



**KARACİĞER TRANSPLANTASYON HASTALARINDA
KLİNİK ECZACILIK HİZMETLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sena GÜZEL KARAHAN

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Ülkü GÜN

İkinci Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ÇAKIR

Eczacılıkta Uzmanlık Tezi – 2024

**T.C.
T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ**

**KARACİĞER TRANSPLANTASYON HASTALARINDA KLİNİK ECZACILIK
HİZMETLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sena GÜZEL KARAHAN

**Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
Eczacılıkta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Ülkü GÜN**

**İkinci Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ÇAKIR**

MALATYA

2024

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Eczacılık Fakültesi Dekanlığı

ETİK BEYANI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak “Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Ülkü GÜN ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Çakır” danışmanlığında hazırlayıp sunduğum “Karaciğer Transplantasyon Hastalarında Klinik Eczacılık Hizmetlerinin Değerlendirilmesi ” başlıklı eczacılıkta uzmanlık tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezinin özgün olduğunu, tezinin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

23/07/2024

Sena GÜZEL KARAHAN

İmza

İÇİNDEKİLER

ÖZET	x
ABSTRACT.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İlaç İlişkili Sorunlar	2
2.1.1. İlaç İlişkili Sorunlar İçin Risk Faktörleri	3
2.1.2. İlaç İlişkili Sorunları Sınıflandıran Sistemler	6
2.1.2.1. Amerikan Hastane Eczacıları Derneği (ASHP) Sınıflandırması.....	6
2.1.2.2. Cipolle Sınıflandırılması.....	7
2.1.2.3. İlaç İlişkili Sorunların ABC'si.....	7
2.1.2.4. Hanlon Sınıflandırılması.....	7
2.1.2.5. Krska et al Sınıflandırması.....	7
2.1.2.6. Granada Sınıflandırılması.....	8
2.1.2.7. Problem-Müdahale-Dokümantasyon (PI-Doc) Sınıflandırılması.....	8
2.1.2.8. Mackie Sınıflandırması.....	8
2.1.2.9. Westerlund Sınıflandırma Sistemi.....	8
2.1.2.10.Yatan hastalarda İlaç İlişkili Sorunlar İçin Dokümantasyon (APS-Doc) Sınıflandırması.....	9
2.1.2.11. Document Sınıflandırması.....	9
2.1.2.12. Norveç Sınıflandırma Sistemi.....	9
2.1.2.13. Aburuz Sınıflandırması.....	10
2.1.2.14. Gordon Sınıflandırması.....	10
2.1.2.15. Hepler-Strand Sınıflandırması.....	10
2.1.2.16. Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (PCNE) Sınıflandırması.....	11
2.1.3. İlaç İlişkili Sorunların Olumsuz Klinik Sonuçları	11

2.1.4. İlaç İlişkili Sorunların Yönetiminde Klinik Eczacının Rolü	12
2.2. Solid Organ Transplantasyonunda Klinik Eczacının Rolü	12
2.3. Karaciğer Transplantasyonu	14
2.3.1. Karaciğer Transplantasyonuna Sık Neden Olan Endikasyonlar	15
2.3.1.1. Hepatit B Virüsü ile İlişkili Karaciğer Hastalığı.....	15
2.3.1.2. Otoimmün Hepatit.....	15
2.3.1.3. Wilson Hastalığı.....	16
2.3.1.4. Hepatit C Virüsü ile İlişkili Karaciğer Hastalığı.....	17
2.3.1.5. Hepatosellüler Karsinom	17
2.3.1.6. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	18
2.3.1.7. Budd Chiari Sendromu	19
2.3.2. Karaciğer Transplantasyonunda İmmünosüpresyon.....	19
2.3.2.1. İndüksiyon Tedavisi.....	20
2.3.2.1.1. Anti-Timosit Globulin	20
2.3.2.1.2. Alemtuzumab.....	21
2.3.2.1.3. Basiliksimab.....	21
2.3.2.2. İdame Tedavi.....	21
2.3.2.2.1. Kalsinörin İnhibitörleri.....	22
2.3.2.2.2. Memeli Rapamisin Hedefi İnhibitörü	23
2.3.2.2.3. Antimetabolitler.....	24
2.3.2.2.4. Glukokortikoidler.....	25
2.3.2.3. İmmünosüresif İlaçların Yan Etkileri.....	25
3. MATERYAL VE METOT	26
3.1. Değerlendirme	26
3.2. İstatistiksel İnceleme.....	28
4. BULGULAR.....	30
5.TARTIŞMA	51
5.1. İlaç İlişkili Sorunların Sınıflandırılması	54
5.2. İlaç İlişkili Sorunlar ve Risk Faktörleri	62
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63

KAYNAKLAR	64
EKLER.....	77
EK-1. Özgeçmiş.....	77
EK-2. Etik Kurul Onayı	78
EK-3. Aydınlatılmış Onam Formu	79
EK-4. Hasta Profil Kaydı.....	82



TEŞEKKÜR

Tez yazma sürecimde bilgi ve desteğini benimle paylaşan danışmanlarım Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Ülkü GÜN'e ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ÇAKIR'a;

Kendimi geliştirmemde yardımcı olan, değerli bilgilerini, emeklerini eksik etmeyerek paylaşan Mefkûre DURMUŞ'a;

Tez çalışmamda desteğini esirgemeyen başta Prof. Dr. Sezai YILMAZ, Prof. Dr. Volkan İNCE ve Doç. Dr. Cemalettin KOÇ olmak üzere tüm İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Karaciğer Nakli Enstitüsü ekibine;

İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık ekibine;

Bütün öğretim hayatım boyunca manevi desteklerini hep hissettiğim canım ailem İhsan GÜZEL ve Mevhibe GÜZEL'e;

Yıllardır beni her türlü halimle kabul eden, tüm zorluklarıma göğüs geren, hayatımı renklere boyayan eşim Furkan KARAHAN'a teşekkür ederim.

Sena GÜZEL KARAHAN

Malatya 2024

ÖZET

Karaciğer Transplantasyon Hastalarında Klinik Eczacılık Hizmetlerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu araştırmanın amacı Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde yatan hastalara klinik eczacılık hizmetlerinin sunulması; ilaç ilişkili sorunların (İLİS) saptanması ve çözüm önerilerinin ilgili hekimle ve/veya diğer sağlık personeli ile sözlü olarak paylaşılması yoluyla klinik eczacının katkısının ortaya konmasıdır.

Materyal ve metot: Çalışma 1 Mayıs-30 Ekim 2023 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde yürütülmüştür. Bu zaman aralığında Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde servis ve yoğun bakımda yatan, karaciğer nakli alıcısı olan ve en az 1 ilaç kullanan hastalarda gözlenen İLİS'ler prospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu sorunların sınıflandırılmasında Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (PCNE) v.9.1 sınıflandırma sistemi kullanılmıştır. İLİS tespit edilen ve edilmeyen hastalarda klinik ve demografik veriler kıyaslanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 373 hastanın 311'inde en az bir İLİS tespit edilmiş ve 373 hastada toplam 620 İLİS kaydedilmiştir. İLİS tespit edilen hastaların kullandığı ilaç sayısının medyan değeri 16 (ÇAA: 12-20), İLİS olmayan hastalarda ise medyan değeri 13.5 (ÇAA: 8-27) olarak bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışmada sorumlu hekim ve hemşireye 620 öneri yapılmış ve bunların 547'sinin (%88,2) kabul edildiği, 73 (%11,8) tanesinin ise kabul edilmediği saptanmıştır. İLİS'lerin nedenlerine göre dağılımı incelendiğinde "doz seçimi" (N3) ile ilgili nedenlerin %44,2 ile en sık neden olduğu, bunu %26,1 ile "ilaç seçimi" (N1) başlığının izlediği görülmüştür. Çalışma kapsamında en az bir komorbidite varlığı, diyabet ve akut böbrek hasarı varlığının İLİS riskini artırdığı bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Multidisipliner sağlık ekibinin bir parçası olarak klinik eczacının, İLİS tespitinde ve yönetiminde rol alarak tedavi başarısına katkı sunabildiği görülmektedir.

Anahtar kelimeler: karaciğer nakli, klinik eczacılık, ilaç ilişkili sorun

ABSTRACT

Evaluation of Clinical Pharmacy Services in Liver Transplantation Patients

Aim: The aim of this study was to provide clinical pharmacy services to patients hospitalized in the Liver Transplant Institute and to reveal the contribution of the clinical pharmacist by verbally sharing possible drug-related problems (DRP) and solution suggestions with the relevant physician and/or other healthcare personnel.

Material and method: The study was conducted at Inonu University Turgut Özal Medical Center Liver Transplant Institute between May 1 and October 30, 2023. During this period, DRPs observed in patients who were hospitalized in the ward and intensive care unit of the Liver Transplant Institute, who were liver transplant recipients and who were taking at least 1 drug were prospectively evaluated. The Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) v.9.1 classification system was used to classify these problems. Clinical and demographic data were compared in patients with and without DRP.

Findings: At least one DRP was detected in 311 of the 373 patients included in the study and a total of 620 DRP were recorded in 373 patients. The median value of the number of drugs used by patients with DRP was 16 (range: 12-20), while the median value was 13.5 (range: 8-27) in patients without DRP ($p<0.05$). In the study, 620 suggestions were made to the responsible physician and nurse and 547 (88.2%) of these were accepted and 73 (11.8%) were not accepted. When the distribution of DRPs according to their causes was analyzed, it was found that ‘‘dose selection’’ (C3) was the most common cause with 44.2%, followed by ‘‘drug selection’’ (C1) with 26.1%. The presence of at least one comorbidity, diabetes and acute kidney injury were found to increase the risk of DRP ($p<0.05$).

Conclusion: As part of a multidisciplinary healthcare team, the clinical pharmacist can contribute to treatment success by taking part in the identification and management of DRP.

Key words: liver transplantation, clinical pharmacy, drug related problem

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABH	: Akut böbrek hasarı
AF	: Atriyal fibrilasyon
APS-Doc	: Yatan hastalarda İlaç İlişkili Sorunlar İçin Dokümantasyon
ASHP	: Amerikan Hastane Eczacıları Derneği
ATG	: Anti-Timosit Globülin
BCS	: Budd-Chiari sendromu
CKD-EPI	: Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İş birliği
CMV	: Sitomegalovirüs
C₀	: Kan çukur konsantrasyonu
C₂	: Verilen dozdan 2 saat sonra kan kontrasyonu
CYP	: Sitokrom p 450
DRP	: Drug-related problems
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FDA	: Amerika Bileşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FK506	: Takrolimus
GIS	: Gastrointestinal sistem
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GLP-1	: Glukagon benzeri peptid-1
HBV	: Hepatit B virüsü
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HSK	: Hepatosellüler karsinom
IL	: İnterlökin
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
İLİS	: İlaç ilişkili sorun
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KKB	: Kalsiyum kanal blokörü

KNİ	: Kalsinörin inhibitörleri
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
mTORi	: Memeli Rapamisin Hedefi İnhibitörleri
NASH	: Non-alkolik steatohepatit
NAYKH	: Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NSAİİ	: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PCNE	: Avrupa Farmasötik Bakım Ağı
PFİK	: Progresif Kalıtsal İntrahepatik Kolestaz
PI-Doc	: Problem-Müdahale-Dokümantasyon
RRT	: Renal replasman tedavisi
SOT	: Solid organ transplantasyonu
SRRT	: Sürekli renal replasman tedavisi
SVO	: Serebrovasküler hastalık
TIPS	: Transjuguler intrahepatik portosistemik şant
UNOS	: Birleşik Organ Bağışı Ağı

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. İlaç hatalarına neden olan faktörler	3
Tablo 2.2. İlaç ilişkili sorunlar için tespit edilen risk faktörleri ve kategorileri.....	5
Tablo 2.3. İmmünoşüpresiflerin yan etkileri.....	25
Tablo 3.1. Kronik böbrek hastalığında (KBH) böbrek fonksiyon evreleri	28
Tablo 4.1. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı	30
Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri ve komorbiditelerinin dağılımı	32
Tablo 4.3. Hastalarda kullanılan ilaçların dağılımı	34
Tablo 4.4. Glomeruler filtrasyon hızı doz öneri dağılımı	35
Tablo 4.5. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin etkileşim düzeylerine göre dağılımı.....	35
Tablo 4.6. Hastaneye yatış nedenlerine göre ilaç sayısı dağılımı	36
Tablo 4.7. Hastaların genel özellikleri arasındaki korelasyonlar	37
Tablo 4.8. İlaç ilişkili sorunların türlerine göre dağılımı	38
Tablo 4.9. İlaç ilişkili sorunların nedenlerine göre dağılımı	39
Tablo 4.10. İlaç ilişkili sorunlara yönelik yapılan önerilerin dağılımı.....	41
Tablo 4.11. İlaç ilişkili sorunlar için yapılan önerilerin kabul durumları	42
Tablo 4.12. İlaç ilişkili sorunların çözümülenme durumlarının dağılımı	42
Tablo 4.13. Hastaların genel özellikleri ile İLİS türleri ve nedenleri arasındaki ilişkiler....	43
Tablo 4.14. Hastaların yattığı birime göre sorun türleri ve nedenlerinin karşılaştırılması ..	44
Tablo 4.15. Klinik özelliklerin İLİS görülme riski açısından değerlendirilmesi	45
Tablo 4.16. İlaç ilişkili sorun örnekleri	45

1.GİRİŞ

Sağlığın korunması, kazanılması ve sürdürülmesinde vazgeçilmez olan ilaçlar bir yandan insanların hayatını kurtarıırken diğer yandan insanlara zarar verebilmektedir (1). Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (PCNE; Pharmaceutical Care Network Europe) tedavide arzu edilen sonuçlara ulaşılmasını engelleyen olay veya durumları ilaç ilişkili sorun (İLİS) olarak tanımlamaktadır (2). İLİS yatan hastalar arasında da sıklıkla görülen bir güvenlik sorunu olup; hastaların mali yükünde artış, hastanede kalış süresinde uzama, hastane başvurusunda artış, yaşam kalitesinde azalma ve artan mortalite ile ilişkilidir (3,4).

Etkili immünoşüpresif ajanların kullanıma girmesi ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemelerle birlikte, karaciğer transplantasyonunun akut veya kronik son evre karaciğer hastalığı olan hastalar için etkili bir tedavi yöntemi haline geldiği bilinmektedir. Karaciğer transplantasyonu sonrası hasta bakımının kronik ve karmaşık doğası nedeniyle bu hasta grubunda İLİS görülme sıklığının daha yüksek olması beklenmektedir (5). Karaciğer transplantasyon alıcılarına etkin ve güvenli bir tedavi sağlanmasında klinik eczacılık hizmetleri sunumu önemli rol oynamaktadır.

Bu araştırmanın amacı İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde yatan hastalara klinik eczacılık hizmetlerinin sunulması; ilaç ilişkili sorunların saptanması ve çözüm önerilerinin ilgili hekimle ve/veya diğer sağlık personeli ile sözlü olarak paylaşılması yoluyla klinik eczacının katkısının ortaya konmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İlaç İlişkili Sorunlar

Hastalıkların tanısı, tedavisi ve önlenmesinde kullanılan ilaçlar yanlış kullanımı sonucunda hastanın morbiditesine ve hatta mortalitesine sebep olabilen dualistik bir tedavi aracı olarak karşımıza çıkmaktadır (6). Tıpta son yüzyılda yaşanan gelişmelere paralel olarak kullanılan ilaç sayısı ve çeşitliliğinde hızlı bir artış görülmektedir (7). Bu duruma bağlı uygulanan kompleks ilaç rejimleri daha fazla yan etki ve ilaç etkileşimine yol açmaktadır (8).

Farmasötik bakım, Hepler ve Strand tarafından 1990 yılında yazılan makalede (9). “hastaların yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla belirlenen sonuçlara ulaşmak için ilaç tedavisinin sorumlu bir şekilde karşılanması” olarak tarif edilmektedir. Yayımlanan bu makale eczacılık faaliyetlerinin odağını, üründen hasta odaklı modele çevirerek dönüm noktası yaratmaktadır (10). Farmasötik bakım, ilaca ait muhtemel ve gerçek sorunların belirlenmesi, çözümlenmesi ve önlenmesi için kritik bir stratejiye sahip olduğu görülmektedir. Bu nedenle İLİS’lerin sınıflandırılması, farmasötik bakımın geliştirilmesi ve farmasötik bakım araştırmaları için önem arz etmektedir (11).

İLİS, arzulanan sağlık sonuçlarına alıkoyan veya alıkoyma olma ihtimali bulunan, ilaç tedavisiyle ilgili bir olay ya da bir durum olarak tarif edilmektedir (12). İLİS’ler dünya çapında sağlık sistemlerinde hastaların zarar görmesine ve ekonomik yükün artmasına sebep olmaktadır. İLİS’ler, yıllar boyunca hem benzerlikler hem de farklılıklar içeren birçok farklı sınıflandırma sistemi ile kategorize edilmektedir. Fakat kullanılan farklı tanımlar ve sınıflandırma sistemleri nedeniyle İLİS’lerin yaygınlığını tahmin etmekte zorluklar yaşanmaktadır (13).

Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) 2016 yılında yayınlamış olduğu raporda ilaç hatalarına neden olan faktörler detaylı bir şekilde kategorize edilerek Tablo 2.1’ de gösterilmiştir (13).

Tablo 2.1. İlaç hatalarına neden olan faktörler

Sağlık çalışanları ile ilişkili faktörler	• Terapötik eğitim yetersizliği • Eksik ilaç bilgi ve deneyimi • Hasta hakkında bilgi eksikliği • Yoğun çalışma koşullarına bağımlı yorgun sağlık çalışanları • Risk algısında eksiklik • Bedensel ve duygusal sağlık problemleri • Sağlık çalışanları ve hasta arasında iletişim problemleri
Çalışma ortamı ile ilişkili faktörler	• İş yoğunluğu ve zaman baskısı • Dikkat dağınıklığı yaratan durumlar • Standart olarak kullanılan protokol ve prosedürlerin yetersizliği • Kaynak eksikliği • Fiziksel çalışma ortamı ile ilgili problemler (ışıklandırma, havalandırma)
Hasta ile ilişkili faktörler	• Hasta özellikleri (karakter, eğitim seviyesi ve dil yetersizliği) • Komorbidite, çoklu ilaç kullanımı, yüksek riskli ilaç kullanımı benzeri tedavi kompleksliğini arttıran durumlar
İlaçlarla ilişkili faktörler	• İlaç isimlendirmede eksiklikler • Etiketleme ve ambalajlamada kusur
Görevler ile ilişkili faktörler	• Order ve yöntem yinelenmesinin otomatize edilmesi • Hasta izleminde yetersizlik
Bilgi sistem teknolojileri ile ilişkili faktörler	• Zorlu elektronik reçete yazım süreci • Hasta kayıtlarının eksikliği • İnsan hatalarına izin verebilecek dizayna sahip olması
Sağlık sistemi basamakları ile ilişkili faktörler	• Sağlık basamakları arasında iletişim sorunları

2.1.1. İlaç ilişkili Sorunlar İçin Risk Faktörleri

İLİS'ler, hastalarda morbidite ve mortalite artışına, hastane başvurusu sıklığında artışa, yatış süresinde uzamaya dolayısıyla sağlık sistemindeki maliyetlerin yükselmesine sebep olmaktadır (14). İLİS'lerin birçoğu önlenabilir olduğu için ortaya çıkmasını kolaylaştıran spesifik risk faktörlerinin tespit edilmesi; sağlık hizmetlerinde kalite, kaynak ve güvenlik optimizasyonunun sağlanmasında büyük önem taşımaktadır.

2021 yılında Lea Jung ve arkadaşlarının 14 çalışma baz alarak yaptığı sistematik analizde İLİS'e neden olan en önemli 5 risk faktörü: nörolojik hastalıkların tedavisi için kullanılan ilaçlar (antiepileptikler, analjezik, antiparkinson, antipsikotikler), polifarmasi (>8

ilaç), >60 yaş, azalmış renal fonksiyon (glomerüler filtrasyon hızı (GFH)<30 ml/dk) ve ≥ 1 komorbidite varlığı olarak saptanmıştır (15).

Garin ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada 16 risk faktörü saptanmıştır. Bunlardan polifarmasi, yüksek vücut kitle indeksi ($>25 \text{ kg/m}^2$), azalmış renal fonksiyon (GFH<30 ml/dk) ve alerji varlığı ilaç ilişkili sorunlarla daha yakından ilişkili olduğu bulunmuştur (16).

2020 yılında Saldanha ve arkadaşlarının yaptığı prospektif gözlemsel çalışmada İLİS'e sebep olan risk faktörlerini; taşikardi, sindirim sistemi ve metabolizma üzerinde etkili iki veya daha fazla ajan kullanımı, sistemik antibiyotik kullanımı ve ilk iki gün içinde kan veya kan ürünleri üzerinde etkili iki veya daha fazla ajan kullanımı olarak tanımlanmaktadır (17).

2015 yılında İLİS'e neden olan risk faktörlerini araştıran Kaufmann ve arkadaşları tarafından risk için 42 tane faktör tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinden 27 tanesi önemli olarak kabul edilmektedir. Delphi tekniği ve Likert ölçeği kullanılarak sınıflandırılan risk faktörleri ve kategorileri Tablo 2.2'de gösterilmektedir (18).

Tablo 2.2. İlaç ilişkili sorunlar için tespit edilen risk faktörleri ve kategorileri

Oldukça Önemli (Likert ölçeği: 4)	Önemli (Likert ölçeği: 3)	Oldukça önemsiz (Likert ölçeği: 2)
• Digoksin kullanımı	• Antiepileptik kullanımı	• Anormal vücut ağırlığı (normalden fazla veya düşük)
• Renal yetmezlik varlığı (glomerüler filtrasyon hızı < 30 ml/dk)	• Antikoagülan kullanımı	• Yaş
• NSAİİ kullanımı	• NSAİİ ve oral antikoagülanların birlikte kullanımı	• Nitrat kullanımı
• Advers ilaç reaksiyon varlığı	• İnsülin kullanımı	• Beta blokör kullanımı
• Trisiklik antidepresan kullanımı	• Dar terapötik aralıklı ilaç kullanımı	• Antiplatelet ilaç kullanımı
• Opiyat kullanımı	• Uyunç problemi	• Son 30 gün içinde hastane yatış öyküsü
• Hepatik yetmezlik varlığı	• Hastanın bilgi eksikliği	• Kalsiyum içeren ilaç kullanımı
• Benzodiazepin kullanımı	• Polimorbidite	• Solunum sistemi ilaçları
• Oral antidiyabetik kullanımı	• Bilişsel durum bozukluğu	• Kalsiyum antagonist kullanımı
• Kortikosteroid kullanımı	• Polifarmasi (> 5 ilaç)	• Yalnız yaşama
• Diüretik kullanımı		• Düşme riski yüksekliği
• Tedarikte zorlanılan ilaçların kullanımı		• Antiasit kullanımı
• Görme bozukluğu		• Renin-anjiyotensin ve aldosteron sistemine etkili ilaçlar
• El becerilerinde bozukluk		• Bakıcıya ihtiyaç duyma
• Antikolinerjik ilaç kullanımı		• Hastanın tedavi hakkında eğitimi
• Hekim önerisi olmadan ilaç kullanımı		
• İletişim sorunları		

NSAİİ: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar

2.1.2. İlaç İlişkili Sorunları Sınıflandıran Sistemler

Akılcı, güvenli ve uygun maliyetli bir ilaç tedavisi; doğru teşhis, etkili tedavi izlem ve takibi ile beraber hastanın tedavi uyumuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Klinik eczacı girişimleri, güvenli ve etkili ilaç kullanımını güvence altına alan bu hedeflerin her bir adımında yer almaktadır. Yapılan çalışmalar klinik eczacıların hastane ortamında İLİS'lerin belirlenmesi ve çözülmesindeki rolünü kanıtlamaktadır (19). Fakat klinik eczacılar farmasötik bakım uygulamalarının geliştirilmesi, dokümantasyonu ve takibi için bir sınıflandırma sistemine ihtiyaç duymaktadır. Bununla birlikte sınıflandırmanın rolü ve yapısı da önem arz etmektedir. İLİS'leri sınıflandıran sistemler, her bir İLİS kategorisi için açık bir tanım ve gruplandırmaya sahip, sorunun kendisini nedeninden ayırabilen özellikleri taşıması gerekmektedir (11).

İLİS'lerin sınıflandırılması farmasötik bakım uygulamaları ve araştırmalarının önemli bir parçası olmakla birlikte, evrensel olarak kabul edilen sınıflandırma sistemi bulunmamaktadır. Bu durum, ilaç araştırmalarında çok çeşitli sınıflandırma sistemlerinin kullanılmasına ve İLİS'lerin tanımı ile nedenlerinin değişkenlik göstermesine yol açmaktadır (20).

Bir eczacı tarafından İLİS'leri tanımlamak, çözmek ve önlemek amacıyla sınıflandırma sisteminin kullanması büyük önem taşımaktadır (21).

2.1.2.1. Amerikan Hastane Eczacıları Derneği (ASHP) Sınıflandırması:

1993 yılında, Amerikan Hastane Eczacıları Derneği (ASHP), İLİS'lerin genel bir sınıflandırmasının önerildiği, bildiriye kabul etmiştir. Bu sınıflandırma Hepler ve Strand'ın sınıflandırma sisteminin ayrıntılandırılmasıyla geliştirilmiştir (22).

ASHP, 1996 yılında ise farmasötik bakım için standart yöntemlerin bahsedildiği kılavuzda daha ayrıntılı bir sınıflandırma yayınlanmıştır. Bu sistemde İLİS "ilaç tedavi sorunları" olarak belirtilmektedir. 1996 yılında yapılan açıklama 1998 yılında tekrar gözden geçirilmiş ve İLİS "belirli bir hasta için optimum sonuca ulaştıracak ilaç tedavisini içeren fiilen veya potansiyel olarak engelleyen bir olay veya durum" şeklinde belirtilmektedir (19).

2.1.2.2. Cipolle sınıflandırması:

1999 yılında Cipolle sınıflandırma sistemi tarafından İLİS'ler "ilaç tedavisi sorunları" şeklinde tanımlanmaktadır. İlaç tedavi sorunları ise "ilaç tedavisini içeren veya içerdiğinden şüphelenilen ve istenen bir hasta sonucuna fiilen veya potansiyel olarak müdahale eden, hasta tarafından yaşanan herhangi bir istenmeyen olay" biçiminde tanımlanmaktadır (19). Bu sınıflandırma Amerika Bileşik Devletleri'nde birçok serbest eczane eczacı tarafından günlük farmasötik bakım faaliyetlerini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Sınıflandırma sistemi içerisinde potansiyel İLİS tanımı yer almamaktadır. Bu durum sınıflandırma sisteminin kullanımını sınırlandırmaktadır (11).

2.1.2.3 İlaç ilişkili Sorunların ABC'si:

2000 yılında Meyboom ve arkadaşları farmakovijilans bakış açısıyla İLİS'ler için temel bir sistem yayınlamıştır. DSÖ'nde kullanılmak üzere hazırlanan sistem, yan etkilere ve advers reaksiyonlara odaklanmaktadır (11). Her kategori kendine özgü tanımlanmış, fakat İLİS'ler için genel bir tanıma yer verilmemiştir. Sistem uygun ve uygunsuz ilaç kullanımı; dozla ilgili ve dozla ilgili olmayan sorunlarla beraber A, B ve C tipi yan etkileri birbirinden ayırmaktadır (23).

2.1.2.4. Hanlon Sınıflandırması:

İlaçların uygunluğunu değerlendirmek için Hanlon ve arkadaşları tarafından ilaç uygunluk indeksine dayalı bir yöntem geliştirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda kullanılan ilaç uygunluk indeksi, ilaç ilişkili potansiyel sorunların değerlendirilmesi için zorunlu olan 10 temel unsuru kapsamaktadır (24). İlaç tedavisinin uygunluğuna ilişkin bir tanıma ise yer verilmemektedir (11).

2.1.2.5. Krska *et al* Sınıflandırması:

332 hasta üzerinde yürüttükleri bir araştırma projesi sırasında karşılaştıkları İLİS'lere dayanarak Krska ve arkadaşları tarafından bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Bu sınıflandırma sistemi İLİS'leri "farmasötik bakım sorunu" olarak adlandırmaktadır. Farmasötik bakım sorunu ise "eczacı tarafından ele alınan farmasötik bakım ihtiyacının bir unsuru" şeklinde tanımlanmaktadır.

2.1.2.6. Granada Sınıflandırması:

1998 yılında bir grup İspanyol uzman, İLİS'leri yorumlamak ve fikir birliğine varmak için bir araya gelmiştir. Bu uzlaşma sonucunda İLİS'ler için “ilaç tedavisi sorunları” terimi kullanılmış ve ilaç tedavisi sorunları 6 ana başlık altında incelenmiştir (25). İlaç tedavi sorunları “farklı nedenlerle tedavi hedeflerine ulaşmayan veya istenmeyen etkiler yaratan farmakoterapiden kaynaklanan, olumsuz sağlık çıktıları” şeklinde tanımlanmaktadır. Alınan uzlaşma kararı 2002 ve 2007 yıllarında birer kez revize edilmiştir. Son sınıflandırma sisteminde potansiyel sorunlar hariç tutulmakta ve tanım genel olarak hastanın sağlık sorunlarından ziyade olumsuz klinik sonuçları vurgulamaktadır (19).

2.1.2.7. Problem-Müdahale-Dokümantasyon (PI-Doc) Sınıflandırması:

İLİS'lerin belgelenmesi ve müdahalelerin takibi için Almanya'da eczacılardan saptadıkları İLİS'leri bildirmelerini isteyen bir çalışma yapılmıştır (26). Belgelenen 632 sorun analiz edilerek, Strand tarafından önerilen sınıflandırma uyarlanmış ve altı ana grup tanımlanmıştır. Sınıflandırma ilk olarak 1995 yılında yayınlanan bir çalışmada kullanılmış ve o zamandan beri çeşitli farmasötik bakım çalışmasında kullanılmaya devam etmektedir. Serbest eczane ortamında kullanım için uygun özelliklere sahip olmayan PI-Doc sınıflandırma sistemi karmaşık bir yapıya sahip olduğu görülmektedir (27).

2.1.2.8. Mackie Sınıflandırması:

Mackie, Cipolle ve arkadaşlarının sınıflandırmasını bir veya daha fazla İLİS'i olan rastgele 50 hasta raporu üzerinden uyarlamış ve ortaya çıkan sınıflandırmayı kendi araştırması için kullanmıştır (28). Bu sınıflandırma sisteminde ilaç ilişkili klinik sorun terimi kullanılmış ve “Bir hasta ilaç tedavisi kaynaklı gerçek veya şüphelenilen bir hastalık veya semptom yaşadığında veya yaşama ihtimali olduğunda ilaçla ilişkili klinik bir sorunun var olduğu kabul edilir” şeklinde belirtilmiştir (11).

2.1.2.9. Westerlund Sınıflandırma Sistemi:

Doktora tezinin parçası olarak geliştirilen bu sistem ilk kez 1999 yılında kullanılmıştır. Sınıflandırmanın dayandığı İLİS tanımı “hastanın bir ilacı kullanmasıyla ilgili olan ve hastanın ilaçtan hedeflenen yararı elde etmesini fiilen veya potansiyel olarak engelleyen bir durum” şeklinde tanımlanmaktadır. Sistemde 14 sorun ve 11 çözüm önerisi

kategorisi ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır (29). Westerlund sistemi, çözüm önerisi veya bunun klinik öneminden ziyade İLİS'lerin sebebine ve kategorize edilmesine odaklanmaktadır (27).

2.1.2.10. Yatan hastalarda İlaç İlişkili Sorunlar İçin Dokümantasyon (APS-Doc) Sınıflandırması:

2007-2008 yılları arasında hastane ortamında karşılaşılan İLİS'lerin tanımlanması, kategorize edilmesi ve değerlendirilmesi amacıyla oluşturulmuştur. Hasta türleri ve İLİS'ler hem hastane ortamında hem de toplum eczanesinde benzerlik gösterse de intravenöz ilaç kullanımı ve reçete yazımında bazı farklılıklar söz konusudur. Bu durum yeni bir sınıflandırma sistemi ihtiyacını doğurmaktadır. İLİS'ler için 10 ana kategori ile 48 alt kategori belirlenmiştir. Sınıflandırma sistemi hem cerrahi hem de cerrahi olmayan servislerde ilaç uzlaşısı başta olmak üzere tedavi sürecinin çeşitli bölümleri için uygun bulunmaktadır. PCNE veya PI-Doc gibi diğer sistemler ile kıyaslandığında, APS-Doc sınıflandırması İLİS'lerin ve/veya farmasötik çözüm önerilerinin tanımını ve kodlamasını kapsamamaktadır (30).

2.1.2.11. Document Sınıflandırması:

Avusturya sağlık sistemi üzerinde İLİS'ler büyük yük oluşturması nedeniyle, serbest eczacılar tarafından sorunların tespit edilmesi, kategorize edilmesi ve kaydedilmesi için geliştirilmiştir. Bu sistemde İLİS'ler 'hasta eğitimi', 'hasta uyuncu', 'yüksek- düşük doz ilaç kullanılması', 'tedavi takibi', 'tedavi edilmemiş hususlar', 'ilaç advers etkileri' 'ilaç seçimi' ve 'diğer' başlıkları altında sınıflandırılmaktadır. 2012 yılında Williams ve arkadaşlarının sistem üzerinde yaptığı gelişmeler klinik müdahale sıklığında artış yaratmış ve sınıflandırma sisteminin ulusal düzeyde uygulanmasını sağlamıştır (27).

2.1.2.12. Norveç Sınıflandırma Sistemi:

Araştırmalarda ve klinik ortamlarda kullanılan sınıflandırma sistemlerindeki farklılığı ortadan kaldırmayı amaçlayan bir grup eczacı ve hekim tarafından oluşturulan sistemdir. Sistem PCNE'den yararlanılarak geliştirilmiştir. 26 hasta değerlendirilerek oluşturulan sınıflandırma sisteminde 6 ana kategori ile 12 alt kategori bulunmaktadır. Sınıflandırma

sistemi, hastane ve eczanelerde kullanımının yanı sıra polikliniklerde ve bakım evlerinde de kullanılmaktadır (31).

2.1.2.13. Aburuz Sınıflandırması:

2006 yılında Aburuz ve arkadaşları tarafından farmasötik bakımın kapsamını sınırlandırdığını düşündükleri İLİS terimi yerine “tedaviyle ilgili sorun” terimi kullanılmıştır. Tedaviyle ilgili sorun “belirli bir hasta için optimum sonucu fiilen yahut potansiyel olarak alıkoyan, hasta tedavisiyle ilgili olay veya durum” şeklinde belirtilmektedir. Sınıflandırma sisteminde tespit edilen tüm sorunlar 6 ana kategori ile 9 alt kategori altında toplanmaktadır. Belirgin tedavi sorunlarının tanımlaması sınıflandırma sisteminin kısıtlamalarından biridir (32).

2.1.2.14. Gordon Sınıflandırması:

2005 yılında Güney Londra’da İLİS yaşayan hastaları belirlemeye yönelik tarama aracının geliştirilmesi ve doğrulanması amacıyla bir makale yayınlamıştır. Bu sınıflandırma sisteminde İLİS kavramı “Bir hastanın yaşadığı ve ilaçlarını etkili bir şekilde yönetme veya alma becerilerini etkileyebilecek herhangi bir sorun” şeklinde tanımlanmaktadır. Tespit edilen tüm İLİS’ler 9 kategori altında sınıflandırılmaktadır. Çalışmayı diğer çalışmalardan ayıran en önemli özellik ise hastaların deneyimleri ve bakış açılarına odaklanmasıdır (33).

2.1.2.15. Hepler-Strand Sınıflandırması:

Strand ve arkadaşları 1990 yılında yayınladıkları makalede, eczacılık mesleğinin odağını üründen hasta ihtiyaçlarına çevirerek karşılaşılan İLİS’leri kategorize etmeyi amaçlamıştır (34).

İLİS tanımı “Hastanın ilaç tedavisini kapsayan ve optimal bir sonuca ulaşılmasını fiilen yahut potansiyel olarak engelleyen olay veya durum” şeklinde tanımlanmaktadır. 1993 yılında ASHP tarafından da benimsenen sınıflandırma sisteminde İLİS’ler 8 başlık altında incelenmektedir. Bu sınıflandırma yaklaşımında İLİS’ler ve nedenler birbirinden ayırlılmamaktadır (19,35).

2.1.2.16. Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (PCNE) Sınıflandırması:

1999 yılında Avrupa Farmasötik Bakım Ağı tarafından İLİS'lerin niteliğini, prevalansını ve insidansını araştırmak amacıyla sınıflandırma şeması oluşturulmuştur. Çeşitli dillere çevrilen PCNE sınıflandırma sistemi, ilaçların incelemesinde yeni yöntemlerin araştırılmasını ilke edinmiştir (36). Sınıflandırma sistemi düzenli olarak revize edilmekte ve uyarlanmaktadır. Yürürlükte olan sürüm, Şubat 2020'deki bir uzman çalıştayını sonrasında geliştirilmiş olan V.9.1'dir.

PCNE sınıflandırma sistemi sorun, neden, planlanan girişimler, girişimin kabul durumu İLİS'in statüsü olmak üzere 5 ana başlık altında incelenmektedir. Sınıflandırma sistemi İLİS'lerin tespit edilmesinden çözümün uygulanmasına kadar çeşitli hususların sınıflandırılmasına olanak tanımaktadır (12,37).

2.1.3. İlaç İlişkili Sorunların Olumsuz Klinik Sonuçlar

İLİS'ler, hasta kabulünden taburcu oluncaya kadar hastane ortamındaki tüm aşamalarda ortaya çıkabilmektedir. Toplumlar için ciddi endişe kaynağı olan İLİS'ler yüksek sağlık bakım maliyetleri, hastanede yatış süresinin uzaması ve artan mortalite ile ilişkili olduğu görülmektedir (38). İLİS'ler yılda yedi milyon hastayı etkilemekte ve her yıl yaklaşık 3,5 milyon doktor muayenehanesi ve bir milyon acil servis ziyaretine neden olmaktadır. İLİS'ler, tüm dünyada hastaneye yatışların %5 ila %41,3'ünden ve taburcu olduktan sonra yeniden yatışların %22'sinden sorumlu tutulmaktadır (39).

İLİS'ler, tedavi maliyetindeki artış nedeniyle hastalar ve sağlık sistemi üzerinde önemli bir ekonomik yüke neden olmaktadır. 2020 yılında Birleşik Krallıkta birinci ve ikinci basamak sağlık hizmetlerinde İLİS'lerin sayısını ve advers ilaç reaksiyonlarının ekonomik yükünü belirlemek için yürütülen bir çalışmada yılda 237 milyon İLİS meydana geldiği ve önlenebilir advers ilaç reaksiyonlarına bağlı yılda 1708 ölüm ile sağlık hizmetlerine 98 milyon euro maliyete neden olduğu görülmektedir (40).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 200.000 kişi İLİS nedeniyle hayatını kaybetmekte ve bu durum her yıl en az 200 milyar dolara mal olmaktadır (41). Baena ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada acil servis ziyaretlerinin %33,3'ünün ilaca

bağlı olumsuz sonuçlardan meydana geldiğini ve ilaca bağlı olumsuz sonuç başına düşen yaklaşık maliyetinin 426 dolar olduğu bildirilmektedir (42).

2.1.4. İlaç İlişkili Sorunların Yönetiminde Klinik Eczacının Rolü

Klinik eczacıların multidisipliner ekibe dahil edilmesiyle İLİS'lerin çoğu tahmin edilebilmekte, önlenmesi veya sıklıklarının azaltılması ile ilaç güvenliliği ve etkinliği artırılabilir (43). Klinik eczacılar, özellikle klinik ortamlarda diğer sağlık çalışanlarıyla iş birliği içinde çalışırken İLİS'leri belirleyerek ve çözerek ilaçların akılcı kullanımını sağlamada önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada İLİS'leri çözmek veya önlemek için klinik eczacılar tarafından sunulan önerilerin doktorlar tarafından %41-96 arasında kabul edildiği bildirilmektedir (44).

Klinik eczacılar terapötik tedavi planlarının uygulanmasında ve izlenmesinde aktif olarak görev almaktadır. Klinik eczacının aktif görev alabilmesi için hastanın tanısına, laboratuvar değerlerine, komorbiditelerine ve ilaç öyküsüne ulaşabiliyor olması ve hastaya uygulanan bu ilaç tedavisini en son kılavuzlarla karşılaştırması gerekmektedir (45).

2020 yılında İsviçre'de yürütülen bir çalışmada klinik eczacılık hizmetlerinin sunulmasıyla, advers ilaç reaksiyonlarının azaldığı ve sağlık maliyetlerinde ciddi düşüşlerin sağlandığı bildirilmektedir (46). On dört tane çalışmanın incelendiği bir meta analizde klinik eczacılık hizmetlerinin, yatan hastaların yatış süresini, yeniden başvuru oranlarını ve ayrıca hastaların hastanede yatış sırasındaki ölüm oranlarını azalttığı belirtilmiştir (47). Randomize prospektif kontrollü bir çalışmada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) görülen hastalarda klinik eczacının farmasötik bakım hizmeti verdiği grupta ilaç uyumlarının anlamlı olarak daha yüksek çıktığı görülmektedir (48).

Klinik eczacılar, dünyanın dört bir yanında multidisipliner ekibin bir parçası olarak her yaştan yatan veya ayakta tedavi gören hastaların farmasötik bakımında aktif rol oynamaktadır (49).

2.2. Solid Organ Transplantasyonunda Klinik Eczacının Rolü

Yirminci yüzyılın ortalarında ilk kalp, karaciğer, böbrek ve akciğer transplantasyonlarının gerçekleştirilmesiyle başarılı klinik organ nakli dönemi başlamıştır. İmmünolojik süreçlerin daha iyi anlaşılması, organ koruma ve cerrahi tekniklerdeki

gelişmeler solid organ transplantasyonunu (SOT) çoğu organ yetmezliği türünde tercih edilen tedavi haline getirmektedir. En sık yapılan SOT'lar visseral organların (böbrek, karaciğer ve pankreas) ardından torasik organların (kalp ve akciğer) SOT'larıdır (50).

İmmünoşüpresif tedavi, transplantasyon sonrası hasta bakımında kritik öneme sahip olduğu görülmektedir. Hastalar, greft reddi ataklarını ve SOT'un başarısını sağlamak için hayatlarının geri kalanında immünoşüpresif tedavi almaktadır. Aşırı immünoşüpresyon, organ toksisitesi, advers ilaç olaylarının insidansında artış, hayatı tehdit eden enfeksiyonlar ve transplantasyon sonrası maligniteye sebep olmaktadır. Yetersiz immünoşüpresyon ise rejeksiyon ve greft kaybı riskini artırmaktadır. Terapötik hedefe genellikle immünoşüpresif ilaç seviyelerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi ve dozun bireyselleştirilmesi ile ulaşılmaktadır (51).

İmmünoşüpresif farmakoterapinin kendi karmaşıklığına ek olarak, transplantasyon alıcısında dikkate alınması gereken çok sayıda başka farmakoterapötik konu bulunmaktadır.

Transplantasyon hastaları aldıkları immünoşüpresif rejimlerden dolayı viral (sitomegalovirüs (CMV), herpes simpleks virüsü), bakteriyel ve fungal (kandida, pnömosistis) enfeksiyonlara oldukça yatkındır. Tedavi için antimikrobiyal ajanlar uygulanmaktadır. Bu durum transplantasyon hastalarında polifarmasi görülme sıklığını arttırmaktadır.

İmmünoşüpresif tedavi olarak kullanılan kalsinörün ve rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) inhibitörleri sitokrom p450 (CYP) enzimleri tarafından metabolizma edilmektedir. Bu ilaçlar CYP enzimlerinin inhibitörleri ve indükleyicileri ile birlikte kullanıldığında ilaç-ilac etkileşimlerinin ortaya çıkma ihtimalinin yüksek olduğu görülmektedir. İlaç-ilac etkileşimine bağlı oluşabilecek advers ilaç olaylarının tanınması ve yönetilmesi için hastalar yakından takip edilmesi gerekmektedir (52).

Post transplant yönetimin özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, farmakoterapi konusunda benzersiz bir eğitime sahip olan klinik eczacılar, Birleşik Organ Bağışı Ağı (UNOS) tüzüğünde tanımlandığı gibi multidisipliner transplantasyon ekiplerinin belirlenmiş üyeleridir (5).

Klinik eczacıların transplantasyon hastalarının bakımına aktif katılımı esas olarak 1970 yılında Kuzey Amerika'da rapor edilmiştir.

2018 yılında Michael ve arkadaşları tarafından üçüncü basamak bir hastanede karaciğer transplantasyonu sonrası eczacıya danışıldıktan sonra hastalarda terapötik takrolimus düzeylerinin miktarında %96'lık bir iyileşme olduğu görülmektedir. Yaşları 25 ila 77 arasında olan 74 hastanın 59'unda, post transplantasyon dönemde eczacıya danışıldıktan sonra terapötik takrolimus düzeylerinin sayısında artış olduğu bildirilmektedir (48).

Asavakarn ve arkadaşları tarafından 50 karaciğer transplantasyon hastasında ilaç uyumunun değerlendirildiği çalışmada, verilen farmasötik bakım eğitimleri sonucunda hastaların immünosüpresif ilaç kullanımı konusundaki bilgi ve farkındalıklarının önemli ölçüde arttığı bildirilmektedir (53,54).

2.3. Karaciğer Transplantasyonu

Starzl ve arkadaşları tarafından 1967 yılında ilk kez uygulanmasından bu yana, karaciğer transplantasyonu siroz, fulminan hepatit, bazı metabolik karaciğer bozuklukları ve primer/metastatik karaciğer tümörleri de dahil olmak üzere bir dizi karaciğer hastalığı için altın standart tedavi yöntemi haline gelmiştir (55). 1980'li yılların sonlarına kadar karaciğer transplantasyonunda kullanılan tüm greftler kadavra donör havuzundan sağlanmıştır. Fakat, kadavra donör havuzunun bekleme listesindeki karaciğer hastalarının ihtiyaçlarını karşılayamaması yeni bağış yöntemlerinin uygulamaya konmasına yol açmıştır. Bu anlamda en önemli gelişme, canlı vericili karaciğer transplantasyonunun uygulanmaya başlanması olmuştur (56). Strong ve arkadaşları tarafından 1989 yılında bildirilen ilk başarılı canlı vericili karaciğer transplantasyonuna kadar kadavra vericili karaciğer transplantasyonu dünya çapında karaciğer naklinde kullanılan tek yöntem olmuştur (57).

Türkiye'de transplantasyonun tarihi Doktor Mehmet Haberal ile başlamaktadır. Haberal ve arkadaşları köpek ve domuzlarda karaciğer transplantasyonu üzerine ilk deneysel çalışmaları yapmıştır. Haberal 1988 yılında Türkiye'de ilk yetişkinden yetişkine kadavra vericili karaciğer transplantasyonunu, 1990 yılında ise yetişkinden çocuğa ilk canlı vericili karaciğer transplantasyonunu gerçekleştirmiştir (58). Türkiye'de karaciğer naklinin tarihi, başlangıç aşaması (1988-1996), gelişme aşaması (1997-2001) ve yükseliş ve yayılma aşamasıdır (2002-2014) (58).

Türkiye, dünya çapında nüfus başına en yüksek karaciğer transplantasyon hacimlerinden birine sahiptir. Türkiye'de Aralık 1988 ile 15 Mayıs 2023 tarihleri arasında toplam 18.872 karaciğer transplantasyonu yapılmıştır. Transplantasyon sonrası 1 yıl içinde sağkalım oranı %90 olarak bildirilmiştir (59).

2.3.1. Karaciğer Transplantasyonuna Sık Neden Olan Endikasyonlar

2.3.1.1. Hepatit B Virüsü ile İlişkili Karaciğer Hastalığı:

Hepatit B enfeksiyonuna, zarflı bir DNA virüsü olan hepatit B virüsü (HBV) neden olmaktadır. HBV enfeksiyonu akut veya kronik olarak gözlemlenebilmektedir. Akut hepatit B genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalık olup vaka ölüm oranı %0,5-1'dir. Kronik hepatit B, altı aydan daha uzun süre kanda veya serumda saptanabilir. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) varlığı olarak tanımlanmakta ve bir hastalık spektrumunu kapsamaktadır (60). Maruziyet yaşı, kronik enfeksiyon riskini belirlemede önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocukluk çağında edinimi takiben kronikleşme daha yaygın gözlemlenmektedir. 1-8 yaş aralığında kronik HBV enfeksiyonu olanların yaklaşık %25-40'ında karaciğer hastalığına bağlı son evre karaciğer yetmezliği yahut hepatosellüler karsinom (HSK) gelişmektedir. Ülkemiz verilerine göre 18 yaş üstünde olan her üç kişiden biri HBV ile enfekte veya HBV enfeksiyonu geçirmiştir (61). Türkiye'de 2012-2016 yılları arasında gerçekleştirilen karaciğer transplantasyonu vakalarının yarısından fazlası virüs kaynaklı hepatitlerden kaynaklanmaktadır (62).

HBV ağırlıklı olarak enfekte kan ve tükürük, menstrüel ve vajinal akıntı, anne sütü gibi vücut sıvılarına perkütan veya mukozal maruziyet yoluyla yayılmaktadır (63). HBV enfeksiyonu nedeniyle dekompanse sirozu olan hastalar tam viral baskılama elde etmek amacıyla mümkün olduğunca erken nükleozid analogları ile tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavinin amacı, karaciğer fonksiyonlarını iyileştirilmesi, karaciğer transplantasyon ihtiyacını ortadan kaldırılması ve transplantasyon gerektiren hastalarda transplantasyon sonrası HBV nüks riskini azaltılmasıdır.

2.3.1.2. Otoimmün Hepatit:

Otoimmün hepatit, dolaşımdaki otoantikorlar ve yükselmiş serum globulin seviyeleri ile karakterize kronik, inflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır. Hastalık akut hepatit olarak

başlayabilir fakat kronik karaciğer hastalığına hatta siroza kadar ilerleyebilmektedir. Otoimmün hepatit her yaşta ve tüm etnik gruplarda görülebilir, ancak çoğunlukla kadınlarda görülmektedir (64). Hastalık genetik olarak yatkın bireylerde çevresel bir tetikleyiciye maruz kalınması ile karaciğer oto antijenlerine yönelik T hücresi aracılı otoimmün yanıt oluşması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Otoimmün hepatit Tip I ve Tip II olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmaktadır. Tip I otoimmün hepatit hafif veya orta şiddette, genellikle yetişkinlerde görülmektedir. Tip II otoimmün hepatit ise bebeklik ve çocukluk döneminde görülüp hastalık orta veya şiddetli seyretmektedir (65).

Otoimmün hepatit, steroidler de dahil olmak üzere immünosüpresif tedaviye iyi yanıt vermektedir. Karaciğer transplantasyonu, otoimmün hepatitte siroz yahut fulminan karaciğer yetmezliği durumunda, immünosüpresif tedavinin genellikle etkisiz ve potansiyel olarak zararlı olduğu durumlarda endikedir (66). Transplantasyon yaşının 50'den fazla olması sağkalımın azalması ile ilişkilendirilmektedir (67).

2.3.1.3. Wilson Hastalığı:

Wilson hastalığı, patolojik bakır birikimi ile karakterize otozomal resesif kalıtıma sahip bakır metabolizması bozukluğu olarak karşımıza çıkmaktadır. Transmembran bakır taşıyıcı ATPaz kodlayan *ATP7B* genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (68). *ATP7B* işlevinin olmaması veya bozulması, bakırın safra yoluyla atılımını azaltarak toksik hepatoselüler bakır birikimine neden olmaktadır. Sonunda depolama kapasitesini aşarak kan dolaşımına salınan hepatik bakır başta beyin, böbrekler ve kornea olmak üzere organlarda birikmektedir.

Bu hastalık her 30.000 kişiden 1'ini etkilemektedir. Wilson hastalığı klinik olarak karaciğer hastalığı, ilerleyici bir nörolojik bozukluk, psikiyatrik hastalık veya bunların kombinasyonu olarak ortaya çıkabilmektedir. Karaciğer tutulumunun klinik seyri, karaciğer biyokimyasında asemptomatik yükselmelerden, akut karaciğer hasarı, kronik hepatit ve siroza kadar değişkenlik göstermektedir.

Tedaviye yanıt vermeyen Wilson ve dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalar için karaciğer transplantasyonu endikedir. Karaciğer transplantasyonu, Wilson hastalığının hepatik metabolik kusurlarını düzeltmekte ve tedavisi olmaksızın ekstrahepatik bakır

bileşiminin normalleşmesine izin vermektedir. Transplantasyon sonrası hem yetişkinler hem de çocuklar da uzun vadeli hasta ve greft sağkalımı görülmektedir (69).

2.3.1.4. Hepatit C Virüsü ile İlişkili Karaciğer Hastalığı:

Önemli bir halk sağlığı olan Hepatit C Virüs (HCV) enfeksiyonu, karaciğer hastalığına yol açarak yılda yaklaşık 399.000 kişinin ölümüne neden olmaktadır; bu ölümlerin çoğu siroz veya HSK 'dan kaynaklanmaktadır. 2019 yılında DSÖ düşük ve orta gelirli ülkelerde 58 milyon kişinin kronik olarak enfekte olduğunu tahmin etmektedir. Kan yoluyla buluşan virüs, sağlık ortamlarında tıbbi ekipmanların, özellikle şırınga ve iğnelerin yeniden kullanılması veya yetersiz sterilizasyonu, cinsel ilişki, kontrolden geçirilmemiş kan ürünleri, diyaliz ile yayılmaktadır. HCV enfeksiyonuna dünya genelinde altı ana HCV genotipinden herhangi biri neden olmaktadır. Bu genotiplerin dağılımı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir (70). Hem akut hem de kronik hepatite neden olabilen HCV enfeksiyonu ekstrahepatik belirtilere de yol açabilmektedir. HCV ile enfekte kişiler arasında en yaygın üç komorbidite depresyon, diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığıdır (71).

HCV enfeksiyonuna karşı bir aşı yoktur, ancak doğrudan etkili antiviral ilaçlarla tedavi edilebilmektedir. Tedavinin amacı semptomları gidermek ve uzun vadeli karaciğer hasarını önlemektir.

Karaciğer transplantasyonu için yaygın bir endikasyondur. Karaciğer transplantasyonu öncesinde hastanın HCV enfeksiyonu tedavi edilmezse greft yetmezliğine yol açabilmektedir. HCV viremi olan tüm karaciğer transplantasyon alıcıları, greft hasarını önlemek için en kısa sürede tedavi edilmesi gerekmektedir (72).

2.3.1.5. Hepatosellüler Karsinom:

Primer karaciğer kanseri dünyada en sık görülen yedinci kanserdir ve kanserden ölümlerin ise en yaygın ikinci nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (73). Küresel olarak, HSK karaciğer kanserinin baskın türüdür ve toplam kanser vakalarının yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır. Alkol tüketimi, yaş, cinsiyet, metabolik hastalıklar, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, aflatoksin, HBV, HCV, ile tetiklenen oksidatif stres ve inflamasyon zemininde gelişmektedir (74). Çoklu tedavi seçenekleri mevcuttur; fakat sadece karaciğer

transplantasyonu veya cerrahi rezeksiyon küratif etki göstermektedir. 1996 yılında Mazzaferro ve arkadaşları, HSK hastalarının karaciğer transplantasyonu için seçilmesinde kısıtlayıcı kriterler uygulandığında yüksek sağkalım oranlarının görüldüğünü tespit etmişlerdir. Milan olarak adlandırılan bu kriterler, transplantasyonun 5 cm veya daha küçük tek bir tümörü veya her biri 3 cm veya daha küçük üç tümörü olan, makrovasküler invazyonu olmayan ve metastazı olmayan hastalarda yapılması gerektiğini belirtmektedir (75).

2.3.1.6. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı:

Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH), karaciğerde alkol kullanımından bağımsız anormal derecede yağ birikimi (karaciğer ağırlığının > %5) ile karakterize olup steatohepatit, son dönem karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanserine kadar uzanan bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (76). Karaciğer hücrelerinde yağlanma makroveziküler ve mikroveziküler yağlanma olmak üzere iki çeşittir. Makroveziküler yağlanma nükleusun yerini değiştiren büyük lipit damlacığının varlığı olup mikroveziküler yağlanma ise nükleusun yerini değiştirmeyen çok sayıdaki küçük lipit damlacığının varlığıdır. Makroveziküler yağlanma mikroveziküler yağlanmaya göre daha ciddi sorunlara yol açmaktadır (77).

Dönemimizde NAYKH, toplumda en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır. Türkiye'de yapılan geniş çaplı tarama çalışmaların sonucunda NAYKH prevalansı %48,3-60,1 arasında saptanmıştır. NAYKH etiyojisinde başta diabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik nedenler yer almakla birlikte, konjenital nedenler, çevresel faktörler ve bazı ilaçlar da bu tabloya neden olmaktadır. Neden olan ilaçlar amiodaron, kortikosteroidler, metotreksat, total parenteral nütrisyon, kemoterapötik ilaçlar (tamoksifen, 5-Florourasil, sisplatin), tetrasiklinler, valproik asit, salisilik asit, vitamin A ve türevleridir (78).

NAYKH tedavisinde metabolik düzenleyici ilaçlar (metformin, tiyazolidindiyonlar, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri), antioksidan ilaçlar (E vitamini), lipit düzenleyici ilaçlar (statin, fibrat) yer almaktadır.

NAYKH'a bağlı gelişen dekompanse siroz ve HSK endikasyonlu karaciğer transplantasyon sıklığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek artmaktadır. Bekleme listesinde yer alan karaciğer alıcılarında en sık görülen ikinci etiyolojik faktördür. Karaciğer

transplantasyonu sonrasında transplantasyon merkezleri tarafından değişik oranlarda hastalık nüksü ya da yeni gelişimli NAYKH vakaları bildirilmektedir (76).

2.3.1.7. Budd Chiari Sendromu:

Budd-Chiari sendromu (BCS), inferior vena kava ile sağ atriyum ve küçük hepatik venler arasındaki herhangi bir seviyede hepatik çıkış yolunun tıkanmasıyla karakterize, nadir görülen fakat yaşamı tehdit eden bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Hepatik venöz çıkış tıkanıklığının nedeni ne olursa olsun, artmış hepatik sinüzoidal basınç ve portal hipertansiyon hepatositlerde iskemik hasara neden olmaktadır. Terapötik müdahalelerle veya venöz kollateral sistemin geliştirilmesiyle hafifletilmezse, siroza sebep olmaktadır (79). BCS'nun klinik belirtileri heterojen olup akut karaciğer yetmezliğinden tamamen asemptomatik hastalara kadar değişkenlik göstermektedir. Hastalarda karın ağrısı, asit ve hepatomegali üçlüsü yaygın olarak görülmektedir (80). Risk faktörleri ise miyeloproliferatif hastalıklar, oral kontraseptifler, sarkoidoz, Behçet hastalığı, hiperhomosisteinemi, gebelik, protein C ve S eksikliğidir. Son yıllarda gelişen tedavi seçenekleriyle birlikte, beş yıllık sağkalım oranları %80 ile %90 arasında değişmektedir.

Tedavinin temel taşı antikoagülyasyondur. Antikoagülan ajan kullanılmasına rağmen hastaların çoğunluğu anjiyoplasti, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) gibi ek tedavi stratejilerine ihtiyaç duymaktadır (81).

Karaciğer transplantasyonu, diğer tedavi seçeneklerinin etkisiz olduğu BCS'lu hastalar için tek kurtarıcı seçenek olabilmektedir. Yapılan retrospektif analizde, BCS'de karaciğer transplantasyonun sağkalım üzerindeki faydasını değerlendirmiş ve %71 ile %89,4 arasında değişen beş yıllık sağkalım oranları bildirmiştir (82).

2.3.2. Karaciğer Transplantasyonunda İmmünosüpresyon

Karaciğer transplantasyonu sonrası hasta ve greft sağkalım oranlarındaki iyileşme, gelişmiş cerrahi teknikler, daha iyi perioperatif bakım ve immünosüpresif ilaçların artan etkinliği gibi birçok faktörle ilişkilendirilmektedir. Etkili immünosüpresyon yönetimi, karaciğer transplantasyon alıcılarında optimum sonuçlara ulaşmanın merkezinde yer almaktadır (83). Allograft'a karşı immünolojik yanıtın farklı adımlarını hedef alan çok sayıda immünosüpresif ajan bulunmaktadır. Bununla birlikte, transplantasyon sonrası uzun süre

immünosüpresyon, alıcılarda rejeksiyon ataklarını azaltırken, hastaları enfeksiyon, maligniteler ve her ajana özgü spesifik yan etkiler açısından daha yüksek risk altına sokmaktadır (84). Yapılan bir çalışmada, bir yıldan fazla hayatta kalan transplantasyon alıcılarında, önde gelen iki ölüm nedeni malignite ve enfeksiyon olup, sırasıyla hastaların %16,4'ünde ve %10,5'inde görüldüğü belirtilmiştir (85).

Dünya çapında transplantasyon merkezleri tarafından kullanılan farklı immünosüpresyon protokolleri vardır; ancak her karaciğer transplantasyon alıcısı, tedavinin faydalarını ve potansiyel zararlarını dengelemek için bireysel olarak uyarlanmış bir immünosüpresyon rejimine ihtiyaç duymaktadır (86).

Transplantasyon alıcılarına uygulanan immünosüpresif tedavi, indüksiyon ve idame tedavi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

2.3.2.1. İndüksiyon Tedavisi

İndüksiyon tedavisi akut rejeksiyon ataklarından korunmak için perioperatif olarak kullanılan profilaktik ilaç tedavisi olarak ifade edilmektedir (87).

2.3.2.1.1. Anti-Timosit Globülin:

Anti-timosit globülinler (ATG), dolaşımdaki lenfositlerin tükenmesini sağlamak için çoklu T-hücresi yüzey antijenlerine karşı kullanılan poliklonal hayvan antikorlarıdır. Antikorlar, gama globulin elde etmek amacıyla insan lenfoid dokuları ile immünize edilen at ve tavşanlarda oluşan serumdan elde edilmektedir (86). Tavşandan elde edilen ATG attan elde edilen ATG'ye göre daha az fırsatçı enfeksiyon, nadir görülen ciddi yan etki ve daha iyi etkinlik göstermesi ile daha üstün bulunmuştur (87). ATG, karaciğer transplantasyonunda indüksiyon ajanı olup bunun yanı sıra steroide dirençli rejeksiyon tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır.

İnfüzyon reaksiyonları, serum hastalığı, şiddetli sitokin salınım sendromu ATG infüzyonunun nadir görülen yan etkileridir. İnfüzyon reaksiyonlarını önlemek için ATG infüzyonundan önce antihistaminikler ve asetaminofen kullanılması önerilmektedir (88).

2.3.2.1.2. Alemtuzumab:

Alemtuzumab (Campath-1H, MabCampath), T ve B lenfositleri ve NK hücreleri dahil olmak üzere dolaşımdaki mononükleer hücrelerde eksprese edilen bir glikoprotein olan CD52'ye karşı yönlendirilmiş insanlaştırılmış bir IgG1 monoklonal antikordur (89). Dolaşımdaki lenfositleri hızlı ve sürekli olarak tüketebilen güçlü bir ajan olup SOT'da indüksiyon ajanı olarak kullanılmaktadır (90).

İndüksiyon ajanı olarak karaciğer transplantasyonunda alemtuzumab deneyimi sınırlıdır. Bir çalışmada alemtuzumab ile tedavi edilen HCV negatif hastalarda akut rejeksiyon oranında azalma ve daha düşük oranda nefrotoksisite bildirilmiştir (91). Alemtuzumab ile tedavi edilen karaciğer transplantasyon hastaları arasında enfeksiyon oranlarında, özellikle de herpes simpleks virüsünde belirgin artış gözlenmiştir ve geçmişte HCV-pozitif alıcılar için dikkatli olunması tavsiye edilmektedir (92,93). Alemtuzumabın klinik olarak önemli diğer yan etkileri arasında sitokin fırtınası ve otoimmün hastalıklar yer almaktadır.

2.3.2.1.3. Basiliksimab:

İnterlökin-2 ve reseptörü CD25, T lenfositlerinin proliferasyonu ve aktivasyonunda ve hücrel immün yanıtın tetiklenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Basiliksimab kimerik CD25 monoklonal antikor olup T-hücrelerinin proliferatif yanıtını baskılamaktadır.

Karaciğer transplantasyonu için basiliksimab, kortikosteroid veya kalsinörin inhibitörü gibi eşlik eden bir immünosüpresan ajandan kaçınılması veya dozajının azaltılması gereken hastalar için önemli bir role sahiptir. İndüksiyon tedavisi olarak kortikosteroid alanlara kıyasla basiliksimab alan hastalarda daha az diabetes mellitus, daha az CMV enfeksiyonu ve daha yüksek GFH gözlenmiştir (86). Bir meta-analizde, karaciğer transplantasyon alıcılarında basiliksimab kullanımının, korunmuş böbrek fonksiyonu, steroide dirençli akut rejeksiyon oranlarında azalma ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmada hasta ve greft sağkalımı açısından bir fark bulunamamıştır (94).

2.3.2.2. İdame Tedavi:

İdame tedavide hem akut hem de kronik reddetmeyi engelleyerek greft ömrünü sürdürmeyi amaçlayan immünosüpresif ilaç devam tedavisi olarak tanımlanmaktadır (95,96).

2.3.2.2.1. Kalsinörin İnhibitörleri:

Kalsinörin inhibitörleri (KNİ), 1980'lerde kullanıma girmelerinden bu yana, karaciğer transplantasyon alıcılarında kullanılan idame immünosüpresif rejimlerin başında yer almaktadır.

Siklosporinin 11 amino asitten oluşan siklik peptit yapısına sahip olduğu görülmektedir. Başlangıçta yeni antifungal ajanlar ararken keşfedilen siklosporin, SOT'u takiben immünosüpresyon için cazip bir ajan olmasını sağlayan birçok immünolojik özelliğe sahip olduğu bulunmuştur (97). Siklosporin, hücre içinde protein yapısındaki siklofiline bağlanmaktadır. Oluşan bu kompleks daha sonra kalsinörin adı verilen hücre içi bir moleküle bağlanarak aktivitesinin engellenmesine ve dolayısıyla T hücresi aktivasyonunun inhibe edilmesine yol açmaktadır (98). Siklosporinin biyoyararlanımı bireyler arasında bağırsak emilimindeki değişkenlikler nedeniyle büyük ölçüde farklılık göstermektedir, aynı zamanda bu süreç gıda alımı, diyabet, gastrik motilite sorunları ve ishalden de etkilenmektedir. Bağırsak emilimindeki değişkenlik, mikroemülsiyon formülasyonlarının oluşturulmasıyla azaltılmıştır (99).

FK506 olarak bilinen takrolimus, 1984 yılında Japonya'da bir toprak mantarı olan *Streptomyces tsukubaensis*'in fermantasyon suyundan izole edilerek oluşturulmuştur. Takrolimus immünosüpresif etkisini mononükleer hücrelerin sitozolünde FK-bağlayıcı protein-12'ye bağlanarak, kalsiyum, kalmodulin ve kalsinörini de içeren bir kompleks oluşturarak göstermektedir. Bu hücre içi yapı, kalsinörinin fosfataz aktivitesini bloke ederek aktive T hücrelerinin translokasyonunu önlemektedir (100). Emilimi gastrointestinal geçiş süresine bağlıdır ve gıdanın lipit içeriğinin yanı sıra gıdanın varlığı veya yokluğundan da etkilenmektedir. En iyi emilim aç karnına gözlemlenmektedir (101).

Takrolimus ve siklosporinin karaciğer transplantasyon alıcılarında etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, takrolimus siklosporine kıyasla daha düşük akut hücresel red ve mortalite riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (102,103). Yapılan çalışmalar takrolimusun karaciğer transplantasyon hastalarında ana immünosüpresif ajan olduğunu göstermektedir (104).

KNİ'leri dar terapötik aralığa sahip olup, hastalar arasında yüksek oranda farmakokinetik ve farmakodinamik değişkenlik göstermektedir. Hastalarda KNİ'lerini gerekli terapötik aralıkta tutabilmek için terapötik ilaç izlemine bir ihtiyaç duyulmaktadır.

Takrolimus için kan çukur konsantrasyonu (C_0) ilk 1 ila 2 ay için 10 ila 12 ng/mL, 3 ila 6 ay için 7 ila 9 ng/mL ve daha sonra 5 ila 8 ng/mL hedeflenmektedir (105). Siklosporin C_0 seviyelerinde ise transplantasyon sonrası erken dönemde 250 ng/mL ve daha sonra 150 ng/mL olarak hedeflenmektedir. Siklosporin için bazı transplantasyon merkezlerinde verilen dozdan 2 saat sonra kan konsantrasyonu (C_2) takibi de yapılmaktadır. Siklosporinin C_2 seviyesi hedef, ilk 3 ay için 800-1400 ng/mL, 6 ay sonra 600-1000 ng/mL ve transplantasyondan 1 yıl sonra 500-700 ng/mL aralığında tutulmaktadır (106).

KNİ'leri karaciğerde CYP3A4 ve CYP3A5 başta olmak üzere CYP enzim sistemi tarafından metabolize edilmektedir. Buna bağlı olarak CYP enzim sistemini inhibe ettiği bilinen ketokonazol, eritromisin, kalsiyum kanal blokörü (KKB) gibi ilaçlarla beraber uygulanması KNİ'lerinin kan çukur düzeyini arttırırken, CYP enzim sistemi indükleyicileri olarak bilinen fenitoin, fenobarbital, karbamazepin ve valproat gibi ilaçlarla birlikte kullanımı ise KNİ'lerinin kan çukur seviyesini düşürmektedir (107).

2.3.2.2.2. Memeli Rapamisin Hedefi İnhibitörü:

Memeli Rapamisin Hedefi İnhibitörleri (mTORi) sirolimus ve everolimusdur. Makrosiklik antibiyotik yapısına sahip olan sirolimus *Streptomyces hygroscopicus*'un fermantasyonu ile elde edilmektedir (108). Başlangıçta antifungal bir ajan olarak geliştirilmesine rağmen, 2003 yılında Amerika Bileşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) tarafından böbrek naklinde immünosüpresif ajan olarak onay almıştır. Everolimus ise sirolimus türevi olup, daha lipofilik yapıya sahip olduğu bilinmektedir (109). Sirolimus ile everolimus sitoplazmaya girdikten sonra, FK bağlayıcı proteine bağlanır ve mTOR'un etkinliği düzenlenerek interlökin (IL)-2 aracılı sinyal inhibe edilir. Buna duruma bağlı T ve B hücre aktivasyon yanıtı bloke edilerek çoğalması önlenmektedir.

İmmünosüpresif etkilerinin yanı sıra, mTORi antiproliferatif etkileri olduğu ve transplantasyon sonrası nüks ve de novo malignite riskini azalttığı bilinmektedir (108).

mTORi'leri karaciğer transplantasyon sonrası erken dönemde verildiğinde, greft kaybı ve hasta ölümüyle sonuçlanan erken hepatik arter trombozu ile de ilişkilendirilmektedir (109).

mTORi'leri ayrıca cerrahi yara iyileşmesini engellemektedir. Bu nedenle SOT'dan sonra erken dönemde uygulandığında daha fazla yara komplikasyonuna sebep

olabilmektedir. Karaciğer transplantasyon alıcısı için mTORi'lerden birinin kullanılması düşünülüyorsa, hepatik arter trombozu riskinden kaçınmak ve yara iyileşmesi açısından transplantasyondan en az 1 ay sonra başlanması önerilmektedir (86).

Sirolimus ve everolimus CYP3A'nın substratları olduğundan, CYP3A indükleyicileri (rifampin, fenitoin) ve CYP3A inhibitörleri (azol antifungal ilaçlar, nondihidropiridin KKB) ile birlikte uygulanması önemli etkileşimlere yol açabilmektedir. Optimum terapötik etkinin sağlanması için everolimus kan çukur düzeyi 3-8 ng/mL aralığında olması gerekmektedir (86,110).

2.3.2.2.3. Antimetabolitler:

Azatioprin ve mikofenolik asit nükleik asit sentezini engelleyerek T ve B lenfositlerin proliferatif yanıtını azaltan iki antimetabolit ajan olarak karşımıza çıkmaktadır.

Mikofenolik asit *Penicillium* mantarından elde edilmektedir. Mikofenolik asit türevi, mikofenolat mofetil ve mikofenolat sodyum yüksek bağırsak emilimine sahip ön ilaçlardır. 1990 yılında mikofenolat mofetil karaciğer transplantasyonunda immünosüpresif ajan olarak kullanılmıştır. Mikofenolat mofetilin gastrointestinal yan etkileri önemli bir sorun teşkil etmektedir. Dozun azaltılmasına veya kesilmesine neden olan gastrointestinal yan etkiler, optimal klinik etkinliği sınırlandırmaktadır. Enterik kaplı mikofenolat sodyum üst gastrointestinal sistemin korunmasına yardımcı olmak için geliştirilmiştir (111). Mikofenolat mofetil, KNI'lerinin dozlarının azaltması gereken böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yapılan çalışmalarda etkili ve güvenli olarak bulunmuştur. Takrolimus ve mikofenolat mofetil içeren immünosüpresif bir rejimle tedavi edilen 30 yetişkin karaciğer transplantasyon alıcısının yer aldığı bir çalışmada iki yıl sonra hasta ve greft sağkalım oranları sırasıyla %87 ve %84 bulunmuştur (112).

Azatioprin SOT'da kullanılan ilk immünosüpresif ajanlardan biridir. Günümüzde azatioprin karaciğer transplantasyon hastalarında diğer immünosüpresif ajanların tolere edilemediği veya gebelik durumlarında tercih edilmektedir.

565 karaciğer nakli alıcısının yer aldığı bir çalışmada, transplantasyondan altı ay sonra mikofenolat tedavisi, azotioprin tedavisine kıyasla daha düşük biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon veya greft kaybıyla ilişkili bulunmuştur (113).

2.3.2.2.4. Glukokortikoidler:

İmmünoşüpresyon alanındaki çeşitli ilerlemelere rağmen glukokortikoidler hem indüksiyon hem de rejeksiyon tedavisi için en yaygın kullanılan ilaç olmaya devam etmektedir. Glukokortikoidler antikor ve kompleman bağlanmasını baskıladıkları, IL-10 ekspresyonunu artırdıkları ve T hücresi IL-2, IL-6 ve interferon-gama sentezini azalttıkları için transplantasyondan sonraki immünoşüpresif rejimin temel taşıdır (114). Glukokortikoid rejimleri transplantasyon merkezleri arasında değişiklik göstermekte olup dozlama konusunda fikir birliği bulunmamaktadır.

2.3.2.3. İmmünoşüpresif İlaçların Yan Etkileri:

Transplantasyon, modern tıbbın devrim niteliğindeki alanlarından biri olup binlerce insanın hayatını kurtarmaktadır. Organ transplantasyonun bu başarısı, işlevsel bir greft ile uzun süreli sağkalımın yanı sıra kronik immünoşüpresyonun yan etkilerine ve komplikasyonlarına uzun süre maruz kalan transplant alıcılarının popülasyonunun artmasına yol açmaktadır.

Kronik immünoşüpresyonun çoklu organ sistemleri üzerindeki sonuçları giderek daha belirgin hale gelmekte ve immünoşüpresif ilaçların yan etkilerinin bir sonucu olarak transplantasyon sonrası sıklıkla yeni semptomlar veya yan etkiler ortaya çıkmaktadır (115).

Karaciğer transplantasyonunda kullanılan immünoşüpresyon ajanları ve mevcut önemli yan etkileri Tablo 2.3'te özetlenmiştir (116).

Tablo 2.3. İmmünoşüpresiflerin yan etkileri

Yan etki	Siklosporin	Takrolimus	Everolimus	Azatioprin	Mikofenolat	Glukokortikoid
Nefrotoksisite	++	++	-	-	-	-
Nörotoksisite	+	++	-	-	-	-
Hırşutizm	++	-	-	-	-	++
Deri döküntüsü	-	-	+	-	-	-
Diyabet	+	++	-	-	-	++
Diyare	-	-	+	-	++	-
Hepatotoksisite	±	±	+	+	-	-
Kemik iliği baskılanması	-	-	+	+	+	-

= etki yok += düşük insidanslı toksisite ++= orta insidanslı toksisite

Karaciğer transplantasyon alıcılarında daha başarılı sonuçlar elde edebilmek için bu yan etkilerin doğru şekilde tanımlanması, yönetilmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir.

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Karaciğer Nakli Enstitüsü'nden çalışmanın yürütülmesine dair izin alınmış ve bu izinle İnönü Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak etik kurul onayı alınmıştır (Ek-2).

Bu uzmanlık tezi İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Karaciğer Nakli Enstitü'nde 01.05.2023 ile 31.10.2024 tarihleri arasında prospektif gözlemsel bir çalışma olarak yürütülmüştür. Bu süre zarfında Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde yatmakta olup en az 1 ilaç kullanan ve kriterleri sağlayan 373 hasta çalışmaya katılmıştır. Çalışma belli bir zaman aralığında gerçekleştiğinden bu süreçte kriterleri sağlayan hastalar dahil edilmiş ve örneklem büyüklüğü hesaplanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Çalışma sürecinde Turgut Özal Tıp Merkezi Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde yatıyor olmak
- Hasta/hasta yakını tarafından yazılı onam (Ek-3) alınmış olmak
- En az bir ilaç kullanıyor olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- Çalışma boyunca hiç ilaç kullanmamış olmak
- Donör olmak

Çalışmadan çıkarılma kriterleri

- Çalışma süresince hasta ve hasta yakınının rızasıyla çalışmadan ayrılmak istemek

3.1. Değerlendirme

Aydınlatılmış onam formunu (Ek-3) imzalayan hastaların ad ve soyadının baş harfleri, yaş, laboratuvar bulguları, komorbiditeleri, hastaneye yatmadan önce ve yatış süresince kullandıkları ilaçların bilgileri alınarak hasta profil kaydı oluşturulmuş (Ek-4) ve hastaya klinik eczacılık hizmetleri verilmiştir. Çalışma grubundaki hastalara sunulan klinik eczacılık hizmetleri kapsamında hastalarda ilaç kullanımı ve varsa özel uygulama becerisi gerektiren ilaçlar hakkında bilgilendirilme yapılmıştır. Kullanmakta zorluk yaşanan ilaçlarla ilgili

uyunç artırmaya yönelik kullanım önerileri sunulmuştur. Ancak hasta eğitiminin etkisi değerlendirilmemiştir.

Günlük visit sırasında ilaçla ilgili sağlık çalışanlarına bilgilendirme yapılmıştır.

Hastaların yatışlarından itibaren ilk 48 saat içinde geçmiş ilaç öyküsü ve o an kullandığı ilaçların hasta dosyasına kaydının uygunluğu sözlü olarak hastadan ve hastane bilgi yönetim sisteminden sorgulanmış, uyumlu olmayan durumlar saptanarak önerilerde bulunulmuştur.

Klinik eczacılık hizmetleri kapsamında, hastanın yattığı süre boyunca günlük immünoşüpresif kan çukur düzeyleri takip edilerek kan düzeyine göre doz uygunluğu değerlendirilmiştir.

Lexicomp® (117) ilaç bilgi sistemi aracılığıyla hastaların kullandıkları ilaçların advers etkileri değerlendirilmiştir.

İlaçların aç veya tok alınması, saklama koşulları, alım saatleri gibi ilaç uygulamasıyla ilgili dikkat edilmesi gereken hususlarda sorunlar tespit edilerek çözümü sağlanmıştır.

Çalışmada ilaç etkileşimlerinin sorgulanması ve yönetilmesinde Lexicomp® (117) bilgi sisteminde ilaç-ilaç etkileşimlerinin risk derecesi şu şekilde sınıflandırılmıştır:

- A: Bilinen bir ilaç etkileşimi yok
- B: Herhangi bir girişime gerek yok
- C: Tedavi izlemi sağlanmalı
- D: Tedavi değişikliği düşünülmeli
- X: Birlikte kullanımından kaçının

Literatür tarandığında polifarmasi terimi birçok çalışmada 5 ve üzeri ilacın eş zamanlı olarak kullanılması şeklinde tanımlanmaktadır (118). Yürüttüğümüz çalışmamızda da 5 veya daha fazla ilacın eş zamanlı kullanımı polifarmasi olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastaların tahmini GFH'ları Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

KDIGO 2024 kılavuzunda, kronik böbrek hastalığı (KBH), en az 3 aydır mevcut olan ve sağlık üzerinde etkileri olan böbrek yapısı veya işlevi anormallikleri olarak tanımlanmaktadır (119). Yürüttüğümüz çalışmamızda en az 3 aydır böbrek yapı ve işlev

bozukluğu görülen hastalar KBH olarak kabul edilmiştir. KDIGO kılavuzunda(119) KBH’de böbrek fonksiyon evreleri şu şekilde sınıflandırılmıştır:

Tablo 3.1. Kronik böbrek hastalığında (KBH) böbrek fonksiyon evreleri

GFH aşaması	GFH ml/dk/1.73 m ²	Tanım
G1	≥ 90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif ila orta düzeyde azalma
G3b	30-44	Orta ila ciddi derecede azalma
G4	15-29	Şiddetli azalma
G5	<15	Böbrek yetmezliği

İLİS, arzulanan sağlık sonuçlarına alıkoyan veya alıkoyma olasılığı bulunan, ilaç tedavisiyle ilgili bir olay ya da bir durum şeklinde belirtilmiştir (12). Çalışmamıza dahil edilen hastalardaki İLİS’ler günlük olarak tespit edilerek yapılan çözüm önerileri hastadan sorumlu hekime ve/veya sağlık personeline sunulmuştur. Yapılan önerilerin kabul durumu ve reddedilmesi halinde sebebi öğrenilerek kayıt altına alınmıştır.

İLİS’ler PCNE v.9.1 kullanılarak değerlendirilmiştir. Sınıflandırma sisteminde sorunlar için 3 ana başlık, nedenler için 9 ana başlık, yapılan girişimleri sınıflandırmak için 5 ana başlık yer almaktadır. Ayrıca daha detaylı bir düzeyde sınıflandırabilmek için sorunlar 6, nedenler 38, çözüm önerileri 17 ve çözüm önerilerinin kabul durumu için gruplandırılmış 10 alt başlık yer almaktadır (37).

3.2. İstatistiksel İnceleme

Çalışmamızdan elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirmesi Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket (Statistical Package for the Social Sciences-SPSS, IBM corp., ABD) versiyon 27.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Kantitatif veriler için dağılımın normal olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile analiz edilmiş ve normal dağılım göstermedikleri gözlenmiştir. Bu nedenle ikili grupların kantitatif verileri Mann Whitney U testi ile, ikiden fazla grubun kantitatif verilerinin karşılaştırılması ise Kruskal-Wallis H testi ile yapılmıştır. İkiden fazla gruplarda anlamlılık olması durumunda grupların ikili analizleri Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyen kantitatif verilerin medyan (CAA) değerleri hesaplanmıştır.

Kategorik verilerin karşılaştırılması için Ki-Kare testi uygulanmıştır. Bu analiz sırasında gruplardaki frekans 5 ve üzerinde ise Pearson Ki-Kare ile elde edilen p değeri; frekans değerlerinden biri 5'in altında ise minimum beklenen değerin 5'in altında olması durumunda Fisher's Exact, 5-25 arasında olması durumunda Continuity Correction, 25'in üzerinde olması halinde ise Pearson Ki-Kare analizi ile elde edilen p değeri dikkate alınmıştır.

Çok gözlü Ki-Kare analizlerinde gruplar arası anlamlılığı değerlendirmek için z testi kullanılmış ve p değerinde Bonferroni metodu ile düzeltme yapılmıştır. Farklı klinik durumların varlığının İLİS için risk oluşturup oluşturmadığı odds oranı ile belirlenmiş ve %95 güven aralığında $p < 0.05$ olan veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sayısal veriler arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Spearman korelasyon testi analizi sonucunda $p < 0.05$ ise korelasyon katsayısı r değerine bakılarak “düşük” (0.01-0.29), “orta” (0.30-0.70) ve “yüksek” (0.71-0.99) seviyede ilişki olarak tanımlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 141'i (%37,8) kadın 232'si (%62,2) erkek olmak üzere toplam 373 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların yaşlarının medyan değeri 50 ve çeyrekler arası aralığı (ÇAA) 35-61 olarak tespit edilmiştir. Kadınların yaşlarının medyan değeri 49 (ÇAA: 26,5-60), erkeklerinki ise 51,5 (ÇAA: 37,25-61) olarak hesaplanmıştır.

Hastaların demografik özellikleri ile ilaç ilişkili sorun varlığı arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Hastaların demografik özellikleri ve İLİS tespit edilme durumları Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı

Özellikler	İlaç ilişkili sorun var	İlaç ilişkili sorun yok	<i>p</i> değeri
Cinsiyet			
Kadın n (%)	117 (% 83)	24 (% 17)	0.887*
Erkek n (%)	194 (%83,6)	38 (%16,4)	
Yaş			
Medyan (ÇAA)	52 (34-61)	47 (36-58)	0.431**

*Pearson Ki-Kare testi **Mann Whitney U testi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda 5 ve üzeri sayıda ilaç kullanımı olduğu için hastaların tümünde polifarmasi saptanmıştır. Hastaların kullandıkları toplam ilaç sayısı medyanı 15 (ÇAA: 12-19) (minimum-maksimum: 8-30) olarak tespit edilmiştir. İLİS saptanan grupta kullanılan ilaç sayısı medyanı 16 (ÇAA: 12-20) (minimum- maksimum: 8-30), saptanmayan grupta ise 13.5 (ÇAA: 8-27) (minimum- maksimum:1-15) olarak hesaplanmıştır. İLİS saptanan gruptaki hastaların toplam ilaç sayısı, saptanmayan gruptaki hastalara göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p<0.001$)

Çalışmamıza hem servis hastaları hem de yoğun bakım hastaları dahil edilmiştir. Çalışmamız kapsamında 194 hasta (%52) yoğun bakım ünitesinde, 179 hasta (%48) ise serviste yatmaktadır.

Yoğun bakım ve serviste yatışı yapılan hastalarda en az 1 adet İLİS varlığı açısından anlamlı olarak bir fark bulunmamıştır ($p<0.05$). Serviste yatan hastalarda İLİS sayısı medyan değeri 1 ÇAA (1-2) minimum- maksimum (0-5), yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda medyan değeri 1 ÇAA (1-3) minimum- maksimum (0-12) olarak bulunmuştur. Bununla birlikte toplam İLİS sayısı açısından değerlendirildiğinde, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda hasta başına düşen İLİS sayısı anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p<0.05$). Toplam ilaç sayısı açısından yoğun bakım ünitesi ve servis arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Yoğun bakım ünitesinde ilaç sayısı medyan 15 ÇAA (12-20), servis ilaç sayısı medyan 15 ÇAA (12-18) olarak bulunmuştur.

Hastalarda en sık görülen iki yatış nedeni; hepatit B'ye bağımlı siroz ve kriptojenik sirozdur.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların içinde 312'sinde (%83,6) komorbidite tespit edilmiştir. En sık görülen komorbidite hipertansiyon olup bunu diyabet takip etmiştir.

Komorbidite varlığı, diyabet, akut böbrek yetmezliği, sürekli renal replasman tedavisi (SRRT), KBH üzerine akut böbrek hastalığı (ABH), kronik böbrek hastalığı (G3b evre) tanılarına sahip olan hastalarda İLİS varlığı anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p<0.05$). KBH'de G1 evrede olmak İLİS olmaması ile ilişkili bulunmuştur. İLİS varlığı mortalite ile ilişkili bulunmuştur ($p<0.05$).

Hastaların klinik özellikleri ve komorbiditelerinin dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri ve komorbiditelerinin dağılımı

Özellikler ve komorbiditeler	Sıklık (%)	İLİS var (%)	İLİS yok (%)	p
Yatış tanısı				
Hepatit B'e bağımlı siroz	81 (21.4)	71 (22.5)	10 (16.1)	
Kriptojenik siroz	71 (19)	60 (19.3)	11 (17.7)	
HSK	29 (7.8)	24 (7.7)	5 (8.1)	
Otoimmün hepatit	27 (7.2)	21 (6.8)	6 (9.7)	
Akut fulminan hepatit	25 (6.7)	24 (7.7)	1 (1.6)	
Wilson hastalığı	20 (5.4)	17 (5.5)	3 (4.8)	
Hepatit C'e bağımlı siroz	17 (4.6)	14 (4.5)	3 (4.8)	
Budd Chiari	17 (4.6)	15 (4.8)	2 (3.2)	
Primer sklerozan kolanjit	17 (4.6)	14 (4.5)	0	
HBV+HDV	16 (4.3)	12 (3.9)	4 (6.5)	
Biliyer atrezi	12 (3.2)	8 (2.6)	4 (6.5)	
HBV+HSK	11 (2.9)	6 (1.9)	5 (8.1)	
Etanole bağımlı siroz	11 (2.9)	8 (2.6)	3 (4.8)	
PFİK	10 (2.7)	10 (3.2)	0	
NASH	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (1.6)	
Primer biliyer siroz	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (1.6)	
Portal ven trombozu	2 (0.6)	2 (0.6)	0	
GIS kanama	1 (0.3)	1 (0.3)	0	
Komorbidite	312 (83,6)	269 (86.5)	43 (69.4)	0.001*
Hipertansiyon	169 (45,3)	144 (46.3)	25 (40.3)	0.388*
Diyabet	149 (39,9)	116 (37.3)	33 (53.2)	0.019*
Hiperlipidemi	36 (9,7)	33 (10.6)	3 (4.8)	0.160*
Tiroid bozukluğu				
Hipotiroid	13 (3.5)	10 (3.2)	3 (4.8)	0.360*
Hipertiroid	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (1.6)	
Kronik böbrek yetmezliği				
G1	62 (16.6)	44 (14.1) ^b	18 (29)	
G2	21 (5.6)	15 (4.8)	6 (9.7)	
G3a	16 (4.3)	15 (4.8)	1 (6.3)	0.008*
G3b	20 (5.4)	20 (6.4) ^b	0	
G4	7 (1.9)	7 (2.3)	0	
G5	8 (2.1)	8 (2.6)	0	

KBH üzerine ABH	25 (%6,7)	25 (8)	0	0.012**
ABH	85 (22.8)	84 (27)	1 (1.6)	<0.001*
RRT				
Hemodiyaliz	12 (3.2)	11 (3.5)	1 (1.6)	
SRRT	71 (19)	71 (22.8)	0	<0.001*
Nörolojik hastalık				
Epilepsi	18(4.8)	14 (4.5)	4 (6.5)	
Parkinson	8 (2.1)	7 (2.3)	1 (1.6)	0.910*
SVO	7 (1.9)	6 (1.9)	1 (1.6)	
Respiratuvar hastalık				
Astım	63 (16.9)	50 (16.1)	13 (21)	
KOAH	27 (7.2)	22 (7.1)	5 (8.1)	0.588*
Pulmoner emboli	5 (1.3)	5 (1.6)	0	
Kardiyolojik hastalık				
AF	69 (18.5)	60 (19.3)	9 (14.5)	
Kalp yetmezliği	4 (1.1)	4 (1.3)	0	0.459*
Aterosklerotik kalp hastalığı	27 (7.2)	24 (7.7)	3 (4.8)	
Mortalite	96 (25.7)	87 (28)	9 (14.5)	0.027*

*Pearson Ki-Kare testi **Fischer Exact Testi. GIS: Gastrointestinal HSK: Hepatosellüler karsinom HBV: Hepatit B virüsü HDV: Hepatit D virüsü NASH: Non-alkolik steatohepatit PFİK: Progresif Kalıtsal İntrahepatik Kolestaz KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ABH: Akut böbrek hasarı KBH: Kronik böbrek hastalığı RRT: Renal replasman tedavisi SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi AF: Atrial fibrilasyon SVO: Serabrovasküler hastalık ^b Kendi kategorisinde anlamlı olarak farklılık gösterir

Hastaların kullandıkları ilaç grupları ve bu grupların İLİS varlığı ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda yer alan hastalar, karaciğer transplantasyon alıcısı olduğu için tümünde immünosüpresif kullanımı söz konusudur. En sık kullanılan ilaç gruplarının proton pompası inhibitörleri ve antimikrobiyal ilaçlar olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.3. Hastalarda kullanılan ilaçların dağılımı

İlaç grubu	Sıklık (%)	İlaç ilişkili sorun var (%)	İlaç ilişkili sorun yok (%)	p
Antimikrobiyal ilaçlar	371 (99.5)	309 (99.4)	62 (100)	1**
Antidiyabetik ilaçlar	138 (37)	106 (34.1)	32 (51.6)	0.009*
Antihipertansif ilaçlar	179 (48)	156 (50.2)	23 (37.1)	0.06*
Proton pompası inhibitörleri	371 (99.5)	310 (99.7)	61 (98.4)	0.305**
İmmünosüpresif ilaçlar	373 (100)	311 (100)	62 (100)	-
Tekli ajan kullanımı	120 (32.2)	98 (31.5)	22 (35.5)	0.541*
İkili ajan kullanımı	151 (40.5)	126 (40.5)	25 (40.3)	0.978*
Üçlü ajan kullanımı	111 (29.8)	94 (30.2)	17 (27.4)	0.659*

*Pearson Ki-Kare Testi

**Fischer Exact Testi.

Hastaların kullandıkları ilaçların potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri de değerlendirilmiştir. Hastalarda tespit edilen potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin kategorilerine göre sayıları belirlenmiştir. En fazla ilaç-ilaç etkileşiminin C kategorisinde olan etkileşimlerde olduğu tespit edilmiştir. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin etkileşim düzeylerine göre dağılımı Tablo 4.3'te verilmiştir. Servislere göre GFH doz öneri sayıları dağılımı Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Glomerüler filtrasyon hızı doz öneri dağılımı

	SERVİS	YOĞUN BAKIM
	n (%)	n (%)
GFH doz öneri sayısı	138 (22.4)	150 (24.3)
GFH doz öneri kabul	137	149
GFH doz öneri red	1	1

Servislere göre toplam potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin sayısı, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin kategorileri Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin etkileşim düzeylerine göre dağılımı

	SERVİS	YOĞUN BAKIM
	n (%)	n (%)
Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri sayısı	1581 (100)	1775 (100)
A kategorisi	0	0
B kategorisi	279 (17.6)	360 (20.3)
C kategorisi	1257 (79.5)	1357 (76.4)
D kategorisi	40 (2.6)	46 (2.6)
X kategorisi	5 (0.3)	12 (0.7)

Çalışmaya dahil edilen hastaların yatış nedenlerine göre kullandıkları ilaç sayıları belirlenmiştir. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde en yüksek sayıda ilaç kullanan hastaların 18 medyan değeri ile etanole bağımlı siroz nedeniyle yatan hastalarda olduğu gözlemlenmiştir. Yatış nedenlerine göre kullanılan ilaç sayısının dağılımı Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Hastaneye yatış nedenlerine göre ilaç sayısı dağılımı

Yatış nedeni	İlaç sayısı Medyan (ÇAA)	İlaç sayısı Minimum-maksimum
Etanole bağımlı siroz	18 (14-20)	12-26
Budd Chiari	17 (11.5-19.5)	8-25
HCC	16 (14-19.5)	8-26
NASH	16 (14-16)	14-27
Hepatit B'e bağımlı siroz	16 (12.25-20)	8-26
Hepatit C'e bağımlı siroz	15 (14-16.5)	10-20
Akut fulminan hepatit	15 (12-18)	11-25
Kriptojenik siroz	15 (12-17)	8-27
Wilson hastalığı	15 (11.25-17)	9-20
HBV+HDV	14.5 (12-20)	10-21
Otoimmün hepatit	14 (13-17)	9-25
HBV+HSK	13 (11-14)	9-20
PFİK	12.5 (10-16.75)	9-25
GIS kanama	9 (9-9)	9-9

GIS: Gastrointestinal HSK: Hepatosellüler karisonom NASH: Non-alkolik Steatohepatit HBV= Hepatit B virüsü HDV= Hepatit D virüsü / PFİK= Progresif familial intrahepatik kolestaz

Toplam ilaç sayısı ile öneri sayısı arasında orta dereceli pozitif yönde bir korelasyon bulunmuştur. Antimikrobiyal ilaç sayısı ve antihipertansif ilaç sayısı ile öneri sayısı arasında düşük dereceli pozitif yönde bir korelasyon bulunmuştur. Bulgular Tablo 4.7'de sunulmuştur.

Tablo 4.7. Hastaların genel özellikleri arasındaki korelasyonlar

	İlaç sayısı	Öneri sayısı
Yaş		
<i>r</i>	0.042	0.077
<i>p</i>	0.421	0.137
İlaç sayısı		
<i>r</i>		0.393
<i>p</i>		<0.001
Antimikrobiyal ilaç sayısı		
<i>r</i>		0.175
<i>p</i>		0.001
Antihipertansif ilaç sayısı		
<i>r</i>		0.133
<i>p</i>		0.01
Antidiyabetik ilaç sayısı		
<i>r</i>		-0.901
<i>p</i>		0.081

Spearman Korelasyon Testi *r*: regresyon katsayısı *p*: anlamlılık düzeyi

Çalışma sürecinde 373 hastaya toplam 620 öneri yapılmıştır. 311 (%83,37) hastada en az bir ilaç ilişkili sorun tespit edilmiştir. Hasta başına düşen İLİS sayısı 1,66 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda tespit edilen İLİS'ler PCNE v.9.1 metodunda yer alan ana ve alt başlıklara göre sınıflandırılmıştır. "Sorun türü" altında yapılan sınıflandırmada en yüksek oranın %59,8 ile "tedavi etkililiği" (S1) başlığı altındaki değerlendirilen İLİS'ler olduğu tespit edilmiştir. "tedavi güvenliliği" (S2) ve "diğer" (S3) başlıklarına dahil edilen sorunların oranları ise sırasıyla %34,4 ve %5,8 bulunmuştur. İLİS'lerin sorun türüne göre sınıflandırılması Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. İlaç ilişkili sorunların türlerine göre dağılımı

İlaç ilişkili Sorun Türleri	Toplam n (%)	Servis n (%)	YBÜ n (%)
S1. Tedavinin etkililiği	371 (59.8)	132 (21.3)	239 (38.5)
S1.2. İlaç tedavisinin etkisi istenilen düzeyde değil	220 (35.5)	81 (13.1)	139 (22.4)
S1.3. Tedavi edilmemiş belirtiler veya endikasyon mevcut	151 (24.3)	51 (8.2)	100 (16.1)
S2.1. Tedavi güvenliliği	213 (34.4)	69 (11.1)	144 (23.3)
S3. Diğer	36 (5.8)	17 (2.7)	19 (3.1)
S3.1. Gereksiz ilaç tedavisi	36 (5.8)	17 (2.7)	19 (3.1)
S. Toplam	620 (100)	218 (35.1)	402 (64.9)

PCNE v.9.1 sınıflandırma sistemine kullanılarak İLİS'lerin nedenleri yorumlanmış ve saptanan nedenler sınıflandırılmıştır. İLİS'e neden olan kategorilere bakıldığında "doz seçimi" (N3) alt başlığında (%44,2) değerlendirilen nedenler en sık İLİS'e neden olmuştur. İLİS nedenleri arasında yer alan "ilaç seçimi" (N1) başlığı altında değerlendirilen nedenler ise %26,1 ile ikinci sırada İLİS'e neden olduğu, bunu %14 ile "diğer" (N9) başlığı altında değerlendirilen nedenlerin takip ettiği saptanmıştır. İLİS'in nedenlerine göre dağılımı Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. İlaç ilişkili sorunların nedenlerine göre dağılımı

İlaç ilişkili sorun nedenleri	Toplam n (%) 907 (100)	Servis n (%) 327 (36)	YBÜ n (%) 580 (64)
N1 İlaç seçimi	237 (26.1)	78 (8.6)	159 (17.5)
N1.1. Kılavuzlara/formülere göre uygun olmayan ilaç	26 (2.9)	10 (1.1)	16 (1.8)
N1.2. İlaç için endikasyon yok	15 (1.7)	8 (0.9)	7 (0.8)
N1.3. İlaçların diğer ilaçlarla veya bitkisel vb gıda takviyeleri ile uygun olmayan kombinasyonu	19 (2,1)	5 (0.6)	14 (1.5)
N1.4. Terapötik grup veya etkin maddenin uygun olmayan tekrarı	13 (1.4)	5 (0.6)	8 (0.9)
N1.5. Mevcut bir endikasyon için ilaç tedavisi verilmemekte	162 (17.8)	50 (5.4)	112 (12.3)
N1.6 Endikasyon için çok fazla farklı ilaç/etken madde reçete edilmiş	2 (0.2)	0 (0)	2 (0.2)
N2 Dozaj formu	37 (4.1)	15 (1.7)	22 (2.4)
N2.1. (Bu hasta için) uygun olmayan dozaj şekli/formülasyon	37 (4.1)	15 (1.7)	22 (2.4)
N3. Doz seçimi	401 (44.2)	129 (14.2)	272 (30)
N3.1. İlaç dozu çok düşük	73 (8.1)	24 (2.6)	49 (5.5)
N3.2. İlaç dozu çok yüksek	166 (18.4)	53 (5.8)	113 (12.6)
N3.3. Doz rejimi yeterli sıklıkta değil	33 (3.7)	8 (0.9)	25 (2.8)
N3.4. Doz rejimi çok sık	124 (13.7)	42 (4.7)	82 (9)
N3.5. Dozun zamanlaması ile ilgili talimatlar açık değil, yanlış veya eksik	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)
N4. Tedavi Süresi	24 (2.6)	2 (0.2)	22 (2.4)
N4.1. Tedavi süresi çok kısa	12 (1.3)	1 (0.1)	11 (1.2)
N4.2. Tedavi süresi çok uzun	12 (1.3)	1 (0.1)	11 (1.2)

Tablo 4.9. İlaç ilişkili sorunların nedenlerine göre dağılımı (devam)

N.6 İlaç kullanım süreci	18 (2)	9 (1)	9 (1)
N6.1. İlacın uygulama ve/veya doz aralıkları bir sağlık çalışanı tarafından uygun olmayan şekilde zamanlanmış	11 (1.3)	5 (0.6)	6 (0.7)
N6.2. İlaç, bir sağlık çalışanı tarafından gerektiğinden az uygulanmış (Devam)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0)
N6.3. İlaç, bir sağlık çalışanı tarafından gerektiğinden fazla uygulanmış	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)
N6.4. İlaç, bir sağlık çalışanı tarafından hiç uygulanmamış	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
N.7 Hastayla ilgili	33 (3.6)	30 (3.3)	3 (0.3)
N7.1. Hasta herhangi bir nedenle kasıtlı şekilde (farkında olarak) reçetede yazılmış olandan daha az ilaç kullanıyor/alıyor veya ilacını hiç kullanmıyor	5 (0.5)	4 (0.4)	1 (0.1)
N7.2. Hasta reçetede yazılmış olandan daha fazla ilaç kullanıyor/alıyor	3 (0.3)	3 (0.3)	0
N7.6. Hasta ilacı uygun olmayan koşullarda saklıyor	10 (1.1)	9 (0.9)	1 (0.1)
N7.7. Uygun olmayan zamanlama veya doz aralıkları	8 (0.9)	8 (0.8)	0
N7.8. Hasta ilacı kasıtlı olmadan (farkında olmayarak) yanlış şekilde uygulamakta/kullanmakta	7 (0.8)	6 (0.6)	1 (0.1)
N.8 Hasta nakli ile ilgili	26 (2.9)	9 (1)	17 (1.9)
N8.1. İlaç uzlaşısı sorunu	26 (2.9)	9 (1)	17 (1.9)
N9. Diğer	131 (14.4)	45 (5)	86 (9.4)
N9.1. Tedavi sonucu (terapötik ilaç izlemi de dahil olmak üzere) izlenmemiş veya uygun olmayan şekilde izlenmiş	131 (14.44)	45 (5)	86 (9.4)

PCNE sınıflandırma sisteminde İLİS'lere yönelik yapılan öneriler sınıflandırılmaktadır. Bizim çalışmamızda da tespit edilen İLİS'lere yönelik öneriler yapıldığı için önerilere göre sınıflandırma yapılmıştır ve Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. İlaç ilişkili sorunlara yönelik yapılan önerilerin dağılımı

Önerilerin sınıflandırılması	Toplam n (%)	Servis n (%)	YBÜ n (%)
G1. Reçeteyi yazan hekim düzeyinde	520 (41.2)	169 (13.4)	351 (27.83)
G1.1. Reçeteyi yazan hekim yalnızca bilgilendirildi	2 (0.2)	0 (0)	2 (0.2)
G1.2. Reçeteyi yazan hekimden bilgi alındı	77 (6.6)	22 (1.7)	55 (4.91)
G1.3. Reçeteyi yazan hekime girişim teklif edildi	266 (21.6)	102 (8.1)	164 (13.51)
G1.4. Girişim reçeteyi yazan hekimle birlikte tartışıldı	155 (12.8)	45 (3.6)	110 (9.21)
G.2 Hasta düzeyinde	93 (7.32)	85 (6.7)	8 (0.6)
G.2.1. Hasta (ilaç) danışmanlığı yapıldı	31 (2.42)	28 (2.2)	3 (0.3)
G 2.2. Sadece yazılı bilgi verildi	15 (1.2)	14 (1.1)	1 (0.1)
G 2.3. Hasta reçeteyi yazan hekime yönlendirildi	17 (1.3)	15 (1.2)	2 (0.1)
G 2.4. Aile üyesi/hasta bakımından sorumlu kişiyle konuşuldu	30 (2.4)	28 (2.2)	2 (0.1)
G3. İlaç düzeyinde	548 (43.45)	188 (15)	360 (28.45)
G3.1. İlaç olarak değiştirildi	2 (0.2)	0 (0)	2 (1.2)
G3.2. Doz olarak değiştirildi	227 (18)	69 (5.5)	158 (12.5)
G3.3. Formülasyon olarak değiştirildi	36 (2.9)	17 (1.4)	19 (1.5)
G3.4. Kullanma talimatı olarak değiştirildi	17 (1.3)	8 (0.6)	9 (0.7)
G3.5. İlaç kullanımına ara verildi veya ilaç kesildi	123 (9.8)	44 (3.5)	79 (6.2)
G3.6. Yeni ilaca başlandı	143 (11.25)	50 (4)	93 (6.35)
G4. Diğer girişim veya aktivite	100 (8)	35 (2.8)	65(5.2)
G4.1. Diğer girişim	100 (8)	35 (2.8)	65(5.2)

Yapılan önerilerin 547'si kabul edilmiş, 73 tanesi kabul edilmemiştir. Tablo 4.11'de önerilerin kabul durumlarının sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.11. İlaç ilişkili sorunlar için yapılan önerilerin kabul durumları

Önerilerin Kabul Durumları	Toplam n (%)	Servis n (%)	YBÜ n (%)
K1. Girişim kabul edildi	547 (88.2)	200 (32.2)	347 (56)
K1.1. Girişim kabul edildi ve tamamen uygulandı	545 (87.8)	200 (32.2)	345 (55.7)
K1.3. Girişim kabul edildi fakat uygulanmadı	2 (0.4)	0	2 (0.3)
K2. Girişim kabul edilmedi	73 (11.8)	19 (3.1)	54 (8.7)
K2.1. Girişim kabul edilmedi: uygulanması mümkün değil	5 (0.8)	1 (0.1)	4 (0.7)
K2.2. Girişim kabul edilmedi: mutabakata varılamadı	68 (11)	18 (3)	50 (8.0)

İlaç ilişkili sorunların çözülüp çözülmediği kaydedilmiş ve PCNE v.9.1 sınıflandırma sistemine göre sınıflandırılmıştır. Sorunların 80 tanesi çözülmemiş, 540 tanesi tamamen çözülmemiştir. İLİS'lerin çözülme durumlarının dağılımı Tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.12. İlaç ilişkili sorunların çözülme durumlarının dağılımı

İlaç ilişkili sorun çözülme durumu	Toplam n (%)	Servis n (%)	YBÜ n (%)
	620 (100)	218 (35.2)	402 (64.8)
Ç1.1. Sorun tamamen çözümlendi	540 (87)	197 (31.8)	343 (55.3)
Ç3. Çözülmedi	80 (13)	21 (3.4)	59 (9.5)
Ç3.2. Sorun çözülmedi, reçeteyi yazan hekim yeterince iş birliği yapmadı	3 (0.5)	0 (0)	3 (0.5)
Ç3.3. Sorun çözülmedi, girişim etkili olmadı	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.2)
Ç3.4. Sorunu çözümlmeye olanak veya gerek yoktu	76 (12.3)	21 (3.4)	55 (8.8)

İLİS'lerin türleri ve nedenleri ile; hastaların yaş ve toplam ilaç sayısı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Sonuçlar Tablo 4.11'de gösterilmiştir. "İlaç seçimi" (N1) başlığı altında yer alan nedenler ile yaş arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($p < 0.05$ r: 0.0146).

“Doz seçimi” (N3) başlığı altında yer alan nedenler yaş arasında negatif seviyede korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$ r: -110). “Tedavi etkililiği” (S1) başlığı altında yer alan sorunlar ile ilaç sayısı arasında pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$ r:0.324). “Dozaj formu” (N2) başlığı altında yer alan nedenler ile ilaç sayısı arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$ r:0.145). Spesifik ilaç gruplarında bulunan ilaç sayıları ile bazı sorun türleri ve nedenleri arasında da pozitif korelasyonlar tespit edilmiştir. İlişkili bulgular Tablo 4.13’te sunulmuştur.

Tablo 4.13. Hastaların genel özellikleri ile İLİS türleri ve nedenleri arasındaki ilişkiler

Özellik		S1	S2	S3	N1	N2	N3	N4	N6	N7	N8	N9
Yaş												
	r	AD	AD	AD	0.146	AD	-110	AD	0.162	AD	0.207	AD
	p				0.009		0.049		0.004		<0.001	
İlaç sayısı												
	r	0.324	0.192	AD	0.179	0.145	0.284	0.144	AD	-0.201	AD	0.259
	p	<0.001	0.01		0.001	0.01	<0.001	0.01		<0.001		<0.001
Antimikrobiyal ilaç sayısı												
	r	AD	0.174	0.145	AD	0.125	0.169	0.150	AD	AD	AD	0.170
	p		0.002	0.009	0.009	0.025	0.002	0.007				0.002
Antidiyabetik ajan sayısı												
	r	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	0.132	AD	AD
	p									0.019		
Antihipertansif ajan sayısı												
	r	AD	0.123	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	0.114	AD
	p		0.028								0.041	

Spearman Korelasyon Testi r: regresyon katsayısı p: anlamlılık düzeyi AD: Anlamlı değil

Hastaların yattığı birime göre sorunların türleri ve nedenleri arasında bir farklılık olup olmadığı değerlendirilmiştir. “Tedavi etkililiği” (S1) ve “tedavi güvenliliği” (S2) başlığında yer alan sorunlar servise göre yoğun bakımda daha sık karşılaşılmıştır.” İlaç seçimi” (N1) ve “doz seçimi” (N3) başlığı altında yer alan nedenler yoğun bakıma kıyasla serviste daha az rastlanmıştır. Sonuçlar Tablo 4.14’te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Hastaların yattığı birime göre sorun türleri ve nedenlerinin karşılaştırılması

Sorun türü ve nedeni	Servis	Yoğun bakım	<i>p</i> *
	Toplam (n)	Toplam (n)	
S1	132	239	0.001
S2	69	144	0.006
S3	17	19	0.812
N1	78	159	<0.001
N2	15	22	0.536
N3	129	272	0.004
N4	12	12	0.954
N6	9	9	0.753
N7	30	3	<0.001
N8	9	17	0.247
N9	45	86	0.009

*Mann Whitney U testi

Bu çalışmada İLİS ile ilişkili bulunan klinik özelliklerin hangilerinin İLİS için risk faktörü oluşturduğu da değerlendirilmiştir. En az bir tane komorbidite varlığı, diyabet ve akut böbrek hasarı varlığı İLİS varlığı için risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Bulunan risk faktörleri Tablo 4.15'te belirtilmiştir.

Tablo 4.15. Klinik özelliklerin İLİS görülme riski açısından değerlendirilmesi

Klinik özellik	Odds oranı (güven aralığı)	<i>p</i>
Komorbidite varlığı	3.273 (1.379-7.77)	0.007*
Diyabet	3.404 (1.618-7.16)	0.001*
ABH	13.29 (1.38-127.97)	0.025*
KBH	-	0.914
RRT	-	0.727
Toplam ilaç sayısı	-	0.111

* $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir

Çalışmamızda saptanan İLİS'lerin türlerine ve nedenlerine dair alt başlıklar için örnekler Tablo 4.16'da sunulmuştur.

Tablo 4.16. İlaç ilişkili sorun örnekleri

İlaç ilişkili Sorun Türleri	Örnek
S1. Tedavinin etkililiği	
S1.1. İlaç tedavisi etkili olmamış	Diüretik tedavisine rağmen idrar çıkışının olmaması
S1.2. İlaç tedavisinin etkisi istenilen düzeyde değil	Hastada optimal everolimus kan düzeyinin sağlanamaması
S1.3. Tedavi edilmemiş belirtiler veya endikasyon mevcut	Primer sklerozan kolanjit nedeniyle transplantasyon olan hastanın isteminde kortikosteroid bulunmaması
S2.1. Tedavi güvenliliği	Piperasilin-tazobaktam kullanımına bağlı INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) artışı
S3. Diğer	
S3.1. Gereksiz-ilaç tedavisi	Hastanın bilişsel fonksiyonlarında bozulma olmaksızın piritetam kullanımı
N.1.İlaç Seçimi	

Tablo 4.16. İlaç ilişkili sorun örnekleri (devam)

N1.1. Kılavuzlara/formüllere uygun olmayan ilaç	İdrar yolları enfeksiyonu görülen hastada antibiyotik olarak tigesiklin uygulanması
N.1.2. İlaç için endikasyon yok	Diyabet tanısı bulunmayan hastaya diyabet tedavisi uygulanması
N.1.3. İlaçların diğer ilaçlarla veya bitkisel vb gıda takviyeleri ile uygun olmayan kombinasyonu	Takrolimus-tigesiklinin birlikte kullanılmasına bağlı takrolimusun kan düzeyinin artması
N.1.4. Terapötik grup veya etkin maddenin uygun olmayan tekrarı	Aynı hastada ipratropium etken maddesine sahip iki farklı müstahzarın kullanılması
N.1.5. Mevcut bir endikasyon için ilaç tedavisi yok veya eksik	CMV profilaksisi (valgansiklovir/gansiklovir) verilmemesi
N1.6. Endikasyon için çok fazla farklı ilaç/etkin madde reçete edilmiş	Hepatorenal sendrom görülen yoğun bakım hastasında noradrenalin, terlipressin ve albümin kombinasyonunun uygulanması
N.2.1. Dozaj formu	Uzatılmış salımlı takrolimus formunun enteral tüple uygulanması
N.3. Doz seçimi	
N3.1. İlaç dozu çok düşük	Hastaya uygulanan trientin tedavisinin uygun dozun altında reçete edilmesi
N3.2. Tek bir etkin maddenin ilaç dozu çok yüksek	Hastanın böbrek fonksiyonuna göre uygun digoksin dozunun 2 katının reçete edilmesi
N3.3. Doz rejimi yeterli sıklıkta değil	Hastaya böbrek fonksiyonuna göre 48 saatte bir verilmesi gereken teikoplaninin 72 saatte bir uygulanması
N3.4. Doz rejimi çok sık	Hastanın böbrek fonksiyonuna göre meropenemin 12 saatte bir verilmesi gerekirken 8 saatte bir verilmesi

Tablo 4.16. İlaç ilişkili sorun örnekleri (devam)

N3.5. Dozun zamanlaması ile ilgili talimatlar açık değil, yanlış veya eksik	Sirkadiyen ritme uygun olarak kortikosteroidin hastaya sabah verilmesi gerekirken akşam uygulanması
N.4. Tedavi süresi N4.1. Tedavi süresi çok kısa N4.2. Tedavi süresi çok uzun	 Hastada mikofenolat mofetilin 3 aydan erken kesilmesi Gastroözofagial varis kanaması görülen hastada terlipressinin 10 gün boyunca uygulanması
N.6 İlaç kullanım süreci N6.1. İlacın uygulama ve/veya doz aralıkları bir sağlık çalışanı tarafından uygun olmayan şekilde zamanlanmış N6.2. İlaç, bir sağlık çalışanı tarafından gerektiğinden az uygulanmış N6.3. İlaç, bir sağlık çalışanı tarafından gerektiğinden fazla uygulanmış N6.4. İlaç, bir sağlık çalışanı tarafından hiç uygulanmamış	 2 saatlik infüzyon şeklinde uygulanması gereken seftazidim-avibaktamın hastaya 30 dakikada verilmesi Venöz tromboembolizm profilaksisi için pediyatrik hastaya 0,5 mg/kg/doz 12 saatte bir verilmesi gereken enoksaparinin 24 saatte bir verilmesi Hastaya karaciğer fonksiyonuna göre günlük 50 mg verilmesi gereken tigesiklini günlük 100 mg verilmesi Hastada NAYKH tedavisi için reçete edilen vitamin E takviyesinin hastaya verilmemesi

Tablo 4.16. İlaç ilişkili sorun örnekleri (devam)

N.7 Hastayla ilgili N7.1. Hasta herhangi bir nedenle kasıtlı şekilde (farkında olarak) reçetede yazılmış olandan daha az ilaç kullanıyor/alıyor veya ilacını hiç kullanmıyor N7.6. Hasta ilacı uygun olmayan koşullarda saklıyor N7.7. Uygun olmayan zamanlama veya doz aralıkları N7.8. Hasta ilacı kasıtlı olmadan (farkında olmayarak) yanlış şekilde uygulamakta/kullanmakta	 Hastanın insülin tedavisini kendi kendine kesmesi Trientin kapsüllerin hasta tarafından oda sıcaklığında muhafaza edilmesi Hasta tarafından kortikosteroidlerin sabah uygulanmaması Takrolimusun tok karnına kullanılması
N.8 Hasta nakli ile ilgili N8.1. İlaç uzlaşısı sorunu	 Hasta tansiyon ilaçları kullandığı halde ilaç isteminde hiç yer almaması
N9. Diğer N9.1. Tedavi sonucu (terapötik ilaç izlemi de dahil olmak üzere) izlenmemiş veya uygun olmayan şekilde izlenmiş	 Takrolimus kan çukur konsantrasyonuna göre doz değişiminin yapılmaması
G1. Reçeteyi yazan hekim düzeyinde G.1.1. Reçeteyi yazan hekim yalnızca bilgilendirildi G1.2. Reçeteyi yazan hekimden bilgi alındı G1.3. Reçeteyi yazan hekime girişim teklif edildi G1.4. Girişim reçeteyi yazan hekimle birlikte tartışıldı	 Hepatit B immünoglobulin uygulanan hastanın HbsAg ve AntiHbs sonucu hekime bildirildi Hastada portal ven trombozu olup olmadığı hakkında hekimden bilgi alındı Tigesiklin için karaciğer dozu önerisi hekime teklif edildi. Takrolimusa bağlı görme bozukluğu görülen hastada idebenon kullanılması tartışıldı.

G.2 Hasta düzeyinde G.2.1. Hasta (ilaç) danışmanlığı yapıldı G 2.3. Hasta reçeteyi yazan hekime yönlendirildi G 2.4. Aile üyesi/hasta bakımından sorumlu kişiyle konuşuldu	Hastalara ilaç kullanımı ve uygulama becerisi gerektiren ilaçları kullanırken dikkat edilecek hususlar hakkında bilgilendirme yapıldı Metformin kullanımına bağlı olduğu düşünülen kusma ve ishal görülen hasta endokrinoloji polikliniğine yönlendirildi Trientinin buzdolabında saklanması ile ilgili hasta yakınları bilgilendirildi
G3. İlaç düzeyinde G3.1. İlaç olarak değiştirildi G3.2. Doz olarak değiştirildi G3.3. Formülasyon olarak Değiştirildi G3.4. Kullanma talimatı olarak değiştirildi G3.5. İlaç kullanımına ara verildi veya ilaç kesildi G3.6. Yeni ilaca başlandı	Takrolimus ve tigesiklin kullanan hastamızın takrolimus seviyesinin artması sonucunda önerimiz üzerine tigesiklinin kolistin olarak değiştirilmesi Hastanın everolimus kan çukur düzeyine göre dozunun artırılması Uzatılmış salımlı takrolimus formundan hızlı salımlı takrolimus fomuna geçilmesi Takrolimusun kullanma talimatının aç karnına olarak değiştirilmesi Beyaz küresi <3000 µl altında olan hastalarda mikofenolat mofetilin kesilmesi Primer sklerozan kolanjit nedeniyle transplantasyon yapılan hastalarda ursodeoksikolik asitin başlanması

Tablo 4.16. İlaç ilişkili sorun örnekleri (devam)

G4. Diğer girişim veya aktivite	
G4.1. Diğer girişim	Total parenteral nütrisyon hızının önerimiz üzerine artırılması
K1. Girişim kabul edildi	
K1.1. Girişim kabul edildi ve tamamen uygulandı	> 3 gram proteinüri görülen hastada everolimus kullanımına ara verilmesi
K1.3. Girişim kabul edildi fakat uygulanmadı	Trombositopeni görülen hastaya IVIG başlanması önerildi. Kabul edilen öneri hastanın vefatı nedeniyle uygulanamadı
K2. Girişim kabul edilmedi	
K2.1. Girişim kabul edilmedi: uygulanması mümkün değil	Rejeksiyon görülen hastada takrolimus dozunun sepsisten dolayı artırılmasının reddedilmesi
K2.2. Girişim kabul edilmedi: mutabakata varılamadı	Pediyatrik hastada venöz tromboembolizm profilaksisi için enoksaparinin 0,5 mg /kg/ doz 12 saatte bir uygulanması önerimizin kabul edilmemesi
Ç1.1. Sorun tamamen çözümlendi	Stres ülser profilaksisi için 12 saatte bir 40 mg uygulanan pantoprazolün 24 saatte bir 40 mg uygulanması
Ç3. Çözümlemedi	
Ç3.2. Sorun çözülmedi, reçeteyi yazan hekim yeterince iş birliği yapmadı	Enteral beslenme ile kalori ihtiyacını karşılayamayan hastaya total parenteral nütrisyonun başlanmaması
Ç3.3. Sorun çözülmedi, girişim etkili olmadı	Trombositopeni görülen hastaya IVIG başlanması önerildi. Kabul edilen önerinin hastanın vefatı nedeniyle uygulanamaması
Ç3.4. Sorunu çözömlmeye olanak veya gerek yoktu	200 kopya CMV görülen hastada valgansiklovir tedavisinin verilmesine gerek olmadığının düşünölmesi

5.TARTIŞMA

Transplantasyon; üstün cerrahi teknikler ile beraber immünosüpresif tedavilerdeki ilerlemeler sayesinde hasta sonuçlarında giderek artan bir başarı elde eden ve hastaların yaşam süresini büyük ölçüde uzatan son derece önemli bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak transplantasyon alıcılarının, yaşamları boyunca komplikasyonları önleyebilmek veya tedavi edebilmek için zor ve karmaşık terapötik rejimlere uyması gerekmektedir. Bu durum karaciğer transplantasyon alıcılarının İLİS açısından yüksek riskli grup olarak değerlendirilmesine neden olmaktadır.

Yapılan bu çalışmayla Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde yatan hastalara klinik eczacılık hizmetlerinin sunulması; İLİS'lerin saptanması ve çözüm önerilerinin ilgili hekimle ve/veya diğer sağlık personeli ile sözlü olarak paylaşılması yoluyla klinik eczacının katkısının ortaya konması amaçlanmıştır.

Literatürde transplantasyon hastalarında İLİS'lerin PCNE metodu uyarlanarak değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde karaciğer transplantasyonu olup ayaktan tedavi görmekte olan alıcılarda 2 (120,121), akciğer transplantasyon alıcısı olan yatan hastalarda 1 (122), kalp transplantasyon alıcısı olan yatan hastalarda 1 (123), hem böbrek hem de karaciğer transplantasyon alıcısı olan yatan hastaları kapsayan 1 çalışma (124) bulunmaktadır. İLİS'lerin Strand metodu uyarlanarak değerlendirildiği karaciğer transplantasyon alıcısı olan yatan hastalarda 1 (120), böbrek transplantasyon alıcısı olan yatan hastalarda 2 çalışma (121,122) bulunmaktadır. Böbrek transplantasyon alıcısı olan hastalarda İLİS'lerin değerlendirildiği 3 çalışma bulunmaktadır. Bunlardan 1'i ayaktan tedavi görenleri kapsarken (128), 2'si ise yatan hastaları kapsamaktadır (129,130). Covid-19 nedeniyle yoğun bakımda yatmakta olan SOT alıcılarında PCNE metodu kullanılarak İLİS'leri değerlendiren 1 çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar incelendiğinde karaciğer transplantasyonu alıcısı olan hastaların yatış yeri ayrımının yapılarak yoğun bakım ve serviste yatan hastaların birbirinden ayrı olarak değerlendirildiği bir çalışmanın bulunmadığı görülmektedir. Bununla birlikte karaciğer transplantasyon alıcısı olan yatan hastaların dahil edildiği, PCNE v.9.1 metodu kullanılarak İLİS'lerin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen 373 hastanın 141'i (%37,8) kadın, 232'si (%62,2) erkektir. 2023 yılında Shawaqfeh ve arkadaşları tarafından yürütülen karaciğer transplantasyon alıcılarında İLİS'lerin değerlendirildiği bir çalışmada erkeklerin tüm hastaların %57,18'ini, kadınların ise %42,2'sini oluşturduğu ifade edilmektedir (120). Pinheiro ve arkadaşlarının karaciğer transplantasyon alıcılarında İLİS'leri incelediği bir çalışmada erkeklerin, tüm hastaların %75,9'unu, kadınların ise %24,1'ini oluşturduğu bildirilmiştir (123). Mulder ve arkadaşlarının ayaktan tedavi alan karaciğer transplantasyon alıcılarında İLİS'leri değerlendirdiği çalışmada ise erkekler tüm hastaların %60,9'unu oluşturmaktadır (124). Buna bağlı olarak çalışmamızdaki bulgularla literatürdeki bulguların paralellik gösterdiği ve karaciğer transplantasyonunun erkeklerde daha sık gerçekleştiği görülmektedir.

Çalışmamıza katılan tüm hastaların yaşlarının medyan değeri 50 (CAA: 35-61) olarak tespit edilmiştir. Mulder ve arkadaşları tarafından yürütülen karaciğer transplantasyon alıcısı olup ayaktan tedavi gören hastalarda İLİS'lerin incelendiği retrospektif çalışmada, çalışmamıza paralel olarak hastaların yaşlarının medyan değeri 59.5 (CAA: 47-66) olarak bulunmuştur (125). 2023 yılında Shawaqfeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmamıza uyumlu olarak yaşlarının medyan değeri 58 olarak hesaplanmıştır (120). Schuh ve arkadaşları tarafından karaciğer transplantasyon alıcılarının dahil edildiği ve sadece immünoşüpresif ilaçlara bağlı sorunların incelendiği çalışmada da hastaların yaşlarının medyan değeri 59,7 olarak bulunmuştur (126). Uluslararası ölçekte yapılan bu çalışmalar değerlendirildiğinde karaciğer transplantasyon alıcılarının yaşlarının medyan değerlerinin, birbiriyle paralellik gösterdiği görülmektedir. Çalışmamıza katılan hastaların yaşlarının medyan değerinin daha düşük olmasının servis ve yoğun bakımda yatan hastaların arasında pediatrik yaş grubuna dahil olanların da yer almasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen her bir hastada 5 ve üzeri ilaç kullanılması polifarmasi olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda tüm hastalarda 5 ve üzeri sayıda ilaç kullanımı olduğu için hastaların tümünde polifarmasi varlığı söz konusudur. Literatür değerlendirildiğinde transplantasyon alıcılarının dahil edildiği çalışmalarda, çalışmamıza paralel olarak hastaların tümünde polifarmasi olduğu görülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların kullandıkları ilaç sayısının medyan değeri 15 (CAA: 12-19) (minimum-maksimum 8-30) olarak hesaplanmıştır. SOT alıcılarında klinik eczacı rolünün incelendiği bir çalışmada hastaların ortalama 10.9 ± 3.9 ilaç kullandığı tespit edilmiştir (127). Polifarmasinin

transplantasyon alıcılarında etkisinin incelendiği bir çalışmada, transplantasyon sonrası erken dönemde alıcılarda ortalama 8 ilaç reçete edilmekte olduğu görülmüş ve hastaların kronik hastalıklarına bağlı olarak ilaç sayısının 10-15 arasında değiştiği gözlemlenmiştir (128). Bu bağlamda çalışmamızdaki bulgular literatürdeki bulgulara paralellik göstermektedir. Ayrıca bulgularımızda İLİS saptanan grupta toplam ilaç sayısı, saptanmayan gruba göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p<0.05$). O'Grady ve arkadaşlarının transplantasyon alıcılarında yürüttüğü çalışmada polifarmasinin hastalarda ilaç uyumunu azaltarak İLİS'lere neden olduğu görülmüştür (129). Bu durumun transplantasyon alıcılarının yaşamları boyunca komplikasyonları tedavi edebilmek veya önleyebilmek için zor ve karmaşık terapötik rejimlere uymasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik bulguları ile İLİS görülme sıklığı arasındaki ilişki incelendiğinde, cinsiyet ile yaşın İLİS görülme sıklığı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı saptanmıştır. Literatür incelendiğinde transplantasyon alıcılarında yürütülen diğer çalışmalarda da yaş ve cinsiyetin İLİS görülme sıklığı ile bir ilişkisi olmadığı bildirilmektedir (125,127,130).

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda en sık gözlemlenen komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon (%45,3), diyabet (%39,9), kronik böbrek hastalığı (%35,9) ve kardiyolojik hastalıklardır (%26,3). 2021 yılında Mulder ve arkadaşları tarafından yürütülen karaciğer transplantasyon alıcısı olup ayaktan tedavi gören hastalarda İLİS'lerin incelendiği retrospektif çalışmada oranlar farklı olsa bile bulgularımıza paralel olarak en sık gözlemlenen komorbiditelerin kronik böbrek hastalığı (%40,6), diyabet (%29,7) olduğu belirtilmektedir (125). Mulder ve arkadaşlarının yaptığı karaciğer transplantasyon alıcılarında klinik eczacı tarafından ilaç konsültasyonu yapılan ve yapılmayan gruplar arasında İLİS'lerin yaygınlığını ve türlerini karşılaştırmayı amaçlayan çalışmada çalışmamızdan farklı oranlar gösterilmiş olsa bile en yaygın komorbiditeler hipertansiyon (%59), diyabet (%26) ve renal hastalıklar (%11,3) olarak bulunmuştur (124).

Çalışmamız kapsamında hastalarda en sık kullanılan ilaç grupları, immünosüpresif ajanlar (%100), proton pompası inhibitörleri (%99,5), antimikrobiyal ajanlar (%99,5), antihipertansif ajanlar (%48) ve antidiyabetik ajanlardır (%37). 2017 yılında Lee ve arkadaşları tarafından yürütülen böbrek transplantasyon alıcısı olup ayaktan tedavi gören hastalarda İLİS'lerin değerlendirildiği bir çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak en sık

kullanılan ilaç gruplarının sırasıyla immünosüpresif, antimikrobiyal ve antihipertansif ilaçlar olduğu bildirilmektedir (131). Duwez ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, en sık kullanılan ilaç grubu immünosüpresif ajanlar olup bunu antimikrobiyal ajanlar izlemektedir (132).

Çalışmamızda yer alan hastalarda transplantasyon nedenleri değerlendirildiğinde; en sık HBV'ye bağımlı siroz (%21,4) nedeniyle karaciğer transplantasyonu gerçekleştiği ve bunu sırasıyla kriptojenik siroz (%19), HSK (%7,8), otoimmün hepatit (%7,2), akut fulminan hepatit (%6,7), Wilson hastalığı (%5,4) ve HCV'ye bağımlı siroz (%4,6) tanılarının takip ettiği görülmektedir. Mulder ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada hastalarda gözlemlenen en yaygın karaciğer transplantasyon endikasyonları viral hepatitler (%26,35), HSK (%16,5), akut fulminan hepatit (%7,2) olarak bildirilmektedir(124). Karaciğer transplantasyon alıcılarında ilaç uyumunun incelendiği bir çalışmada transplantasyona en sık neden olan endikasyonlar HSK (%39), etanole bağımlı karaciğer sirozu (%23), HCV'ye bağımlı siroz (%15), HBV'ye bağımlı siroz (%4) olarak bildirilmektedir. Yapılan başka bir çalışmada ise karaciğer transplantasyonuna neden olan en sık endikasyonlar HBV'ye bağımlı siroz (%22), HSK (%28), NASH (%24,6), otoimmün hepatit (%8,8) ve Wilson hastalığı (%2,2) olarak gösterilmektedir (133). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde transplantasyona neden olan endikasyonların bölgesel ve dönemsel olarak farklılık gösterebileceği görülmektedir.

5.1. İlaç İlişkili Sorunların Sınıflandırılması

Literatürde karaciğer dahil SOT'ta İLİS'lerin değerlendirildiği oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızda Karaciğer Nakil Enstitüsü yoğun bakıma ve servise yatışı yapılan 373 hastanın ilaç kullanımları değerlendirilmiş ve toplam 620 İLİS saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 311'inde (%83,37) en az bir İLİS olduğu tespit edilmiştir. Mulder ve arkadaşları tarafından yürütülen prospektif gözlemsel çalışmada çalışmamız sonuçlarına paralel olarak hastaların %87,8'inde İLİS gözlemlenmiştir (124). 2014 yılında Bonkowski ve arkadaşları tarafından SOT alıcılarında İLİS'lerin değerlendirildiği çalışmada da çalışmamızla uyumlu olarak İLİS görülme oranı %83,8 olarak saptanmıştır (134). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde İLİS görülme oranlarında ufak farklılıklar bulunsa

da karaciğer transplantasyon hastalarında yürütülen çalışmalarda İLİS görülme oranlarının yüksek olduğu gözlemlenmektedir.

Çalışmamızda en sık gözlemlenen İLİS türü %59,8 ile “tedavinin etkililiği” (S1) başlığı altında yer alan sorunlar olarak bulunmuş olup, bunu %34,4 ile “tedavi güvenliliği” (S2) başlığı takip etmiştir. “Diğer” (S3) başlığı ise %5,8 ile en az saptanan sorun türü olarak karşımıza çıkmaktadır. Covid-19 nedeniyle yoğun bakımda yatmakta olan SOT alıcılarında PCNE metodu kullanılarak İLİS’lerin değerlendirildiği bir çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak en sık görülen İLİS türü %34,12 ile “tedavi etkililiği” olarak bulunmuş, bunu %33.02 ile “tedavi güvenliliği”(S2) izlemiştir (135). Benzer hasta profillerinin dahil edildiği çalışmalarda İLİS’ler PCNE metodunda yer alan başlıklar altında sınıflandırılmadığından sorun türü bazında karşılaştırma yapılamamaktadır. Literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde çalışmamızın servis ve yoğun bakımda yatmakta olan karaciğer transplantasyon alıcılarında PCNE v.9.1 metodu kullanılarak İLİS’lerin sınıflandırıldığı ilk ve en kapsamlı çalışma olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda yer alan karaciğer transplantasyon alıcısı hastalardan sadece yoğun bakımda yatan hastalar değerlendirildiğinde en sık gözlemlenen İLİS türünün %38,5 ile “tedavinin etkililiği” (S1) başlığı altında yer alan sorunlar olduğu ve bunu %23,3 ile “tedavi güvenliliği” (S2) başlığının izlediği görülmektedir. “Diğer” (S3) başlığı altında sınıflandırılan sorunlar ise %3,1 ile bu hastalarda en az saptanan sorun türü olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde 2024 yılında yapılan, yoğun bakım ünitesindeki hastaların dahil edildiği ve PCNE v.9.1 sınıflandırma sisteminin kullanıldığı çalışma incelendiğinde, çalışmamızdaki bulgulara paralel olarak “tedavi etkililiği” (S1) başlığı altında yer alan sorunların tüm sorunların %50,4’ünü oluşturduğu, “diğer” (S3) başlığı altındaki sorunların ise %4,4 ile en az sıklıktaki sorun türü olduğu görülmektedir (136). Li ve arkadaşlarının yoğun bakım hastalarında 21 ay boyunca İLİS’leri değerlendirdiği çalışmada, yine çalışmamıza uyumlu olarak “tedavi etkililiği” (S1) başlığının %41 ile tüm sorun türleri arasında en yüksek yüzdeye sahip olduğu görülmektedir (137). Ülkemizde 2022 yılında dahiliye yoğun bakım ünitesinde yürütülen ve 7 ay boyunca klinik eczacı tarafından İLİS’lerin değerlendirildiği bir çalışmada ise “tedavi güvenliliği” (S2) başlığı altında yer alan sorunlar tüm sorunların %77.18’ini oluşturarak ilk sırada yer almaktadır. Bunu %18,44 ile “tedavi etkililiği” (S1) başlığı izlemektedir (138). 6 ay boyunca dahiliye yoğun bakım

hastalarında gözlemlenen İLİS'lerin PCNE v.9.0 sınıflandırma sistemi ile değerlendirildiği başka bir çalışmada, %43,4 ile en sık görülen sorun türünün "tedavi güvenliliği" (S2), başlığı altında yer alan sorunlar olduğu bildirilmektedir (139). Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde, en sık görülen sorun türü başlıkları arasındaki değişkenliklerin çalışmanın yapıldığı hasta popülasyonundaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Literatür değerlendirildiğinde böbrek fonksiyon bozukluğuna göre ilaç doz ayarı yapılması ile ilişkili sorunları inceleyen karaciğer transplantasyon hastalarının dahil edildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız kapsamında yalnızca yoğun bakımda yatan ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda renal doz ayarı yapılması gereken ilaçlar ile ilgili %24,3 oranında sorun saptanmış olup bu sorunların "tedavi güvenliliği" (S2) başlığı altında değerlendirilen sorunların büyük çoğunluğunu oluşturduğu görülmektedir. 2021 yılında Garin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmamızdaki bulgulara paralel olarak yoğun bakım hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğu sebebiyle renal doz ayarı gerektiren ilaçlarla ilgili tespit edilen sorunların %17 oranında olduğu görülmektedir (140). 16 ay boyunca yoğun bakım hastalarında İLİS'lerin incelendiği bir çalışmada da yine çalışmamızla uyumlu olarak böbrek fonksiyon bozukluğu sebebiyle renal doz ayarı gerektiren ilaçlarda ilişkili sorun oranının %22 olduğu bildirilmektedir (141).

Çalışma kapsamında PCNE v.9.1 metodu kullanılarak İLİS'ler 5 ana başlık altında sınıflandırılmıştır. Çalışmamızdaki sorunlar ele alındığında ise "doz seçimi" başlığı altında değerlendirilen sorunlar %44,2, "ilaç tedavisinin ihmal edilmesi" başlığı %17,4, "ilaç için endikasyon yokluğu" başlığı altında değerlendirilen sorunlar %2,1 olarak tespit edilmiştir. 2017 yılında Lee ve arkadaşlarının böbrek transplantasyon alıcısı olup ayaktan tedavi gören hastalarda yürüttükleri bir çalışmada ise İLİS'ler Strand kriterleri ve Amerikan Klinik Eczacılık Koleji'nin kılavuzları baz alınarak 10 ana başlık altında sınıflandırılmıştır. Farklı başlıklar altında sınıflandırılan sorunlar incelendiğinde "uygunsuz dozaj rejimi" %38,3, "ilaç tedavisinin ihmal edilmesi" %27,9, "ilaç için endikasyon yokluğu" başlığı altındakilerin ise %7,2 olduğu görülmektedir (142). Mulder ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada karaciğer transplantasyon alıcısı olup ayaktan tedavi gören hastalarda İLİS'ler PCNE metodundan uyarlanarak oluşturulan 10 ana başlık altında sınıflandırılmaktadır. Çalışmada "advers ilaç olayı" başlığı altında değerlendirilen sorunlar

%22,4, “gereksiz ilaç tedavisi” başlığı %16,3 ve “yetersiz tedavi” başlığı altında değerlendirilen sorunlar ise %12,2 oranında olduğu görülmektedir (143). Çalışmamızdaki sorunlara bakıldığında ise “advers ilaç olayı” başlığı altında değerlendirilen sorunlar %34,4, “gereksiz ilaç tedavisi” başlığı %5 oranında tespit edilmiştir. Bulgular arasında gözlemlenen oransal uyumsuzluğun nedeni, İLİS sınıflandırmasında kullanılan metodolojik farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda en sık karşılaşılan İLİS nedeni %44,2 ile “doz seçimi” (N3) başlığı altında yer alan nedenler olup bunu %26,1 ile “ilaç seçimi” (N1) başlığı takip etmiştir. Repp ve arkadaşlarının 48 kalp transplantasyon hastasında yürüttükleri çalışmada, en sık saptanan İLİS nedeninin “doz seçimi” (%48,2) olduğu bildirilmiştir (144). Duwez ve arkadaşlarının Fransa’da 152 akciğer transplantasyon hastasını 7 yıl boyunca değerlendirdiği bir çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak en sık gözlemlenen İLİS nedeni %39,6 ile “doz seçimi” olduğu saptanmıştır (132). Lee ve arkadaşlarının ayaktan tedavi gören 319 böbrek transplantasyon hastasını 2 yıl boyunca değerlendirdiği bir çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak en sık karşılaşılan İLİS nedeni %38 ile “doz seçimi” olduğu bildirilmiştir (131). Bu bulgular ışığında klinik eczacının doz seçimi ile ilgili önerilerde bulunmasının İLİS’lerin önlenmesinde büyük katkı sunacağı görülmektedir.

Çalışmamızda tespit edilen İLİS’lerin nedenleri ele alındığında “doz seçimi” başlığı altında değerlendirilen nedenler %44,2, “tedavi edilmemiş endikasyon” başlığı altında yer alan nedenler ise %17,8 olarak tespit edilmiştir. Chisholm ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada böbrek transplantasyon hastalarında gözlemlenen İLİS’ler, Strand sınıflandırma sistemi baz alınarak oluşturulan 8 ana başlık altında değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmada en sık görülen iki İLİS nedeni çalışmamıza uyumlu olarak “doz seçimi” başlığı altında yer alan nedenler %44,7, “tedavi edilmemiş endikasyon” başlığı ise %26,1 olarak bildirilmektedir (122). Çalışmamız kapsamında “ilaç seçimi” başlığı altında değerlendirilen nedenler %26,1, “doz seçimi” başlığı %44,2, “ilaç için endikasyon yok” başlığı %2,1 olarak saptanmıştır. Wang ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada 37 böbrek transplantasyon alıcısında görülen İLİS’ler 8 ana başlık altında değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmada en sık karşılaşılan İLİS nedenleri ele alındığında “ilaç seçimi” başlığı altında değerlendirilen nedenler %34,5, “doz ayarlanması” başlığı %14, “ilaçların endikasyon olmadan kullanımı” başlığı %9,1 olarak bulunmuştur (121). Bulgular arasındaki

oransal farklılıkların, İLİS sınıflandırmasında kullanılan metotlar arasındaki değişkenlikten kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamız kapsamında tespit edilen İLİS'lerin nedenlerin sınıflandırıldığı başlıklar değerlendirildiğinde "doz seçimi" başlığı altında değerlendirilen nedenlerin oranı %44,2, "ilaç seçimi" başlığı %26.1, "hasta ile ilgili" başlığı %3.6, "ilaç kullanım süreci" başlığı %2 olarak bulunmuştur. 2022 yılında Azadi ve arkadaşları tarafından Covid-19'lu 232 SOT hastasında görülen İLİS'lerin PCNE v.8.0 metoduyla sınıflandırdığı çalışmada, en sık görülen İLİS nedenleri %27,49 ile "ilaç seçimi" başlığı altında yer alan nedenler olarak bulunmuş, bunu %17.82 ile "hasta ile ilgili" başlığı, %16.85 ile "ilaç kullanım süreci" başlığı ve %12.02 ile "doz seçimi" başlığı altında değerlendirilen nedenler takip etmiştir (135). Çalışmalar arasında en sık görülen İLİS nedenlerinin farklılığının, hastaların immünoşüpresif rejimlerine ek olarak almakta olduğu Covid-19 tedavisine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Sadece yoğun bakım hastalarında tespit edilen İLİS'lerin nedenleri değerlendirildiğinde çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların sonuçlarına benzer olarak en sık karşılaşılan İLİS nedeni olarak %30 ile "doz seçimi" (N3) başlığı altında değerlendirilen nedenler olarak bulunmuş, bunu %17,5 ile "ilaç seçimi" (N1) başlığı altında yer alan nedenler takip etmiştir. Ülkemizde 71 yoğun bakım hastasında görülen İLİS'lerin PCNE v.9.1 metoduyla değerlendirildiği bir çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak en sık gözlemlenen İLİS nedeni %77 ile "doz seçimi" başlığı altında yer alan nedenler olup bunu %15 ile "ilaç seçimi" (N1) başlığı izlemektedir (136).

Çalışmamız kapsamında "ilaç seçimi" başlığı altında sınıflandırılan İLİS nedenlerine bakıldığında %17,8 ile "mevcut bir endikasyon için ilaç tedavisi verilmemekte" (N1.5) en sık görülen alt başlık olarak karşımıza çıkmaktadır. Mulder ve arkadaşları tarafından yürütülen karaciğer transplantasyon alıcısı olup ayaktan tedavi gören hastalarda İLİS'lerin incelendiği retrospektif çalışmada, çalışmamıza paralel olarak tedavi edilmemiş endikasyonların oranı %15 bulunmuştur (124). Wang ve arkadaşları tarafından 37 böbrek transplantasyon alıcısında görülen İLİS'lerin değerlendirildiği çalışmada tedavi edilmemiş endikasyonların oranı, çalışmamızla uyumlu olarak %20,9 oranında bildirilmiştir (121).

Çalışmamız dahilinde İLİS nedeni alt başlıklarından "ilaçların diğer ilaçlarla veya gıda takviyeleri ile uygun olmayan kombinasyonu" (N1.4) %1,4 oranında tespit edilmiştir.

Mulder ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak bu başlık altında değerlendirilen nedenleri %1 oranında bulmuştur (124). Duwez ve arkadaşlarının Fransa’da 152 akciğer transplantasyon hastasını 7 yıl boyunca değerlendirdiği bir çalışmada bu başlık altında değerlendirilen nedenleri %8,4, SOT hastalarının PCNE V.8.0 metoduyla değerlendirildiği çalışmada ise bu oran %10 olarak bildirilmiştir (132,135). Çalışmalar arasında tespit edilen oransal farklılıkların, çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonları arasındaki değişkenliklerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda ilaç bilgi sistemlerinin verdiği tüm etkileşimlerin İLİS olarak değerlendirilmediği, yalnızca müdahale gerektirecek ilaç etkileşimlerinin İLİS olarak değerlendirildiği göz önüne alındığında bu oransal farklılıkların diğer çalışmalarda ilaç bilgi sistemlerinden elde edilen tüm ilaç etkileşimlerinin birer İLİS olarak kaydedilmesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamız kapsamında İLİS nedeni olarak “dozaj formu” (N2) başlığı altında değerlendirilen “hasta için uygun olmayan dozaj şekli ve formülasyon” (N2.1) alt başlığı %4,1 oranında saptanmıştır. Brezilya’da Pinheiro ve arkadaşları tarafından İLİS’lerin değerlendirildiği prospektif gözlemsel bir çalışmada 672 karaciğer transplantasyon hastasında bu başlık altında değerlendirilen nedenler çalışmamızla uyumlu olarak %3; SOT hastalarının PCNE V.8.0 metoduyla değerlendirildiği çalışmada ise çalışmamızdaki bulgulara paralellik gösterecek şekilde bu oran %3,1 bulunmuştur (123,135).

Çalışmamızda “diğer” başlığı altında değerlendirilen “tedavi sonucu (terapötik ilaç izlemi de dahil olmak üzere) izlenmemiş veya uygun olmayan şekilde izlenmiş” (N9.1) alt başlığı %14,4 ile en sık görülen neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızdaki bulgulara uyumlu olarak Duwez ve arkadaşlarının akciğer transplantasyon hastalarında İLİS’leri değerlendirdiği bir çalışmada, bu başlık altında değerlendiren nedenleri %11,2, Covert ve arkadaşlarının böbrek transplantasyon hastalarında İLİS’leri değerlendirdiği bir çalışmada %13, Lee ve arkadaşlarının 2017 yılında ayaktan tedavi gören böbrek transplantasyon alıcılarında yaptıkları bir çalışmada ise bu başlık altındaki nedenler %10 oranında bildirilmiştir (131,132,145).

Çalışmamız dahilinde saptanan 620 İLİS’in tamamına yönelik 620 öneri yapılmıştır. Saptanan İLİS’lere yönelik sunulan önerilerin büyük çoğunluğunun “ilaç düzeyinde” (G3) (%43,45) ve “reçeteyi yazan hekim düzeyinde” (G1) (%41,2) olduğu görülmektedir. Azadi

ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada İLİS'lere yönelik sunulan öneriler değerlendirildiğinde en sık %78,8 ile “reçeteyi yazan hekim düzeyinde” (G1) sunulan öneriler bulunmuş, %16.80 ile “ilaç düzeyinde” (G3) sunulan öneriler bunu takip etmiştir. Bu bulgular arasındaki farklılıkların PCNE metodu ile sınıflandırma yaparken karşılaşılabilecek bireysel değişkenlerden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamız dahilinde İLİS'lere yönelik sunulan öneriler kapsamında “ilaç düzeyinde” (G3) başlığı altındaki yer alan öneriler değerlendirildiğinde en sık %18 ile “dozolarak değiştirildi” (G3.2) alt başlığı altında kategorize edilen önerilerin görüldüğü tespit edilmiştir. Azadi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmamızdaki bulgulara paralellik göstererek “doz.....olarak değiştirildi” (G3.2) alt başlığı %14 oranında olduğu bildirilmektedir (135). Çalışmamızla uyumlu olarak Pinheiro ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, “doz değişikliği” ile ilgili yapılan önerilerin %18,2 olduğu bildirilmektedir (123). Wang ve arkadaşlarının yürüttükleri araştırmada çalışmamıza uyumlu olarak “doz değişikliği” ile ilgili yapılan önerilerin %15 olduğu bildirilmektedir (121). Brezilya’da Lima ve arkadaşları tarafından İLİS’lerin değerlendirildiği prospektif gözlemsel bir çalışmada, çalışmamızdaki bulgulardan farklı olarak “doz değişikliği” %10,2 oranı ile yapılan öneriler arasında ikinci sırada olduğu bildirilmektedir (146). Duwez ve arkadaşlarının akciğer transplantasyon hastalarında İLİS’leri değerlendirdiği prospektif gözlemsel çalışmada, “doz değişikliği” yapılan önerilerin %43,8’ini, Mulder ve arkadaşlarının ayaktan tedavi gören karaciğer transplantasyon hastalarında yürüttükleri çalışmada ise, “doz değişikliği” yapılan önerilerin %33,8’ini oluşturduğu bildirilmektedir (124,132). Bulgular arasındaki oransal farklılıkların, İLİS sınıflandırmasında kullanılan metotlar arasındaki değişkenlikten kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamız dahilinde “ilaç düzeyinde” (G3) başlığı altında yer alan öneriler incelendiğinde %11,2 ile ikinci sırada “yeni ilaca başlandı” (G3.6) alt başlığı yer almaktadır. Çalışmamıza uyumlu olarak Mulder ve arkadaşlarının karaciğer transplantasyon hastalarında yürüttükleri çalışmada, yeni ilacın başlanmasına yönelik öneriler %10,2 oranında saptanmıştır (143). Pinheiro ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada çalışmamıza benzer şekilde, yapılan önerilerin %11’i bu kategoride yer almaktadır (123). Çalışmamızdan farklı olarak Azadi ve arkadaşlarının Covid-19 yoğun bakımında yatmakta olan SOT hastalarında İLİS’leri PCNE v.8.0 metoduyla değerlendirdiği çalışmada “yeni ilaca

başlandı’’ (G3.6) alt başlığı %1,83 oranında bildirilmiştir (135). Çalışmalar arasında bulgusal farklılığın nedeni, hastaların terapötik rejimlerine ek almakta olduğu Covid-19 tedavisine bağlı yapılan önerilerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamız kapsamında ‘‘ilaç düzeyinde’’ (G3) başlığı altında yer alan öneriler incelendiğinde ‘‘ilaç kullanımına ara verildi veya ilaç kesildi’’ (G3.5) alt başlığı altında sınıflandırılan önerilerin oranı %9.8 olarak saptanmıştır. Çalışmamıza uyumlu olarak Mulder ve arkadaşlarının karaciğer transplantasyon hastalarında yürüttükleri çalışmada, ilaçların durdurulması veya kesilmesine yönelik yapılan önerilerin %12 olduğu bildirilmektedir (143).

Çalışmamız dahilinde İLİS'lere yönelik yapılan çözüm önerilerinin %88,2'si kabul edilmiştir. Lee ve arkadaşlarının böbrek transplantasyon alıcılarında yürüttükleri çalışmada, İLİS'lere yönelik sunulan önerilerin %93'ünün kabul edildiği belirtilmektedir (131). Mulder ve arkadaşlarının yürüttükleri bir çalışmada, tespit edilen İLİS'lere yönelik klinik eczacı önerilerinin %93,6'sı, böbrek ve karaciğer transplantasyon alıcılarında yapılan başka bir çalışmada ise önerilerin %95'inin kabul edildiği görülmektedir (123,143). Bulgular incelendiğinde dünya genelinde yapılan çalışmalarda güvenli ve etkili ilaç tedavisinin sağlanması için klinik eczacının yapmış olduğu önerilerin kabul durumunun oldukça yüksek oranda olduğu gözlemlenmektedir.

Çalışmanın tek merkezde yapılmış olması, hasta ve sağlık çalışanlarına eğitim verilmemesi, çalışmada kontrol grubunun olmaması ve İLİS'leri değerlendirirken bu sorunların seviyelerinin değerlendirilmemesi çalışmamızın kısıtlılığıdır.

Çalışmamızın güçlü tarafları arasında prospektif bir çalışma niteliğinde olması, dolayısıyla direkt olarak hasta ve sağlık profesyonelleri ile iletişim kurulmasına imkân sunması ve tüm transplantasyon ünitesini kapsamaması sayılabilir. Bu çalışma bilgilerimize göre karaciğer transplantasyon yoğun bakım ve serviste yatan tüm alıcıların dahil edildiği, klinik eczacı tarafından İLİS'lerin tespit edilerek önerilerin sunulduğu ve bunların PCNE v.9.1 sistemiyle sınıflandırıldığı ilk prospektif bir çalışmadır.

5.2. İlaç İlişkili Sorunlar ve Risk Faktörleri

Çalışmamızda yer alan hastaların en az bir komorbiditesinin bulunmasının İLİS riskini 3,2 kat arttırdığı bulunmuştur. Çalışmamızdaki bulgulardan farklı olarak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada >3 komorbidite varlığının İLİS görme riskini 1.65 kat artırdığı bildirilmektedir. Tespit edilen oransal farklılığın, risk için kabul edilen komorbidite sayısının aynı olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamız kapsamında hastaların komorbiditeleri incelendiğinde diyabet öyküsü olan hastalarda İLİS görülme riski 3.4, akut böbrek hasarı görülen hastalarda ise İLİS görülme riski 13,2 kat artmaktadır. Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde transplantasyon hastalarında İLİS risk faktörü olarak komorbiditelerin ayrı ayrı değerlendirildiği herhangi bir çalışmanın bulunmadığı görülmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Transplantasyon alıcıları yaşamları boyunca zor ve karmaşık terapötik rejimlere maruz kalmaktadır. Bu durum transplantasyon alıcılarını İLİS açısından yüksek riskli grup kılmaktadır. Literatürde karaciğer dahil SOT alıcılarında İLİS'lerin değerlendirildiği çalışma sayısı çok azdır. Çalışmamız servis ve yoğun bakımda yatmakta olan karaciğer transplantasyon alıcılarında PCNE v.9.1 metodu kullanılarak İLİS'lerin sınıflandırıldığı ilk ve en kapsamlı çalışmadır. Literatürdeki çalışmalar, klinik eczacının multidisipliner ekibin bir parçası olarak yer alması, karmaşık ilaç rejimlerine sahip transplantasyon alıcılarında İLİS'lerin başarılı bir şekilde yönetilmesinde büyük katkı sağladığını göstermektedir.

Ülkemizde, transplantasyon ünitelerinde klinik eczacılık hizmetlerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu hasta grubunda İLİS'leri ve klinik eczacılık faaliyetlerini değerlendiren daha kapsamlı çalışmaların yapılması klinik eczacılık hizmetlerinin gelişmesine büyük katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Al-Worafi, Yaser Mohammed. Drug-related problems. Drug safety in developing countries. Academic Press. 2020,105-117.
2. Van Mil, Foppe. "Drug-related problems: a cornerstone for pharmaceutical care." Journal of the Malta College of Pharmacy Practice, 10, 5-8.2005.
3. Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, Boemi M, Lattanzio F, Cherubini A. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. Drug Saf. 2012, 35 (1): 29-45
4. Naples JG, Hanlon JT, Schmader KE, Semla TP. Recent Literature on Medication Errors and Adverse Drug Events in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2016,64(2):401-8
5. Ah YM, Lee JY, Moon MR, Cho YS, Kim HS, Yi NJ, et al. Clinical and economic evaluation of pharmacists' contribution to patient care on a multi-disciplinary liver transplant team. Int J Clin Pharmacol Ther. 2016, 54 :102–9.
6. Paulino EI, Bouvy ML, Gastelurrutia MA, Guerreiro M, Buurma H; ESCP-SIR Rejkjavik Community Pharmacy Research Group. Drug related problems identified by European community pharmacists in patients discharged from hospital. Pharm World Sci. 2004, 26(6):353-60.
7. Sağır M, Parlakpınar H. Akılcı İlaç Kullanımı Rational Use of Medicaments. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2014, 3: 32-35
8. Shashikala, C. W., Ganachari, M. S., Praveen, T., Prakash,et al. Obstacles and Preventions of Drug Related Problems-A Review. Indian Journal of Pharmacy Practice. 2013, 6(2).9.
9. Hepler, Charles D., and Linda M. Strand. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. American journal of hospital pharmacy.1990, 47:533-543.
10. Dahri K. The Pharmacist Guide to Implementing Pharmaceutical Care. Can J Hosp Pharm. 2019,(2):163
11. Van Mil JWF, Westerlund LOT, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-Related Problem Classification Systems. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004, 38 (5): 859–67.
12. V9.1 İlaçla-İlgili Sorunlar için Sınıflandırma. [https://www.pcne.org/upload/files/438_Pharmaceutical_Care_Network_Europe_v9.1 -
_Turkish_version.pdf](https://www.pcne.org/upload/files/438_Pharmaceutical_Care_Network_Europe_v9.1_-_Turkish_version.pdf) (Erişim tarihi : 05.01.2024)

13. Payne R, Slight S, Franklin BD, Avery AJ (Anthony J, World Health Organization, World Health Organization. Department of Service Delivery and Safety. Medication errors. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/252274/9789241511643-eng.pdf?sequence=1> (Erişim tarihi: 01.03.2024)
14. Van den Bemt PM, Egberts TC, de Jong-van den Berg LT, Brouwers JR. Drug-related problems in hospitalised patients. *Drug Saf.* 2000 ;22(4):321-
15. Jung-Poppe, L., Nicolaus, H. F., Roggenhofer, A., Altenbuchner, A., Dormann, H., Pfistermeister, B, et al. Systematic review of risk factors assessed in predictive scoring tools for drug-related problems in inpatients. *Journal of Clinical Medicine.* 2022,11:5185.
16. Garin N, Sole N, Lucas B, Matas L, Moras D, Rodrigo-Troyano A, G et al. Drug related problems in clinical practice: a cross-sectional study on their prevalence, risk factors and associated pharmaceutical interventions. *Sci Rep.* 2021;11(1):883.
17. Saldanha V, Araújo IB, Lima SIVC, Martins RR, Oliveira AG. Risk factors for drug-related problems in a general hospital: A large prospective cohort. *PLoS One.* 2020 ;15(5):e0230215.
18. Kaufmann CP, Stämpfli D, Hersberger KE, Lampert ML. Determination of risk factors for drug-related problems: a multidisciplinary triangulation process. *BMJ Open.* 2015 ;5(3):e006376
19. Adusumilli, P. K., and R. Adepu. Drug related problems: an over view of various classification systems. *Asian J Pharm Clin Res* 2014; 7.4: 7-10..
20. Basger BJ, Moles RJ, Chen TF. Application of drug-related problem (DRP) classification systems: a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(7):799-815.
21. Abunahlah N, Elawaisi A, Velibeyoglu FM, Sancar M. Drug related problems identified by clinical pharmacist at the Internal Medicine Ward in Turkey. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40(2):360-367
22. Santell, John P. ASHP national survey of hospital-based pharmaceutical services—1994. *American Journal of Health System Pharmacy.* 1995; 52(11): 1179-1196.
23. Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf.* 2000; 22(6):415-23
24. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *Journal of clinical epidemiology.* 1992; 45(10): 1045-1051

25. De Consenso, Comité. "Segundo consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos." *Ars Pharmaceutica* (Internet). 2002; 43(34): 179-187
26. Schaefer M. Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc. *Pharm World Sci*. 2002; 24(4):120-7
27. Williams M, Peterson GM, Tenni PC, Bindoff IK, Stafford AC. DOCUMENT: A system for classifying drug-related problems in community pharmacy. *Int J Clin Pharm*. 2012; 34(1):43–52.
28. Zermansky AG, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Vail A, Lowe CJ. Randomised controlled trial of clinical medication review by a pharmacist of elderly patients receiving repeat prescriptions in general practice. *BMJ*. 2001; 323(7325):1340-3.
29. Westerlund T, Almarsdóttir AB, Melander A. Drug-related problems and pharmacy interventions in community practice. *International Journal of Pharmacy Practice*. 1999; 7(1):40–50.
30. Hohmann C, Eickhoff C, Klotz JM, Schulz M, Radziwill R. Development of a classification system for drug-related problems in the hospital setting (APS-Doc) and assessment of the inter-rater reliability. *J Clin Pharm Ther*. 2012; 37(3):276–81.
31. Ruths S, Viktil KK, Blix HS. Klassifisering av legemiddelrelaterte problemer [Classification of drug-related problems]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2007;127(23):3073-6
32. Aburuz SM, Bulatova NR, Yousef AM. Validation of a comprehensive classification tool for treatment-related problems. *Pharmacy World and Science*. 2006; 28 (4):222–32.
33. Gordon KJ, Smith FJ, Dhillon S. The development and validation of a screening tool for the identification of patients experiencing medication-related problems. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2010; 13(3):187–93.
34. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP*. 1990; 24(11):1093-7
35. Adusumilli, P. K.; Adepu, R. Drug related problems: an over view of various classification systems. *Asian J Pharm Clin Res*, 2014; 7(4): 7-10.
36. Schindler E, Richling I, Rose O. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) drug-related problem classification version 9.00: German translation and validation. *Int J Clin Pharm*. 2021; 43(3):726–30.

37. Satria MA, Andrajati R, Supardi S. The Translation Process of Pharmaceutical Care Network Europe v9.00 to Bahasa Indonesia: An Instrument to Detect Drug-Related Problem. *Malays J Med Sci.* 2022;29(3):133-144
38. Ceylan C, Sancar M, Beceren A, Demir A, Kuş C, Omurtag GZ. Evaluation of clinical pharmacist interventions on drug-related problems in the gastroenterology ward. *Journal of Research in Pharmacy.* 2022;26(3):687–96.
39. Rasool MF, Rehman AU, Imran I, Abbas S, Shah S, Abbas G, Khan I, Shakeel S, Ahmad Hassali MA, Hayat K. Risk Factors Associated With Medication Errors Among Patients Suffering From Chronic Disorders. *Front Public Health.* 2020; 8:531038.
40. Elliott RA, Camacho E, Jankovic D, Sculpher MJ, Faria R. Economic analysis of the prevalence and clinical and economic burden of medication error in England. *BMJ Qual Saf.* 2021; 30(2):96–105.
41. Simonson, William; Feinberg, Janice L. Medication-related problems in the elderly: defining the issues and identifying solutions. *Drugs & aging,* 2005;22(7):559-69
42. Baena MI, Faus MJ, Fajardo PC, Luque FM, Sierra F, Martinez-Olmos J, et al. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(5):387–93.
43. Albayrak A, Başgut B, Bıkmaz GA, Karahalil B. Clinical pharmacist assessment of drug-related problems among intensive care unit patients in a Turkish university hospital. *BMC Health Serv Res.* 2022; 22(1):79
44. Viktil, K. K., Blix, H. S. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. *Basic & clinical pharmacology & toxicology.* 2008; 102(3): 275-280.
45. Zaal RJ, Jansen MMPM, Duisenberg-Van Essen M, Tijssen CC, Roukema JA, Van Den Bemt PMLA. Identification of drug-related problems by a clinical pharmacist in addition to computerized alerts. *Int J Clin Pharm.* 2013; 35(5):753–62.
46. Jermini M, Fonzo-Christe C, Blondon K, Milaire C, Stirnemann J, Bonnabry P, et al. Financial impact of medication reviews by clinical pharmacists to reduce in-hospital adverse drug events: a return-on-investment analysis. *Int J Clin Pharm.* 2024 ; 46(2):496–505.
47. Qin S bei, Zhang X yi, Fu Y, Nie X yan, Liu J, Shi L wen, et al. The impact of the clinical pharmacist-led interventions in China: A systematic review and Meta-Analysis. *International Journal of Clinical Pharmacy.* 2020; 42:366-377

48. Nguyen T, Truong MTX, Lam DN, Nguyen HTT, Huynh AM, Duong VK, et al. Effectiveness of clinical pharmacist intervention on medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease- A randomized controlled study. *Patient Educ Couns*. 2024; 118:108037.
49. Jacobi, J. Clinical pharmacists: practitioners who are essential members of your clinical care team. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016; 27(5), 571-577.
50. Stemer, G., & Lemmens-Gruber, R. Clinical pharmacy services and solid organ transplantation: a literature review. *Pharmacy world & science*. 2010; 32(1):7-18.
51. Lauchart W, Gubernatis G, Blümke M. Transplantationsmedizin. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2005; 42(6):481–8.
52. Caillard S, Moulin B. [Transplant patient monitoring]. *Rev Prat*. 2007; 57(3):299–308.
53. Asavakarn S, Sirivatanauksorn Y, Promraj R, Ruenrom A, Limsrichamrern S, Kositamongkol P, Mahawithitwong P, Tovikkai C, Dumronggittigule W. Systematic Pharmaceutical Educational Approach to Enhance Drug Adherence in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2016;48(4):1202-7.
54. Promraj R, Dumronggittigule W, Sirivatanauksorn Y, Ruenrom A, Tovikkai C, Limsrichamrern S, Kositamongkol P, Mahawithitwong P, Asavakarn S. Immunosuppressive Medication Adherence in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2016;48(4):1198-201.
55. Eris C, Akbulut S, Sakcak I, Kayaalp C, Ara C, Yilmaz S. Liver Transplant With a Marginal Donor Graft Containing a Hydatid Cyst—A Case Report. *Transplant Proc*. 2013; 45(2):828–30.
56. Furtado A, Tome L, Oliveira FJ, Furtado E, Viana J, Perdigoto R. Sequential liver transplantation. *Transplant Proc*. 1997; 29(1–2):467–8.
57. Strong RW, Lynch S V., Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful Liver Transplantation from a Living Donor to Her Son. *New England Journal of Medicine*. 1990; 322(21):1505–7.
58. Akbulut S, Yilmaz S. Liver transplantation in Turkey: historical review and future perspectives. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015; 29(3):161-7

59. Sağlık Bakanlığı TTDISKDS
https://organkds.saglik.gov.tr/dss/PUBLIC/Transplant_Liver.aspx (Erişim Tarihi: 20.04.2024)
60. Platt L, French CE, McGowan CR, Sabin K, Gower E, Trickey A, et al. Prevalence and burden of HBV co-infection among people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2020; 27(3):294–315.
61. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: A fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection.* 2015; 21(11):1020–6.
62. Zeytunlu M, Uğuz A, Ünalp Ö, Ergün O, Karasu Z, Günşar F, et al. Results of 1001 liver transplantations in 23 years: Ege university experience. *Turkish Journal of Gastroenterology.* 2018; 29(6):664–8.
63. World Health Organization, et al. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Care and Treatment for People with Chronic Hepatitis B Infection (Text Extract): Executive Summary. *Infectious Diseases & Immunity*, 2024; 10.1097.
64. K. M. Boberg Eajj. Incidence and Prevalence of Primary Biliary Cirrhosis, Primary Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Hepatitis in a Norwegian Population. *Scand J Gastroenterol.* 1998; 33(1):99–103.
65. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, Lohse AW, Montano-Loza AJ. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 12(4):18017.
66. European Association for The Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *Journal of hepatology*, 2016; 64(2), 433-485.
67. Bhamidimarri KR, Martin P. Liver transplantation: update of concepts and practice. *Clin Liver Dis.* 2014;18(3): xiii-xiv
68. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol.* 2015 ;14(1):103–13.
69. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: Executive summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2023, 77(4):1428–55.

70. World Health Organization. Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and HCV diagnostics. World Health Organization, 2022.
71. Younossi ZM, Birerdinc A, Henry L. Hepatitis C infection: A multi-faceted systemic disease with clinical, patient reported and economic consequences. *J Hepatol.* 2016; 65(1):109–19.
72. Patnaik, R., & Tsai, E. Hepatitis C virus treatment and solid organ transplantation. *Gastroenterology & Hepatology*, 2022; 18(2): 85.
73. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6):394–424.
74. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *Int J Cancer.* 2020; 147(2):317–30.
75. Alexander, L. F., Little, M. D., & Sanyal, R. (2015). Liver Transplantation Imaging. In *Textbook of Gastrointestinal Radiology*. WB Saunders. 2015; 2-1737-1755
76. Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi.
77. Yılmaz, O. F. Oksidatif Stres ve Karaciğer Hastalıkları. *Muş Alparslan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2021,1(1): 8-15.
79. Cazals-Hatem D. Arterial and portal circulation and parenchymal changes in Budd-Chiari syndrome: A study in 17 explanted livers. *Hepatology.* 2003; 37(3):510–9.
80. Murad SD. Etiology, Management, and Outcome of the Budd-Chiari Syndrome. *Ann Intern Med.* 2009;151(3):167.
81. Martens P, Nevens F. Budd-Chiari syndrome. *United European Gastroenterol J.* 2015; 3(6):489-500
82. Segev DL, Nguyen GC, Locke JE, Simpkins CE, Montgomery RA, Maley WR, et al. Twenty years of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A national registry analysis. *Liver Transplantation.* 2007; 13(9):1285–94.
83. Charlton, M., Levitsky, J., Aql, B., O'Grady, J., Hemibach, J., Rinella, M, et al. International liver transplantation society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation*, 2018; 102(5): 727-743.

84. Gurakar A, Tasdogan BE, Simsek C, Ma M, Saberi B. Update on Immunosuppression in Liver Transplantation. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2019; 9(2):96–101.
85. Rana A, Ackah RL, Webb GJ, Halazun KJ, Vierling JM, Liu H, et al. No Gains in Long-term Survival After Liver Transplantation Over the Past Three Decades. *Ann Surg*. 2019; 269(1):20–7.
86. Moini, M., Schilsky, M. L., & Tichy, E. M. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World journal of hepatology*. 2015;7(10), 1355.
87. Panackel C, Mathew JF, Fawas N M, Jacob M. Immunosuppressive Drugs in Liver Transplant: An Insight. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(6):1557-1571
88. Soliman T, Hetz H, Burghuber C, Györi G, Silberhumer G, Steininger R, et al. Short-term versus long-term induction therapy with antithymocyte globulin in orthotopic liver transplantation. *Transplant International*. 2007; 20(5):447–52.
89. Hale G. The CD52 antigen and development of the CAMPATH antibodies. *Cytotherapy*. 2001; 3(3):137–43.
90. Morris PJ, Russell NK. Alemtuzumab (Campath-1H): A Systematic Review in Organ Transplantation. *Transplantation*. 2006; 81(10):1361–7.
91. Watson CJE, Bradley JA, Friend PJ, Firth J, Taylor CJ, Bradley JR, et al. Alemtuzumab (CAMPATH 1H) induction therapy in cadaveric kidney transplantation- Efficacy and safety at five years. *American Journal of Transplantation*. 2005; 5(6):1347–53.
92. Alcaide ML, Abbo L, Pano JR, Gaynor JJ, Tryphonopoulos P, Weppler D, et al. Herpes zoster infection after liver transplantation in patients receiving induction therapy with alemtuzumab. *Clin Transplant*. 2008; 22(4):502–7.
93. Marcos A, Egtesad B, Fung JJ, Fontes P, Patel K, Devera M, et al. Use of Alemtuzumab and Tacrolimus Monotherapy for Cadaveric Liver Transplantation: With Particular Reference to Hepatitis C Virus. *Transplantation*. 2004; 78(7):966–71.
94. Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, Y. Tsui T, Lorf T, Obed A. Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Hepatology*. 2011; 54(2):541–54.
95. Hartono, C., Muthukumar, T., Suthanthiran, M. Immunosuppressive drug therapy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2013; 3(9), a015487.

96. Van Sandwijk MS, Bemelman FJ, Ten Berge IJ. Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation. *Neth J Med*. 2013;71(6):281-9
97. Tedesco D, Haragsim L. Cyclosporine: A Review. *J Transplant*. 2012,2012:1–7.
98. Bram RJ, Hung DT, Martin PK, Schreiber SL, Crabtree GR. Identification of the immunophilins capable of mediating inhibition of signal transduction by cyclosporin A and FK506: roles of calcineurin binding and cellular location. *Mol Cell Biol*. 1993;13(8):4760-9.
99. Strong DK, Lai A, Primmitt D, White CT, Lirenman DS, Carter JE, et al. Limited sampling strategy for cyclosporine (Neoral ®) area under the curve monitoring in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2005; 9(5):566–73.
100. Liu J, Farmer JD, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell*. 1991; 66(4):807–15.
101. Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 Single Nucleotide Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Calcineurin Inhibitors: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49(3):141–75.
102. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 2006(4):CD005161.
103. Muduma G, Saunders R, Odeyemi I, Pollock RF. Systematic Review and Meta-Analysis of Tacrolimus versus Cyclosporin as Primary Immunosuppression After Liver Transplant. *PLoS One*. 2016; 11(11): e0160421.
104. Charlton M, Levitsky J, Aql B, O’Grady J, Hemibach J, Rinella M, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation*. 2018; 102(5):727–43.
105. Dhanasekaran R. Management of Immunosuppression in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis*. 2017; 21(2):337-353.
106. Villamil F, Pollard S. C2 monitoring of cyclosporine in de novo liver transplant recipients: the clinician’s perspective. *Liver Transplantation*. 2004; 10(5):577–83.
107. Oates JA, Wood AJJ, Kahan BD. Cyclosporine. *New England Journal of Medicine*. 1989; 321 (25):1725–38.

108. Patel JK, Kobashigawa JA. Everolimus: an immunosuppressive agent in transplantation. *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7(10):1347–55.
109. Massoud O, Wiesner RH. The use of Sirolimus should be restricted in liver transplantation. *J Hepatol*. 2012; 56(1):288–90.
110. Jacob S, Nair AB. A review on therapeutic drug monitoring of the mTOR class of immunosuppressants: everolimus and sirolimus. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2017; 33(6):290–301.
111. Behrend M, Braun F. Enteric-Coated Mycophenolate Sodium Tolerability Profile Compared with Mycophenolate Mofetil. *Drugs*. 2005;65(8).
112. Ringe B, Braun F, Schütz E, Füzesi L, Lorf T, Canelo R, Oellerich M, Ramadori G. A novel management strategy of steroid-free immunosuppression after liver transplantation: efficacy and safety of tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2001; 71(4):508-15
113. Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, McDiarmid S, Langnas A, Punch J, et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. *Liver Transplantation*. 2001; 7(5):442–50.
114. Vacca A, Martinotti S, Screpanti I, Maroder M, Felli MP, Farina AR, Gismondi A, Santoni A, Frati L, Gulino A. Transcriptional regulation of the interleukin 2 gene by glucocorticoid hormones. Role of steroid receptor and antigen-responsive 5'-flanking sequences. *J Biol Chem*. 1990; 265(14):8075-80
115. Girlanda R. Complications of Post-Transplant Immunosuppression. In: *Regenerative Medicine and Tissue Engineering*. InTech. 2013.
116. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005; 56(1):23-46
117. UpToDate® Lexidrug™ Guide: Editors take preventing medication errors as seriously as you do | Wolters Kluwer
https://www.wolterskluwer.com/en/know/ent-int-utdld-drug-references/?utm_source=google&utm_medium=ppc&utm_campaign=ALL_Lexicomp_IN_T_Brand_High-Priority&utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=ALL_Lexicomp_INT

[Brand&utm_content=001-RPA-](#)

[Brand Phrase&utm_term=lexicomp&gad_source=1&gclid=CjwKCAjw4ri0BhAvEiwA8o
o6F54e7xsKiC9GQd27BgvspViIXLf50G978_rLYFavFYJN54Z4gYCMRoCmmkQAvD
BwE](#) (Erişim Tarihi: 10.05.2024)

118. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017, 17(1):230
119. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024; 105(4S):S117-S314.
120. Shawaqfeh MS, Alangari D, Aldamegh G, Almotairi J, Bin Orayer L, Albekairy NA, et al. Unveiling medication errors in liver transplant patients towards enhancing the imperative patient safety. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2023; 31(11):101789.
121. Wang HY, Chan ALF, Chen MT, Liao CH, Tian YF. Effects of Pharmaceutical Care Intervention by Clinical Pharmacists in Renal Transplant Clinics. *Transplant Proc.* 2008; 40(7):2319–23.
122. Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, Jagadeesan M, Wade WE, DiPiro JT. Direct patient care services provided by a pharmacist on a multidisciplinary renal transplant team. *Am J Health Syst Pharm.* 2000; 57(21):1994-6.
123. Pinheiro MK, Chaves EF, Oliveira AB, Andrade CC, Bastos KX, Guedes MM. Pharmaceutical recommendations in a university hospital transplant unit. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde.* 2020; 10(4):0361.
124. Mulder MB, Doga B, Borgsteede SD, van den Burg AM, Metselaar HJ, den Hoed CM, et al. Evaluation of medication-related problems in liver transplant recipients with and without an outpatient medication consultation by a clinical pharmacist: a cohort study. *Int J Clin Pharm.* 2022; 44(5):1114–22.
125. Mulder MB, Borgsteede SD, Darwish Murad S, Landman CS, Metselaar HJ, Hunfeld NGM. Medication-Related Problems in Liver Transplant Recipients in the Outpatient Setting: A Dutch Cohort Study. *Front Pharmacol.* 27; 12:637090.
126. Schuh MJ, Massoglia G. Pharmacist impact on tacrolimus serum concentrations in liver transplant patients. *Consultant Pharmacist.* 2018; 33(5):268–72.

127. Martin JE, Zavala EY. The expanding role of the transplant pharmacist in the multidisciplinary practice of transplantation. *Clin Transplant*. 2004;18 (12):50-4.
128. Kim, S., Kim, M. G., & Koo, T. Y. # 5280 Prevalence Of Polypharmacy And Associated Adverse Outcomes In Kidney Transplant Recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2023; 10;14:1122898.
129. O'Grady JGM, Asderakis A, Bradley R, Burnapp L, McPake DM, Perrin M, et al. Multidisciplinary insights into optimizing adherence after solid organ transplantation. *Transplantation*. 2010; 89(5):627–32.
130. Azadi S, Shahabinezhad F, Shafiekhani M. Drug-related Problems in Solid-Organ Transplant Recipients Hospitalized for COVID-19: An Experience of a Referral Tertiary Center in Iran. *Iran J Med Sci*. 2022; 47(6):577-587
131. Lee H, Li L, Hu X, Wang W, Yang X, Liu H, Ren L, Zhang X, Liu L. Impact of pharmacist-led post-transplant medication management for kidney transplant recipients: A retrospective pre- and post-intervention study. *J Clin Pharm Ther*. 2019; 44(4):603-610.
132. Duwez M, Chanoine S, Lepelley M, Vo TH, Pluchart H, Mazet R, et al. Clinical evaluation of pharmacists' interventions on multidisciplinary lung transplant outpatients' management: Results of a 7-year observational study. *BMJ Open*. 2020; 10(11): e041563
133. Alqahtani SA, Broering DC, Alghamdi SA, Bzeizi KI, Alhusseini N, Alabbad SI, et al. Changing trends in liver transplantation indications in Saudi Arabia: from hepatitis C virus infection to nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2021, 21(1).
134. Bonkowski J, Weber RJ, Melucci J, Pesavento T, Henry M, Moffatt-Bruce S. Improving Medication Administration Safety in Solid Organ Transplant Patients Through Barcode-Assisted Medication Administration. *American Journal of Medical Quality*. 2014; 29(3):236–41.
135. Azadi S, Shahabinezhad F, Shafiekhani M. Drug-related Problems in Solid-Organ Transplant Recipients Hospitalized for COVID-19: An Experience of a Referral Tertiary Center in Iran. *Iran J Med Sci*. 2022; 47(6):577–87.
136. Kara E, Soysal HY, Yumrucu FG, Halacli B, Ersoy NEO, Demirkan K, et al. Clinical pharmacy interventions for critically ill patients. *J Crit Care*. 2024; 81:154619.

137. Li XX, Zheng SQ, Gu JH, Huang T, Liu F, Ge QG, et al. Drug-Related Problems Identified During Pharmacy Intervention and Consultation: Implementation of an Intensive Care Unit Pharmaceutical Care Model. *Front Pharmacol*. 2020; 11;11:571906
138. Albayrak A, Başgut B, Bıkmaz GA, Karahalil B. Clinical pharmacist assessment of drug-related problems among intensive care unit patients in a Turkish university hospital. *BMC Health Serv Res*. 2022; 22(1):79.
139. Durmuş M, Gün Z, Berktaş H. The evaluation and classification of drug-related problems by a clinical pharmacist in an internal diseases intensive care unit: A prospective cohort 7-month study. *İstanbul Journal of Pharmacy*. 2024; 54(1):1–11.
140. Garin N, Sole N, Lucas B, Matas L, Moras D, Rodrigo-Troyano A, et al. Drug related problems in clinical practice: a cross-sectional study on their prevalence, risk factors and associated pharmaceutical interventions. *Sci Rep*. 2021, 13;11(1):883.
141. Ali Hussain Alsayed H, Saheb Sharif-Askari F, Saheb Sharif-Askari N, Halwani R. Clinical pharmacist interventions in an intensive care unit reduces ICU mortality at a tertiary hospital in Dubai, United Arab Emirates. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*. 2024; 14:100431.
142. Lee PH, Fan PYW, Kee TYS. Medication therapy management by pharmacists in a kidney transplant ambulatory clinic. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2016; 25(2):117–21.
143. Repp KL, Hayes C, Mark Woods T, Allen KB, Kennedy K, Borkon MA. Problèmes liés aux médicaments et hospitalisations chez les patients greffés cardiaques. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012; 46(10):1299–307.
144. Covert KL, Mardis CR, Fleming JN, Pilch NA, Meadows HB, Mardis BA, et al. Development of a Predictive Model for Drug-Related Problems in Kidney Transplant Recipients. *Pharmacotherapy*. 2017, 37(2):159–69.
145. Lima LF, Martins BCC, Oliveira FRP de Cavalcante RM de A, Magalhães VP, Firmino PYM, et al. Pharmaceutical orientation at hospital discharge of transplant patients: strategy for patient safety. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016; 14(3):359–65.

EKLER

EK-1. Özgeçmiş



EK-2. Etik Kurul Onayı



EK-3. Aydınlatılmış Onam Formu

	İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİCİ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	
---	--	---

Sizi Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Ülkü Gün tarafından yürütülen “Karaciğer Transplantasyon Hastalarında Klinik Eczacılık Hizmetlerinin Değerlendirilmesi.” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. 18 yaşının altındaki Katılımcı/Gönüllülerin, Velayet veya Vesayetindeki yasal temsilcilerine gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirildi. Çalışma için gerekli İzin/Onam alındı. **Çalışmaya katılmanız, soruları yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam/onay verdiğiniz anlamına gelmektedir.** Size verilen formlardaki soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen **Araştırma amacı** ile kullanılacaktır. **Araştırma yayınlansa bile isminiz ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli kalacak ve 3. bir şahısa verilmeyecektir.**

1. ARAŞTIRMANIN ADI: Karaciğer Transplantasyon Hastalarında Klinik Eczacılık Hizmetlerinin Değerlendirilmesi

2. KATILIMCI SAYISI: Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayı 70’dir.

3.ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ: Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre Karaciğer Nakli Enstitüsü’nde yattığınız süre boyunca.

4. ARAŞTIRMANIN AMACI:

Bu araştırmanın amacı İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Karaciğer Nakli Enstitüsü’nde yatan hastalara klinik eczacılık hizmetlerinin sunulması, ilaç ilişkili olası sorunların ve çözüm önerilerinin ilgili hekimle ve/veya diğer sağlık personeli ile sözlü olarak paylaşılması ve bunların Avrupa Farmasötik Bakım Ağı’na göre sınıflandırılmasıdır.

	İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİCİ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	
---	--	---

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Bu araştırmaya dahil edilebilmek için sahip olmanız gereken koşullar şu şekildedir;
Çalışma sürecinde Turgut Özal Tıp Merkezi Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde yatıyor olmak, hasta/hasta yakını tarafından yazılı onam alınmış olmak, en az 1 ilaç kullanıyor olmak, karaciğer nakli alıcısı olmak

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Bu araştırmada yapılacak işlemler şu şekildedir;
Çalışmamızda etik kurul onayını takiben 1 yıl süresince Turgut Özal Tıp Merkezi Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde Servisi'nde yatan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan hastalardan cinsiyet, yaş, komorbidite, yatış tanıları, hastaneye yatmadan önce ve yatış sürecinde kullandıkları ilaçlar, laboratuvar bulguları gibi bilgiler hasta profil kaydı yardımıyla toplanacaktır. Veriler günlük olarak klinik eczacı tarafından kaydedilecek, saptanan olası ilaç ilişkili sorunlar ile çözüm önerileri hastanın sorumlu hekimi ve/veya diğer sağlık personeli ile paylaşılacaktır. Doz uygunluğu ve olası ilaç-ilac etkileşimleri Lexicomp® ilaç bilgi sistemiyle kontrol edilecek ve bu doğrultuda öneriler sunulacaktır. Yapılan tüm öneriler ve önerilerin kabul durumları kaydedilecektir. Hastanın tedavisine herhangi bir müdahalede bulunulmayacaktır. Görüşme sonucunda saptanan olası ilaç ilişkili sorunlar ve öneriler Avrupa Farmasötik Bakım Ağı Sınıflandırılması' na (PCNE v.9.1) göre kategorize edilecektir.

7. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır

8. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu olursa gereken masraflar Sena GÜZEL KARAHAN tarafından karşılanacaktır.

9. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

İstedığınızde Günü 24 Saati Ulaşılabilecek Araştırmacınızın Adres ve Telefonları:

	İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİCİ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	
---	--	---

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana; çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak ta anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ		İMZASI/TARİH
ADI-SOYADI		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

VELİ/ VASİ (Varsa)		İMZASI/TARİH
ADI-SOYADI		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ARAŞTIRMACI		İMZASI/TARİH
ADI-SOYADI ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

EK-4. Hasta Profil Kaydı

KLİNİK ECZACI HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Hastanın dosya numarası:

Hastanın adı ve soyadının baş harfleri

Hastanın yaşı:

Hastanın yatış endikasyonu:

Hastanın tranplantasyon tarihi:

Hastanın yatış endikasyonu dışındaki hastalıkları:

1. Hastanın ilaç öyküsü

TARİH	KULLANILAN İLAÇ	KULLANIM ENDİKASYONU	KULLANILAN DOZ

2. Hastanın labarotuvlar değerleri:

TARİH	KREATİNİN	BUN	AST	ALT	T.B	D.B	HB	PLT	WBC	NE

3. Hastanın kullandığı ilaçların böbrek fonksiyonuna göre dozu

KULLANILAN İLAÇ	KULLANILAN DOZ	GFH	BÖBREK DOZU	DİYALİZ-CCRT DOZU

4. Hastanın kullandığı ilaçlarda etkileşimi

TARİH	İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMİ	YÖNETİM

5.Hastanın kullandığı ilaçların endikasyona uyumu

KULLANILAN İLAÇ	ENDİKASYON	ENDİKASYON İÇİN UYGULANACAK DOZ	HASTA YÖNETİMİ

6.Hastanın kullandığı immunosupresif rejim ve kan düzeyleri

TARİH	TAKROLİMUS	TAKROLİMUS DOZU	TAKROLİMUS KAN DÜZEYİ	EVEROLİMUS	EVEROLİMUS DOZU	EVEROLİMUS KAN DÜZEYİ

7. Hastanın almış olduğu profilkaksi rejimleri

8. Hastanın rejeksiyon öyküsü bulunmakta mı? Bunun için ilaç kullanımı

Klinik eczacı önerileri: