NEFROLOJİ SERVİSİNDE YATAN HASTALARDA KLİNİK ECZACILIK HİZMETLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Selim GÖK

İnönü Üniversitesi

Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Uzmanlık Programı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Burçin UYUMLU

Uzmanlık Tezi – 2021

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ

NEFROLOJİ SERVİSİNDE YATAN HASTALARDA KLİNİK ECZACILIK HİZMETLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Selim GÖK

Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Burçin UYUMLU

MALATYA
2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET vi
ABSTRACT vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ viii
TABLO DİZİNİ ix
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. İlaç İlişkili Sorunlar 2
2.1.1. İlaç İlişkili Sorunlar İçin Risk Faktörleri 2
2.1.2. İlaç İlişkili Sorunları Sınıflandıran Sistemler 3
2.1.2.1. İlaç İlişkili Sorunların ABC'si 4
2.1.2.2. Amerikan Hastane Eczacıları Derneği (ASHP) Sınıflandırması 4
2.1.2.3. Cipolle Sınıflandırması 5
2.1.2.4. Granada Sınıflandırması 5
2.1.2.5. Hanlon Sınıflandırması 5
2.1.2.6. Krska *et al* Sınıflandırması 5
2.1.2.7. Mackie Sınıflandırması 6
2.1.2.8. Problem-Müdahale-Dokümantasyon (PI-Doc) Sınıflandırması 6
2.1.2.9. İlaç Hata Raporlama ve Önleme Ulusal Koordinasyon Konseyi (NCC-MERP) Sınıflandırması 6
2.1.2.10. Norveç Sınıflandırma Sistemi 6
2.1.2.11. Westerlund Sınıflandırma Sistemi 6
2.1.2.12. Document Sınıflandırması 7
2.1.2.13. Hammerlain *et al* Sınıflandırması 7
2.1.2.14. Yatan Hastalardaki İlaç İlişkili Sorunlar İçin Dokümantasyon (APS-Doc) Sınıflandırması 7
2.1.2.15. Hepler-Strand Sınıflandırması 8
2.1.2.16. Kesintisiz Bakımda Eczacı Önerileri Dokümantasyon (PharmDISC) Sınıflandırması 8
2.1.2.17. Gordon Sınıflandırması 8
2.1.2.18. Aburuz Sınıflandırması 9
2.1.2.19. Klinik Eczacılık Faaliyetleri Dokümantasyon (ClinPhADoc) Sınıflandırması 9
2.1.2.20. Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (PCNE) Sınıflandırması 9

2.1.3. İlaç İlişkili Sorunların Olumsuz Klinik Sonuçları 10
2.1.4. İlaç İlişkili Sorunların Yönetiminde Klinik Eczacının Rolü 10
2.2. Nefroloji Servisinde Klinik Eczacının Rolü 11
2.3. Nefroloji Servisinde Yatışa Neden Olan Hastalıklarda Klinik Eczacı Yaklaşımı ... 13
2.3.1. Kronik Böbrek Hastalığı 13
2.3.2. Akut Böbrek Hasarı 14
2.3.3. Kronik Zeminde Akut Böbrek Hasarı 16
2.3.4. Hiponatremi 17
2.3.5. Renal Transplantasyon 18
2.3.6. Nefrotik Sendrom 20
2.3.7. Vaskülit 20
3. MATERYAL VE METOT 21
3.1. Değerlendirme 21
3.2. İstatistiksel Analiz 22
4. BULGULAR 24
5. TARTIŞMA 39
5.1. İlaç İlişkili Sorunlar 40
5.2. İlaç İlişkili Sorunları Etkileyen Faktörler 56
5.3. Farklı Hasta Gruplarında Demografik Özelliklerin ve İlaç İlişkili Sorunların Değerlendirilmesi 59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 61
KAYNAKLAR 62
EKLER 76
EK 1. İnönü Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı 76
EK 2. Aydınlatılmış Onam Formu 77
EK 3. Hasta Profil Kaydı 80
EK 4. Özgeçmiş 81

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi, tez içeriğimin düzenlenmesi aşamalarında bilgi ve desteğini benimle paylaşan anabilim dalı başkanım Öğr. Gör. Dr. Zeynep Ülkü GÜN'e ve danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Burçin UYUMLU'ya, program koordinatörümüz Prof. Dr. Arzu KARAKURT'a, eğitimime destek olan Doç. Dr. Songül ÜNÜVAR'a;

Tez çalışmamda bana destek olan Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN başta olmak üzere İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ekibine,

Dört sene boyunca desteğini benden hiç esirgemeyen çalışma arkadaşım Ömer Faruk BAHÇECİOĞLU'na ve tüm İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık ekibine,

Hayatım boyunca manevi desteklerini benden esirgemeyen annem Emine GÖK, babam Mustafa GÖK ve ağabeyim Hasan GÖK'e,

Tez aşamasında tanıştığım, evlenip hayatımı birleştirdiğim, desteğini ve sevgisini hep hissettiğim eşim Tuğçe ÖZEN GÖK'e

teşekkürlerimi sunarım.

Selim GÖK

Malatya 2021

ÖZET

Nefroloji Servisinde Yatan Hastalarda Klinik Eczacılık Hizmetlerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı nefroloji servisinde yatan hastalara klinik eczacılık hizmetlerinin sunulması, tespit edilen ilaç ilişkili sorunlarla çözüm önerilerinin sınıflandırılması ve klinik eczacının katkısının ortaya konmasıdır.

Materyal ve metot: Çalışma 1 Mart-30 Eylül 2020 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nefroloji Servisi'nde yürütülmüştür. Bu süre zarfında nefroloji servisinde yatan ve en az 1 ilaç kullanmış olan 170 hastada gözlenen ilaç ilişkili sorunlar prospektif olarak değerlendirilmiş ve bu sorunların sınıflandırılmasında PCNE v.9 sınıflandırma sistemi kullanılmıştır. İlaç ilişkili sorun saptanan ve saptanmayan hastalarda klinik ve demografik özellikler karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan 170 hastanın 135'inde en az 1 ilaç ilişkili sorun saptanmış ve bu 135 hastada toplam 383 ilaç ilişkili sorun kaydedilmiştir. İlaç ilişkili sorun saptanan hastaların kullandığı ilaç sayısının medyan değeri 10 (ÇAA: 7-12), sorun saptanmayan hastaların ise 6 (ÇAA: 5-7) olarak bulunmuştur (p<0.05). Çalışmada servis hekim ve hemşiresine 383 öneri yapılmış, bu önerilerin 338'inin (%88.25) kabul gördüğü, 45'inin (%11.75) ise kabul görmediği saptanmıştır. İlaç ilişkili sorunların nedenlerine göre dağılımı incelendiğinde ilaç seçimi (N1) ile ilgili nedenlerin %40.48 ile en sık görülen neden olduğu, bunu %34.8 ile doz seçiminin (N3) takip ettiği görülmüştür. En sık karşılaşılan hastaneye yatış nedenleriyle yaş, yatış süresi, ilaç sayısı gibi demografik ve klinik özellikler karşılaştırılmıştır. Yaş ve yatış süresi açısından yatış nedenleri arasında fark gözlenmezken, ilaç sayısı bakımından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. (p<0.05).

Sonuç: Klinik eczacının multidisipliner sağlık ekibi içinde yer alarak ilaç ilişkili sorunlara yönelik çözüm önerisinde bulunmasıyla bu sorunların önüne geçilebildiği ve tedavi başarısına katkı sunulabildiği görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Klinik eczacılık, ilaç ilişkili sorun, nefroloji

ABSTRACT

Evaluation of Clinical Pharmacy Services in Nephrology Inpatient Clinic

Aim: The aim of this study is to provide clinical pharmacy services to nephrology inpatients; to classify identified drug-related problems and interventions, and and to reveal the contribution of the clinical pharmacist.

Material and method: The study was conducted at İnönü University Turgut Özal Medical Center Nephrology Inpatient Clinic between March 1 and September 30, 2020. During this period drug-related problems were evaluated prospectively in 170 patients who were hospitalized in the nephrology clinic and took at least one medication, and the PCNE v.9 classification system was utilized to classify these problems. Clinical and demographic characteristics of patients with and without drug-related problems were compared.

Results: At least one drug-related problem was detected in 135 of the 170 patients included in the study, and a total of 383 drug-related problems were recorded in these 135 patients. The median value of the quantity of medications used by patients with drug-related problems was found to be 10 (IQR: 7-12) and 6 (IQR: 5-7) in those without (p<0.05). In the study, 383 recommendations were made to the physician and nurse, and it was determined that 338 (88.25%) of these recommendations were accepted and 45 (11.75%) were not accepted. When the causes of drug related problems were examined, it was shown that drug selection (N1) was the most common (40.48%), followed by dosage selection (N3) by 34.8 percent. Characteristics such as age, length of hospitalization, and quantity of medications were compared in the main diagnostic groups that led to hospitalization. While no difference was observed between the groups in terms of age and length of stay, there was a difference in the quantity of medications administered (p<0.05).

Conclusion: The clinical pharmacist participating in the multidisciplinary health team and suggesting interventions for drug-related problems is seen as a way to prevent them and contribute to the effectiveness of treatment.

Key words: Clinical pharmacy, drug-related problem, nephrology

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADE **:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ADH **:** Antidiüretik hormon

ARB : Anjiyotensin reseptör blokeri

ASHP : Amerikan Hastane Eczacıları Derneği

ÇAA **:** Çeyrekler arası aralık

GFH : Glomerüler filtrasyon hızı

GSASA : İsviçre Halk Sağlığı İdaresi ve Hastane Eczacıları Birliği

NCC-MERP : İlaç Hata Raporlama ve Önleme Ulusal Koordinasyon Konseyi

NSAİİ **:** Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç

PCNE : Avrupa Farmasötik Bakım Ağı

PI-DOC : Problem-Müdahale-Dokümantasyon

PHARMDISC **:** Kesintisiz Bakımda Eczacı Önerileri Dokümantasyon

TABLO DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 4.1. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı 24
Tablo 4.2. Hastaların hastaneye yatış nedenlerinin dağılımı 25
Tablo 4.3. Hastaların kullandığı ilaçların dağılımı 26
Tablo 4.4. Hastaneye yatış nedenlerine göre ilaç sayısı dağılımı 26
Tablo 4.5. Hastaların glomerüler filtrasyon hızlarının dağılımı 27
Tablo 4.6. İlaç ilişkili sorun saptanan ve saptanmayan hastaların demografik ve klinik verilere göre dağılımı 28
Tablo 4.7. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin etkileşim düzeylerine göre dağılımı 28
Tablo 4.8. İlaç ilişkili sorunların türlerine göre dağılımı 29
Tablo 4.9. İlaç ilişkili sorunların nedenlerine göre dağılımı 29
Tablo 4.10. İlaç ilişkili sorunlara yönelik yapılan çözüm önerilerinin dağılımı 31
Tablo 4.11. Çözüm önerilerinin kabul durumlarının dağılımı 32
Tablo 4.12. İlaç ilişkili sorunların çözümlenme durumlarının dağılımı 33
Tablo 4.13. Hastaların genel özellikleri ile ilaç ilişkili sorunlar arasındaki korelasyonlar 34
Tablo 4.14. Hastaların genel özellikleri arasındaki korelasyonlar 34
Tablo 4.15. İlaç ilişkili sorun görülme riskini etkileyen faktörler 35
Tablo 4.16. En sık rastlanan hastaneye yatış nedenlerinin karşılaştırılması 36
Tablo 4.17. Renal transplantasyon varlığına göre hasta özelliklerinin karşılaştırılması 37
Tablo 4.18. Diyaliz tedavisi varlığına göre hasta özelliklerinin karşılaştırılması..... 38

1. GİRİŞ

İlaçlar, sağlık sistemleri için önemli bir girdi olmakla birlikte; ilaçların morbidite ve mortalitede artış gibi olumsuz sağlık sonuçlarına yol açabileceği de gösterilmiştir (1). Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (PCNE) tarafından ilaçla ilişkili sorun, arzulanan sağlık sonuçlarına engel olan veya engel olma olasılığı bulunan, ilaç tedavisi ile ilişkili bir olay veya bir durum şeklinde tanımlanmaktadır (2).

İlaç ilişkili sorunlar, farklı sınıflandırma sistemlerine göre sınıflandırılmaktadır. Özetle bu sorunlar ilaç seçimi, tedavi dozu, advers ilaç reaksiyonları, ilaç etkileşimleri, uyunç problemleri ile ilaç etkileri ve toksisitesinin izlenmemesiyle ilişkili bulunmaktadır. Klinik eczacılığın temel taşlarından biri bu ilaç ilişkili sorunların tanımlanması, çözülmesi ve önlenmesidir (1).

Klinik eczacıların multidisipliner bir ekibin içerisinde olması, ilaç ilişkili sorunların sıklığını azaltmakla birlikte; maliyetlerin ve advers ilaç reaksiyonlarının azalmasını da sağlamaktadır (3, 4).

İlaçla ilgili sorunlar tıp pratiğinin hemen her dalında görülse de renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, özellikle kronik böbrek hastalarında böbrek hastalıklarının nedeni veya sonucuna bağlı olarak birden fazla eşlik eden hastalık gözlenebilmektedir (5). Aynı zamanda, kronik böbrek hastalığı ilerledikçe ve hastanın kullandığı ilaç sayısı arttıkça, ilaç ilişkili sorunların görülme sıklığı da artmaktadır (6). Bu nedenle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klinik eczacılık hizmetlerinin sunulması büyük önem taşımaktadır.

Araştırmamızın amacı İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nefroloji Servisinde yatan hastalarda gözlenen ilaç ilişkili sorunların tespit edilerek klinik eczacılık hizmetleri kapsamında değerlendirilmesi, tespit edilen olası ilaç ilişkili sorunların serviste görev alan sağlık profesyonelleri ile paylaşılması ve sınıflandırılmasıdır. Klinik eczacılık hizmetlerinin, literatürle uyumlu şekilde sağlık hizmetlerine olumlu etkilerinin olması öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İlaç İlişkili Sorunlar

İlaçlar, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde çok önemli bir role sahiptirler. Piyasada yer alan ilaç sayısının artmasıyla birlikte hastaların kullandığı ilaç sayısı artmakta ve daha karmaşık ilaç rejimleri kullanılmaktadır. Bu durum daha fazla yan etkiye ve ilaç etkileşimine yol açmakta, tedavi izlemini zorlaştırmaktadır (7). Hastalar ilaç tedavisinden fayda görmekle birlikte minör yan etkilerden ölüme kadar gidebilen, geniş yelpazede sorunlarla da karşı karşıya kalabilmektedir (8).

Farmasötik bakım, hastaların yaşam kalitesini artıracak terapötik sonuçlara ulaşmak amacıyla eczacının aldığı mesleki sorumluluk olarak tanımlanmaktadır (9). İlaç ilişkili olası ve gerçek sorunların belirlenmesi, çözülmesi ve önlenmesi üzerine odaklanan farmasötik bakım, güvenilir bir profesyonel uygulama olarak kendini kanıtlamıştır. İlaç ilişkili sorunların sınıflandırılması hem farmasötik bakım uygulamalarının geliştirilmesi için hem de farmasötik bakım araştırmaları için büyük önem arz etmektedir. Literatürde çeşitli ilaç ilişkili sorun sınıflandırma sistemleri bulunmaktadır (10). İlaç ilişkili sorunlar, farklı araştırma grupları tarafından farklı sınıflandırma sistemlerine göre sınıflandırılmış olsa da bu sorunlar genel olarak ilaç seçimi, ilaç dozajları, advers ilaç reaksiyonları, ilaç etkileşimleri, ilaç etkilerinin ve toksisitesinin izleminin eksikliği ve uyunç sorunları başlıkları altında incelenmektedir (1).

İlaçla ilişkili sorunlar hem mevcut hem de olası sorunları içermektedir. Gerçek bir sorun, klinik belirtilere veya tedavi başarısızlığına neden olabilmektedir. Olası bir sorun ise kendini göstermemekle birlikte, çözülmediği durumlarda benzer zararlara sebebiyet verebilmektedir (1).

2.1.1. İlaç İlişkili Sorunlar İçin Risk Faktörleri

İlaç ilişkili sorunların önemli sağlık problemlerine yol açması ve birçoğunun önlenebilir olması nedeniyle ilaç ilişkili sorunlara neden olan spesifik risk faktörlerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Literatürde ilaç ilişkili sorunlar için çok sayıda risk faktörü belirlenmiştir. Literatürde kadın cinsiyet, polifarmasi, dar bir terapötik aralığa sahip veya renal eliminasyonu olan ilaçların uygulanması, 65 üstü yaş ve oral

antikoagülan veya diüretik kullanımı advers ilaç reaksiyonları için risk faktörleri olduğu gösterilmektedir (11).

Bununla birlikte Leendertse ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çok merkezli bir çalışmada; dört veya daha fazla eşlik eden hastalık varlığı, polifarmasi, başka bir kişiye bağımlı yaşıyor olma durumu, kognitif fonksiyonların bozulmuş olması, bozulmuş renal fonksiyonu varlığı ve ilaç rejimine uyumsuzluk gibi risk faktörlerini hastaneye yatıştan sorumlu olarak değerlendirilmiştir (12).

Koh ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma ilaç ilişkili soruna neden olan risk faktörlerini karşılaştırarak yaş ve cinsiyetin, polifarmasi kadar önemli bir risk oluşturmadığını ortaya koymaktadır (13).

Kaufmann ve arkadaşlarının yaptığı 2015 yılında yayınlanan araştırmada ilaç ilişkili soruna neden olan 27 risk faktörü belirlenmiştir. Bunlardan 9 tanesi önemli risk faktörü olarak sınıflandırılmıştır. Bu risk faktörleri antikoagülan kullanımı, insülin kullanımı, antiepileptik kullanımı, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)- oral antikoagülan kombinasyonu, dar terapötik aralıklı ilaç kullanımı, polifarmasi varlığı, demans varlığı, hastanın ilaç bilgisindeki eksiklik ve uyunç sorunu olarak tanımlanmaktadır. *Delphi* tekniği ile belirlenen bu risk faktörleri arasında hastanın yaşı önemli risk faktörleri arasında yer almamaktadır (14).

2.1.2. İlaç İlişkili Sorunları Sınıflandıran Sistemler

Eczacılar ilaç ilişkili sorunların tanımlanması, önlenmesi ve çözümünde aktif rol üstlenmektedir. Bu nedenle, klinik eczacıların tedavi ekibindeki etkisini değerlendirmek için toplanan verileri belgelemek, sınıflandırmak ve değerlendirmek için bir sınıflandırma sistemine ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde klinik veya serbest eczane ortamı için geliştirilmiş birçok farklı ilaç ilişkili sorun sınıflandırma sistemi bulunmaktadır (15). Eczacıların, hasta sonuçlarını etkileyebilecek her türlü mesleki faaliyeti belgelemeleri tavsiye edilmektedir (16). İlaç ilişkili sorunların ve bu sorunlara yönelik yapılan önerilerin eczacılar tarafından sınıflandırılması ve belgelendirilmesi birkaç nedenden dolayı arzu edilmektedir. Hasta bakımının sürdürülmesi, çelişkili durumlardan kaçınma ve sağlık profesyonelleri arasındaki iletişimin iyileştirilmesi bu nedenler arasında yer almaktadır (17). Bununla birlikte, özellikle serbest eczanelerde yürütülen klinik faaliyetlerin belgelenmesinde zorluklar devam etmektedir (16).

Sınıflandırma sistemi geliştirmenin farklı yolları bulunmaktadır. Bazı sınıflandırma sistemleri hastanın tedavi sonuçlarına bakış açısını içermekte; bazıları ise reçete yazma, dağıtım ve ilaç kullanım sürecine odaklanmaktadır. Ayrıca, ölçümlerin güvenilirliği, geçerliliği ve nesnelliği gibi temel kriterler de sınıflandırma sistemleri için gerekli görülmektedir (18).

Klinikte veya serbest eczane ortamında ilaç ilişkili sorunların kategorize edilmesinde sınıflandırma sistemleri arasında bazı farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Örnek olarak Hepler-Strand sisteminde tespit edilen ilaç ilişkili sorunlara yönelik çözüm önerileri ile ilgili bir değerlendirme yapılmamaktadır. Westerlund sistemi, çözüm önerilerinden ve bu önerilerin klinik öneminden ziyade ilaç ilişkili sorunun nedeni ve sınıflandırmasına odaklanmaktadır. Kullanılan sınıflandırma sistemine bağlı olarak eksik veriler nedeniyle durumun güvenilir bir şekilde yorumlanmasında sorunlar yaşanabilmektedir. Örneğin serbest eczanede, PCNE sisteminde istenen ilaç ilişkili sorunların nedenlerinin tespitinde bazı zorluklar yaşanmaktadır. Problem-Müdahale-Dokümantasyon (PI-Doc, Problem-Intervention-Doc) sisteminin serbest eczane ortamında kullanımı karmaşık olarak değerlendirilmektedir (17).

Sınıflandırma sistemleri sayesinde ilaçların güvenli, uygun ve maliyet-etkili kullanımında eczacının rolü ortaya konmaktadır. Ayrıca hastaların tedavi gereksinimlerine karşı eczacının dikkatini artırmaktadır (15).

2.1.2.1. İlaç İlişkili Sorunların ABC'si

Farmakovijilans bakış açısının hâkim olduğu ilaç ilişkili sorunlar için temel bir sistem olarak 2000 yılında yayınlanmıştır (19). Bu sistem uygun ve uygun olmayan ilaç kullanımı, dozla ilişkili ve dozla ilişkili olmayan sorunlar ile A, B ve C tipi advers etkiler arasında ayrım yapmaktadır. Öncelikle advers etkilere odaklanan bu sistemde her kategorinin kendi tanımı olmakla birlikte genel bir ilaç ilişkili sorun tanımı yapılmamıştır (18).

2.1.2.2. Amerikan Hastane Eczacıları Derneği (ASHP) Sınıflandırması

Bu sınıflandırma, genel olarak Hepler-Strand sınıflandırma sisteminin ayrıntılandırılmasıyla geliştirilerek 1996 yılında Amerikan Hastane Eczacıları Derneği (ASHP, American Society of Hospital Pharmacist) tarafından yayınlanmıştır. Bu sınıflandırma sisteminde ilaç ilişkili sorunlar, ilaç tedavisi sorunları olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım 1998 yılındaki değişiklikle beraber "belirli bir hasta için

optimum sonuca ulaştıracak ilaç tedavisini içeren fiilen veya potansiyel olarak müdahalede bulunulan bir olay veya durum'' olarak güncellenmiştir (18).

2.1.2.3. Cipolle Sınıflandırması

Bu sınıflandırma sisteminde ilaç ilişkili sorun yerine ilaç tedavisi sorunları tanımını kullanılmaktadır. İlaç tedavisi sorunları "ilaç tedavisini içeren veya içerdiğinden şüphelenilen, istenen hasta sonucunu fiilen veya potansiyel olarak engelleyen, hastanın yaşadığı herhangi bir istenmeyen olay'' şeklinde tanımlanmaktadır. Yalnızca meydana gelen veya ortaya çıkan sorunları kapsadığı için kullanımı sınırlı kalmıştır (18).

2.1.2.4. Granada Sınıflandırması

İlaç kullanımıyla ilgili sorunların yaygınlığının bir sonucu olarak 1990 yılında İspanya'da ilaç ilişkili sorun kavramı ortaya çıkmıştır. İlk defa 1998 yılındaki mutabakatla birlikte ilaç ilişkili sorunlar 6 başlık altında toplanmıştır. Daha sonra 2002 ve 2007 yılında birer kez değişikliğe uğrayan bu sınıflandırmada potansiyel problemler hariç tutulmakla birlikte hastanın sağlık problemlerinden ziyade hastadaki olumsuz klinik sonuçlara odaklanılmıştır. Mutabakat sonucunda ilaç tedavisi sorunları "farklı sebeplerle terapötik hedefe ulaşmayan veya istenmeyen etkiler ortaya çıkmasına neden olan ilaç tedavisinin yol açtığı olumsuz sağlık çıktıları" şeklinde tanımlanmıştır (18).

2.1.2.5. Hanlon Sınıflandırması

Bu sınıflandırma sisteminde ilaçların uygunluğunu değerlendirmek için ilaç uygunluk indeksi kullanılmıştır (18). Bu indeks, ilaç ilişkili olası sorunların değerlendirilmesi için gerekli olan 10 ilaç reçeteleme öğesini içermektedir. Bu sınıflandırma sisteminde ilaç-ilaç veya ilaç-hastalık etkileşimlerinden kaynaklanan advers ilaç reaksiyonları ele alınsa da, advers ilaç reaksiyonlarının tam kapsamı dahil edilmemiştir (20).

2.1.2.6. Krska *et al* Sınıflandırması

Krska ve arkadaşları tarafından ilaç uygunluğunun değerlendirildiği ve 332 hastanın dahil edildiği bir araştırmadaki ilaç ilişkili sorunları baz alarak geliştirilen bu sınıflandırma sistemi 12 kategoriden oluşmaktadır. Bu sınıflandırma sisteminde "diğer" başlığı altında bir kategori bulunmamaktadır (21).

2.1.2.7. Mackie Sınıflandırması

Cipolle sınıflandırma sisteminden uyarlanan bu sınıflandırmaya göre ilaç ilişkili klinik sorun "Bir hasta ilaç tedavisi kaynaklı olan veya bundan şüphelenilen bir hastalık veya semptom yaşadığında veya bu deneyimi yaşama olasılığı olduğunda, ilaç ilişkili klinik sorunun var olduğu kabul edilir'' şeklinde tanımlanmaktadır. (18).

2.1.2.8. Problem-Müdahale-Dokümantasyon (PI-Doc) Sınıflandırması

Almanya'da bir sınıflandırma sistemi geliştirmek amacıyla eczacılardan tespit ettikleri ilaç ilişkili sorunları bildirmelerini isteyen bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmayla elde edilen ilaç ilişkili sorunlar altı ana grup altında değerlendirilmiştir. Strand sınıflandırma sisteminden uyarlanan PI-Doc sınıflandırma sistemi endikasyon var ama ilaç yok kategorisini içermemesiyle, düşük doz ve aşırı doz başlıklarını tek başlıkta toplamasıyla Hepler-Strand sınıflandırma sisteminden ayrılmaktadır (22).

2.1.2.9. İlaç Hata Raporlama ve Önleme Ulusal Koordinasyon Konseyi (NCC-MERP) Sınıflandırması

İlaç Hata Raporlama ve Önleme Ulusal Koordinasyon Konseyi (NCC-MERP, National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention) tarafından yapılan bu sınıflandırmada, ilaç ilişkili sorun ve nedenleri sınıflandırılmakta fakat net bir çözüm önerisi sınıflandırması bulunmamaktadır. İlaç ilişkili sorunu sonucun ciddiyetine göre değerlendiren NCC-MERP'in ilaç hatası indeksine göre, sonuçlar kategori A'dan Kategori I'ya kadar sınıflandırılmıştır (23).

2.1.2.10. Norveç Sınıflandırma Sistemi

Norveç'te 2007 yılında geliştirilmiş olan bu sınıflandırma sistemi; ilaç seçimi, dozu, advers ilaç reaksiyonları, ilaç etkileşimleri, ilaç kullanımı ve diğer kategorisi olmak üzere 6 ana kategoriden oluşmaktadır. Ayrıca 6 ana kategoriye ek olarak 12 alt kategori de bu sınıflandırma sisteminde yer almaktadır. Bu sınıflandırma sisteminin validasyon çalışmasının yapıldığı; hastaneler, bakım evleri ve eczanelerde kullanım için uygun olduğu belirtilmektedir (7).

2.1.2.11. Westerlund Sınıflandırma Sistemi

İlk kez 1999 yılında kullanıma giren bu sınıflandırma sistemi ilaç ilişkili sorunu ''hastanın ilaç kullanımıyla ilgili, hastanın ilaçtan amaçlanan faydayı elde etmesini fiilen veya potansiyel olarak engelleyen bir durum'' olarak tanımlamıştır (24). Sorun türünün

14, çözüm önerisi türünün ise 11 kategoriye ayrıldığı bu sistemde bütün kategoriler ayrıntılı olarak açıklanmıştır (18).

İsveç'te ülke çapındaki ilaç ilişkili sorunları ve bunlara yönelik çözüm önerilerini toplamak ve analiz etmek için 2004 yılında ulusal ilaç ilişkili sorun veri tabanı faaliyete geçirilmiştir. Farmasötik bakım çalışmaları açısından büyük önem taşıyan bu veri tabanında ilaç ilişkili sorunları belirlemek için Westerlund sınıflandırma sistemi kullanılmıştır (25). Westerlund sınıflandırma sistemi, çözüm önerisinin veya bu önerinin klinik öneminden ziyade ilaç ilişkili sorunun nedenine odaklanmaktadır. Bunun sonucunda ilaç ilişkili sorunun değerlendirilmesinde veri eksikliğinden kaynaklanan sıkıntılar gözlenmektedir (17).

2.1.2.12. Document Sınıflandırması

Document sınıflandırma sistemi, Avustralyalı serbest eczacıların ilaç ilişkili sorunları tespiti ve çözümüne yönelik olarak geliştirilmiştir. Document sınıflandırma sistemi Avustralya'daki serbest eczanelerde başarıyla uygulanmış ve eczacılara günlük olarak yaptıkları çözüm önerilerini kaydetmelerinde kolaylık sağlamıştır. Bu sistem, Hollanda'da kullanılmak üzere oluşturulan mevcut sınıflandırma sisteminin bu sistemle değiştirilmesiyle birlikte, uluslararası düzeyde kabul görmeye başlamıştır (26). Document sınıflandırma sistemi Hepler-Strand ve PCNE sınıflandırma sistemini temel alarak geliştirilmiştir. Bu sınıflandırma sisteminde ilaç ilişkili sorunlar; ilaç seçimi, yüksek veya düşük doz ilaç kullanımı, hasta uyuncu, tedavi edilmemiş durumlar, tedavi izlemi, hasta eğitimi, ilaç yan etkileri ve diğer başlıkları altında değerlendirilmektedir (17).

2.1.2.13. Hammerlain *et al* Sınıflandırması

Almanya'da eczanelerde tespit edilen ilaç ilişkili sorunların sınıflandırılması amacıyla geliştirilen ve PI-Doc sınıflandırma sisteminin değiştirilmiş bir versiyonu olan bu sınıflandırma sistemi 72 kategoriden oluşmaktadır. Bu sistem oluşturulurken; PI-Doc sistemi 27 yeni kategoriyi içerecek şekilde genişletilmiştir (27).

2.1.2.14. Yatan Hastalardaki İlaç İlişkili Sorunlar İçin Dokümantasyon (APS-Doc) Sınıflandırması

Hastane ortamında tespit edilen ilaç ilişkili sorunların uygun bir şekilde değerlendirilebilmesi için bir sınıflandırma sistemi geliştirmek amacıyla 2007-2008 yılları arasında Almanya'da geliştirilmiştir. Yatan Hastalardaki İlaç İlişkili Sorunlar İçin

Dokümantasyon (APS-Doc, Documentationssystem zur Erfassung der Arzneimittelbezogenen Probleme im Stationaeren Bereich) sınıflandırma sistemine PI-Doc ve PCNE sınıflandırma sistemlerinde tanımlanan tüm ilaç ilişkili sorunlar dahil edilmiştir. Bununla birlikte APS-Doc sınıflandırması, PI-Doc veya PCNE gibi diğer sınıflandırma sistemlerinin aksine, ilaç ilişkili sorunların ve/veya farmasötik çözüm önerilerinin tanımını ve kodlamasını içermemektedir. Bu sınıflandırmada çözüm önerilerinin sonuçları klinik eczacı tarafından değerlendirilmiş ve her ilaç ilişkili sorunun açıklaması yapılarak bu sınıflandırmanın temelleri atılmıştır. Hastane ortamında kullanım için geliştirilen bu sınıflandırma sistemi 10 ana kategori ve 48 alt kategoriden oluşmaktadır. APS-Doc, hem cerrahi servislerde hem de diğer servislerde ilaç uzlaşısı için de uygun bir araç olarak görülmektedir (28).

2.1.2.15. Hepler-Strand Sınıflandırması

Kuzey Amerikalı araştırmacılar tarafından kullanılan Hepler-Strand sınıflandırma sistemi 1993 yılından itibaren ASHP tarafından kabul edilmiştir. Bu sınıflandırma sistemi, ilaç ilişkili sorunların yönetiminde eczacı tarafından yapılan çözüm önerilerine yönelik kodlama sistemi içermemekte, aynı zamanda ilaç ilişkili sorun ve nedenleri de birbirinden ayırmamaktadır (9).

2.1.2.16. Kesintisiz Bakımda Eczacı Önerileri Dokümantasyon (PharmDISC) Sınıflandırması

Serbest eczane ve klinikte gözlenen ilaç ilişkili sorunların değerlendirilmesinde bir standart oluşturmak ve ilaç yönetimini iyileştirmek bu sınıflandırma sisteminin çıkış noktası olmuştur. Bu çıkış noktasından hareketle İsviçre Halk Sağlığı İdaresi ve Hastane Eczacıları Birliği (GSASA) sınıflandırma sistemi serbest eczanelerin de kullanımına uygun olacak şekilde güncelleştirilmiştir. GSASA sisteminde yapılan değişikliklerin serbest eczane ortamına uyarlanmasıyla geliştirilen Kesintisiz Bakımda Eczacı Önerileri Dokümantasyon (PharmDISC, Pharmacists' Documentation of Interventions in Seamless Care) sisteminin geçerliliği kanıtlanmıştır. Beş ana kategori ve 52 alt kategoriden oluşan PharmDISC sisteminin GSASA ve Document sistemine göre yorumlayıcılar arasında daha güvenilir bulunduğu görülmüştür (15).

2.1.2.17. Gordon Sınıflandırması

Gordon sınıflandırılması ilaç ilişkili sorunu "hastanın ilaçlarını etkili bir şekilde yönetme veya alma becerilerini etkileyebilecek herhangi bir sorun" şeklinde

tanımlamıştır. Bu sınıflandırma sistemi Güney Londra'daki dört serbest eczaneden ve beş genel cerrahi biriminden kardiyovasküler sistem ilacı kullanan hastaların katılımıyla geliştirilmiştir. Gordon sınıflandırma sisteminde hastaların bakış açılarına odaklanılması, hastaların ihtiyaçlarının göz önünde bulundurulmasında önemli bir rol oynamaktadır (29).

2.1.2.18. Aburuz Sınıflandırması

Literatürde yaygın olarak kullanılan ilaç ilişkili sorun terimi yerine "tedaviye bağlı sorunlar" terimini kullanan bu sınıflandırma, ilaç ilişkili sorun ifadesini eksik bulmaktadır. Tedavi edilmeyen bir hastalığın aslında ilaç ilişkili bir sorundan ziyade tedaviyle ilişkili bir sorun olduğu örneğini de bu argümanı desteklemek için vermektedirler. Bu sınıflandırma sisteminde belirlenen tüm ilaç ilişkili sorunlar 6 ana kategori altında toplanmıştır. Ürdün'de farmasötik bakımın yavaş ilerlediği düşünülerek bu sınıflandırma sisteminin geliştirilmesi Ürdün'deki farmasötik bakım projesinin bir parçası olarak planlanmıştır (10).

2.1.2.19. Klinik Eczacılık Faaliyetleri Dokümantasyon (ClinPhADoc) Sınıflandırması

Serbest eczacıların çözüm önerilerini raporlamak ve değerlendirmek için bir kodlama sistemi içeren Klinik Eczacılık Faaliyetleri Dokümantasyon (ClinPhADoc, Clinical Pharmacy Activities Documented) sınıflandırması İsviçre'de, 2008'den beri kullanılmaktadır. Güncel uygulamaları yansıtacak şekilde 2015 yılında revize edilen bu sınıflandırma sisteminde 39 tip ilaç ilişkili sorun bulunmaktadır. Bu sınıflandırma sistemi, katılımcılar tarafından kabul görmekle birlikte, serbest eczacıların günlük uygulamalarında, bu sistemin uyarlanabilir olduğu kanıtlanmıştır (16).

2.1.2.20. Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (PCNE) Sınıflandırması

Bu sınıflandırma sisteminde, ilaç ilişkili sorunların değerlendirilmesi için sorunlar, nedenler ve çözüm önerileri gibi ayrı kodlar bulunmaktadır. Uluslararası araştırmalar için karşılaştırılabilir standart bir sınıflandırma sistemi geliştirmek amacıyla orijinal sınıflandırma 1999 yılında oluşturulmuştur. Günümüze kadar pek çok kez gözden geçirilmiş ve güncellenen versiyonları kullanıma sunulmuştur. PCNE sınıflandırma sistemi sorun, neden, çözüm önerisi, önerinin kabul durumu ve ilaç ilişkili sorunun statüsünü değerlendirmektedir. Bu nedenle bu sınıflandırma sistemi, bir ilaç ilişkili sorunun tespitinden bu soruna yönelik önerilen çözümün uygulanmasına kadar geniş bir yelpazede sınıflandırılmaya izin vermektedir. PCNE sınıflandırması, incelemelerin yeni

yönlerini sürekli olarak gündemde tutmuş, çeşitli dillere çevrilmiş ve taleplere göre güncellenmiştir (30, 31).

Haziran 2019'da yayınlanan versiyon olan v9.0 hasta nakli ve sonrasında gözlenen ilaç ilişkili sorunların nedenlerini de içerecek şekilde güncellenmiştir. Sınıflandırma; ilaç ilişkili sorunların doğası, görülme sıklığı ve insidansının araştırılmasında kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Bu sınıflandırma sistemi aynı zamanda sağlık çalışanlarına ilaç ilişkili sorunların dokümantasyonunda da yardımcı olmaktadır (2).

2.1.3. İlaç İlişkili Sorunların Olumsuz Klinik Sonuçları

Geçmişten günümüze bakıldığında ilaç ilişkili sorunların neden olduğu ekonomik yük, sağlık harcamalarında önemli bir yer tutmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1990'ların başında ilaç ilişkili sorunların çözümünde yaklaşık 76 milyar dolar harcandığı, ilaç kullanımına bağlı hastaneye yatışların bu maliyetin en büyük bileşeni olduğu öngörülmüştür (32). Sadece 6 yıl sonra bu miktarın 177 milyar doları aştığı tahmin edilmiş, ilaca bağlı morbidite ve mortalitenin toplum için ciddi bir tıbbi ve ekonomik sorun oluşturmaya devam ettiği belirtilmiştir. Önlenebilir ilaç ilişkili sorunların çözümü ile maliyetleri azaltan çözümler geliştirmeye daha fazla dikkat edilmelidir (8).

İsveç'te yapılan bir çalışmada, hastaların yaklaşık üçte birinde hastaneye yatışların nedeninin ilaç ilişkili sorunlar olduğu gösterilmektedir (33). Geriatrik yaş grubundaki 30000'den fazla poliklinik hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada advers ilaç reaksiyonu görülme oranı yüzde 5 olarak tanımlanmakta, tanımlanan bu advers ilaç reaksiyonlarının yaklaşık dörtte birinin önlenebilir olduğu görülmektedir. Ayrıca bu reaksiyonların yüzde 40'ı ciddi advers ilaç reaksiyonu olarak kategorize edilmektedir (34). Acil servis ziyaretlerinin üçte birinin ilaç ilişkili olumsuz sonuçlardan kaynaklandığı, ilaç ilişkili olumsuz sonuç başına ortalama maliyetin 329.5 Euro olduğu yine bir başka çalışmada gösterilmektedir (35).

2.1.4. İlaç İlişkili Sorunların Yönetiminde Klinik Eczacının Rolü

Klinik eczacılığın temel taşlarından biri ilaç ilişkili sorunların tanımlanması, çözülmesi ve önlenmesidir. Bir klinik eczacı ilaç ilişkili sorunları hastane, eczane, bakım evi gibi birçok ortamda değerlendirebilmektedir. Eczacının ilaç tedavisinin iyileştirilmesine yönelik katkıları arasında, ilaç ilişkili sorunları tespit etmek ve/veya neden olduğu klinik sonuçları değerlendirmek yer almaktadır (1).

Klinik eczacılar hastaların tedaviye uyuncunu sağlayarak ilaç ilişkili sorunların üstesinden gelebilmektedir. Farklı hasta gruplarında yapılan çalışmalarda, klinik eczacıların ilaç ilişkili sorunlara yönelik çözüm önerisinde bulunduğu araştırma grubu ile kontrol grubu karşılaştırdığında, çözüm önerisi yapılan grupta tedaviye uyuncun önemli ölçüde daha iyi olduğu gözlenmektedir (36).

Klinik eczacıların rol aldığı diğer alanlar arasında; çeşitli ilaçların serum düzeylerinin veya antikoagülasyon seviyelerinin optimizasyonu; lipid profili, kan şekeri veya kan basıncı izlemi yoluyla optimum ilaç etkilerinin elde edilmesi yer almaktadır (1).

Hastaneye yatış sayısı ve hastanede yatış süresi de ilaç ilişkili sorunların değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir. Klinik eczacıların hastalara taburculuk eğitimi verdiği çalışmalarda, çalışma gruplarında hastaneye yeniden başvuru ve/veya yatış sayısında ciddi azalmalar görüldüğü bildirilmektedir. (37, 38). Bu da hasta nakli kaynaklı ilaç ilişkili sorunların önlenmesinde klinik eczacılara düşen görevi göstermektedir.

İsveç'te yapılan bir başka çalışmada klinik eczacılık hizmetlerinin sunulmasıyla ilaç ilişkili sorun nedeniyle hastaneye yeniden yatışların azaldığı, ayrıca sağlık bakım maliyetlerinde de ciddi düşüşlerin gözlendiği bildirilmektedir (39). Sonuç olarak klinik eczacılık hizmetlerinin hastaların sağlık durumlarının yanı sıra sağlık maliyetlerini de iyileştirdiği söylenebilmektedir.

2.2. Nefroloji Servisinde Klinik Eczacının Rolü

İlaç uzlaşısının; tüm hastalarda olduğu gibi nefroloji hastalarında da ilaç ilişkili sorunların, polifarmasinin ve ilaç rejimine uyumsuzluğun tespiti ve çözümü için fayda sağladığı bilinmektedir. Eczacıların ilaç uzlaşısı ve yönetimi konusunda uzman olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmektedir. Eczacıların bu konulardaki katkıları klinik sonuçları ve uyuncu desteklerken, hastanede yatışı ve sağlık bakım maliyetlerinin azalmasını da sağlamaktadır. Nefroloji hastalarında renal hastalıkların son dönem böbrek hastalığına ilerlemesini önlemek adına ilaç yönetimi daha kritik bileşenler içermekte ve eczacılara da önemli görevler düşmektedir (40).

Diyaliz tedavisi gören ve renal transplantasyon yapılmış hastalarda klinik eczacıların ilaç ilişkili sorunları tespit ederek önerilerle çözüm sunması sonucunda, ilaç yükünün ve tedavi maliyetlerinin azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (41, 42).

Klinik eczacılar; renal fonksiyonların bozulması sonucu gelişen ilaç toksisitesine karşı artan duyarlılık, yaygın polifarmasi, değişen ilaç farmakokinetiği ve eşlik eden hastalıklar gibi önemli sorunların yönetiminde katkı sağlamaktadır. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç ilişkili sorun görülme sıklığı da ayrıca yüksek bulunmuştur (43).

Amerikan Klinik Eczacılık Birliği (ACCP, American College of Clinical Pharmacy) hazırladığı kılavuzda kronik böbrek hastalarında farmasötik bakım hizmetlerinin yürütülmesi için eczacılara düşen sorumlulukları belirlemiştir. Özet şeklinde verilen bu maddelerin içeriğine bakıldığında hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi eşlik eden hastalıklar dikkat çekmekte olup; hedef kan basıncı, hedef glisemik kontrol ve hedef lipid seviyelerine ulaşmada eczacıya da roller verilmektedir. Ayrıca renal hastalıklarda sıklıkla görülen proteinüri, anemi ve sekonder hiperparatiroidizm gibi durumlar için erken değerlendirme rolü de eczacıya verilmektedir. Eczacıya yüklenen diğer sorumluluklar arasında; uygun ilaç dozu ayarlanması, nefrotoksik ilaç maruziyetinin en aza indirilmesi, ilaçla ilgili hasta eğitiminin sağlanması ve gerekiyorsa sigarayı bırakma konusunda destek sunulması bulunmaktadır (44).

Kronik böbrek hastalarında klinik eczacılık aktivitelerini değerlendiren sistematik bir literatür derlemesinde en sık rastlanan ilaç ilişkili sorunlar; tedavi edilmemiş endikasyonlar, subterapötik veya supraterapötik doz rejimleri ve hasta dosyalarındaki kayıtların tutarsızlıkları olarak bildirilmiştir. İlaç ilişkili sorunların çözümünde aktif rol alan klinik eczacıların sık görülen bu sorunların yaşanma ihtimaline karşı daha da dikkatli olmaları gerekmektedir. Yine bu derlemede, kronik böbrek hastalarında klinik eczacıların en sık anemi ile ilgili çözüm önerisinde bulunduğu gözlenmektedir. Klinik eczacılar bu hastalara ait laboratuvar değerlerinin istenmesinden, kontrol edilmesinden, eritropoezisi stimüle edici ajanların ve demir tedavisinin iyileştirilmesinden öncelikli olarak sorumlu tutulmaktadır (43).

Güncel PCNE sınıflandırması hasta nakli sırasında yaşanan sorunları da kategorize etmeyi amaçladığından bu sınıflandırma sisteminin son versiyonunda bazı değişiklikler yapılmıştır. Taburculuk sırasında hastalara gerekli durumlarda yeni ilaçlar reçete edilmekte, hastaların mevcut ilaçları değiştirilmekte veya kesilmektedir. İlaç ilişkili sorunların yaşanmasını önlemek için taburculuk sırasında reçeteyi yazan hekim, hasta ve eczacı arasında ilaç uzlaşısı gerçekleştirilmelidir. İlaç uzlaşısı, hemodiyaliz

klinikleri de dahil olmak üzere ilacın olduğu her alanda eczacılar tarafından gerçekleştirilmektedir. Kronik böbrek hastalarında da eşlik eden hastalıkların yönetiminde polifarmasi kaçınılmaz olduğundan, hasta nakli sırasında hasta ile gerekli bilgi alışverişinin sağlanarak ilaç uzlaşısı yapılması önem taşımaktadır. Burada klinik eczacılara büyük sorumluluklar düşmektedir (6).

2.3. Nefroloji Servisinde Yatışa Neden Olan Hastalıklarda Klinik Eczacı Yaklaşımı

Nefroloji servisinde yatan hastalarda böbrek hasarı sonucu gelişen ilaç ilişkili sorunlar ile yaygın olarak karşılaşılmakta ve eczacılar bu sorunların yönetiminde katkı sunmaktadırlar.

Beş yıllık süre zarfında nefroloji polikliniğine ilk kez başvuran 1806 hastanın retrospektif olarak incelenmesiyle yapılan bir çalışmada hastaların kayıtları analiz edilmiştir. Kronik böbrek hastalığı en sık görülen renal hastalık olurken (%56.02) nefrotik sendrom %22.36, akut böbrek hasarı ise %12.84 oranında görülmüştür. Diğer başlığı altında sınıflandırılan akut nefritik sendrom ve asemptomatik üriner anormallik tanısı alan hastalara daha nadir olarak rastlanmıştır (45).

On iki yıllık süre zarfında nefroloji servisine yatışı yapılan 1426 hasta ile yürütülen başka bir retrospektif çalışmada, hastaların 1009'u kronik böbrek hastalığı olarak değerlendirilmekteyken, 295 hasta son dönem böbrek hastalığı sınıfına dahil edilmiştir. Akut böbrek hasarı olarak değerlendirilen 72 hasta bulunmaktayken, 50 hasta nefrotik sendrom ile takip edilmiştir (46).

2.3.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı, nedenine bakılmaksızın üç veya daha fazla ay boyunca yaşanan böbrek hasarı veya azalmış renal fonksiyon olarak tanımlanmaktadır. En az üç ay boyunca hasarın veya azalmış renal fonksiyonun devam etmesi, kronik böbrek hastalığını akut böbrek hastalığından ayırt etmek için gerekli görülmektedir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) genel renal fonksiyonunun en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir ve azalan GFH, ilerleyici böbrek hastalığının ayırt edici özelliği olarak göze çarpmaktadır. Düşük GFH için, yaygın olarak kabul edilen eşik 60 mL/dk/1.73 m^2 olmakla birlikte GFH'nin 15 mL/dk/1.73 m^2'den az olması veya diyaliz tedavisi görmek son dönem böbrek hastalığı olarak tanımlanmaktadır (47).

Kronik böbrek hastalığında son dönem böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve ölüm sıklığı yüksek olduğundan, kronik böbrek hastalığında erken teşhis ve hastalık yönetimi büyük önem taşımaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999-2006 yılları arasında kronik böbrek hastalığı görülme sıklığı yüzde 11.5 olarak bildirilmekte ve bu oran yaklaşık 23 milyon yetişkine denk gelmektedir (48).

Metabolik risk faktörleri ile karşılaştırıldığında hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde, engelliliğe ayarlanmış yaşam yılına göre risk faktörleri belirlendiğinde azalmış GFH; yüksek sistolik kan basıncı, yüksek vücut kitle indeksi ve yüksek plazma glukozu gibi risk faktörlerinin hemen altında yer almaktadır (49).

Kronik böbrek hastalığının erken teşhisi ve ilaç kullanımını iyileştirmeye yönelik müdahaleler, kronik böbrek hastalığının son dönem böbrek hastalığına ilerlemesini önlemeye veya yavaşlatmaya yardımcı olabilmektedir. Bununla birlikte, kronik böbrek hastalığı ilerledikçe kullanılan ilaç sayısı artmaktadır. Son dönem böbrek hastalığında kullanılan ortalama ilaç sayısı on ikiye kadar çıkmaktadır. Kullanılan ilaç sayısındaki artışla birlikte ilaç ilişkili sorunların görülme sıklığı da artmaktadır. (6).

Özellikle kullandıkları ilaçlar göz önüne alındığında kronik böbrek hastalarının yönetimi için multidisipliner bir ekip oluşturmak gerekmektedir. Bu sağlık ekibinin bir parçası olan eczacıların; ilaç ilişkili sorunları belirleme, önleme ve yönetme konusunda yetkinliği kanıtlanmış olmakla birlikte eczacı önerileriyle hastanın yaşam kalitesinin arttığı da gösterilmektedir (41, 42).

2.3.2. Akut Böbrek Hasarı

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan akut böbrek hasarı tanımı belirli kriterlere dayanmaktadır. Akut böbrek hasarı; 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde gözlenen 0.3 mg/dL'lık veya daha fazla artış ya da önceki yedi gün içinde meydana geldiği bilinen bazal serum kreatinin düzeyinde gözlenen 1.5 kat veya daha fazla artış ya da altı saatlik idrar hacminin 0.5 mL/kg/saat'ten daha az olması şeklinde tanımlamaktadır (50).

Akut böbrek hasarının genel epidemiyolojisi hakkında sınırlı veri bulunmakla birlikte Madrid'de yürütülen bir çalışmada akut böbrek hasarının en sık nedenleri arasında akut tübüler nekroz (%45), prerenal akut böbrek hasarı (%21), akut başlangıçlı kronik böbrek yetmezliği (%12.7) ve obstrüktif akut böbrek hasarı (%10) bulunmuştur (51). Vankomisin, aminoglikozidler, sisplatin, radyokontrast maddeler, mannitol,

tenofovir ve sukroz içerikli intravenöz immünglobulinler akut tübüler nekroza yol açabildiğinden, bu ilaçlar uygulanırken ekstra dikkatli olunmalıdır (52).

Akut böbrek hasarı olan hastalarda yapılan böbrek biyopsilerinde akut interstisiyel nefrit oranı yüzde 13'ten 27'ye kadar çıkabilmektedir. Akut interstisiyel nefritin en sık nedeni hastanın kullandığı ilaçlar olduğundan klinik eczacılar gereksiz ilaç kullanımının önlenmesinde ve ilaç ilişkili sorunların yönetiminde görev almalıdırlar. NSAİİ'ler, penisilinler, sefalosporinler, rifampin, trimetoprim-sülfametoksazol, siprofloksasin, tiyazid ve kıvrım diüretikleri, proton pompası inhibitörleri, allopurinol, meselamin, ipilimumab ve nivolumab gibi antikanser ilaçlar akut interstisiyel nefrite sıklıkla yol açabilen ilaçlardır (53). Akut interstisiyel nefritin görülme sıklığı son yıllarda özellikle yaşlı hasta grubunda artmaktadır. Antibiyotik ve NSAİİ ilaçların artan kullanımına bağlı olarak bu prevelansın arttığı düşünülmektedir (54). Bir çalışmada ise proton pompası inhibitörlerinin daha önceki çalışmalardan daha fazla akut interstisiyel nefrit vakasına neden olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada geriatrik hasta grubunda proton pompası inhibitörlerinin neden olduğu akut interstisiyel nefrit oranının genç hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sıklığın nedeni olarak endikasyonun netleşmediği durumlarda proton pompası inhibitörlerinin giderek daha fazla reçete edilmesi ve yaşlıların böbrek hasarına daha duyarlı olması gösterilmektedir. Ayrıca bu oranlar yaşlı nüfusta daha fazla proton pompası inhibitörü kullanımına işaret etmektedir (55).

Akut böbrek hasarının akut fazında yaşamı tehdit eden durumları tedavi etmediği sürece hastaların kullanmış olduğu NSAİİ'ler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve diğer nefrotoksik ilaçlar kesilmelidir. Gabapentin ve metformin gibi böbreklerden itrah edilen ve akut böbrek hasarında biriken ilaçların kesilmesi veya dozlarının ayarlanması önerilmektedir. Bu durumda hastalara renal yoldan itrah edilmeyen alternatif ajanlar da verilebilmektedir. Terapötik ilaç düzeyinin izlenmesi ve ilaçların dozlarının ayarlanmasında yetkin olan eczacılara büyük sorumluluklar düşmektedir (56).

Akut böbrek hasarı olan hastalarda, varsayılan güncel GFH'ye göre uygun ilaç doz ayarlamaları yapılmalıdır. Serum kreatininin değişken olduğu durumlarda, gerçek GFH değerini bulmak zor olabilmektedir. Serum kreatininin aktif olarak artma eğiliminde olduğu durumlarda serum kreatinine dayalı GFH olduğundan yüksek çıkmaktadır. Bunun tersine, eğer serum kreatinini azalma eğiliminde ise, GFH olduğundan daha düşük hesaplanmaktadır. Böyle durumlarda kinetik GFH formülü ile hesaplama önerilmektedir

(57). Yoğun bakım hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada akut böbrek hasarı olan hastalarda böbrek fonksiyonu hesaplanmasında kinetik GFH formülünün kullanımı, hastaların %25'inde ilaç dozunu etkilemiştir (58). Klinik eczacılar; akut böbrek hasarının akut ve iyileşme dönemlerinde GFH hesaplamalarındaki farklılıklara karşı dikkatli olmalı, akut böbrek hasarı olan hastaların subterapötik veya supraterapötik ilaç dozlarına maruz kalmasını engellemelidir.

2.3.3. Kronik Zeminde Akut Böbrek Hasarı

Kronik böbrek hasarının klinik seyri, böbrek fonksiyonunda ilerleyici düşüş ile karakterizedir. Bununla birlikte, genellikle kronik üzerine akut böbrek hasarı olarak bilinen böbrek fonksiyonunda görülen bu geçici kötüleşme, klinik uygulamada yaygın olarak gözlenmektedir. Böbrek fonksiyonunda gözlenen bu akut kayıp geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olabilmektedir (59).

Kronik zeminde akut böbrek hasarı önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Mevcut veriler, kronik zeminde akut böbrek hasarının epidemiyolojik özelliklerinin akut böbrek hasarından farklı olduğunu göstermektedir. Kronik zeminde akut böbrek hasarı gelişen hastalar genellikle daha yaşlı olmakla birlikte; bu hastaların mortalitesi daha düşük, diyaliz ihtiyacı ise daha yüksek olabilmektedir. Bununla birlikte hastaların önemli bir kısmı son dönem böbrek hastalığına ilerlemektedir (60).

Kronik zeminde akut böbrek hasarının tanımı ve klinik özellikleri ile ilişkili az sayıda çalışma bulunduğundan standart bir tanım yapılamamıştır. Yapılan çalışmalarda kronik zeminde akut böbrek hasarı tanımlaması yapılırken serum kreatinin düzeyi için farklı eşik değerler kullanılmıştır (59-61).

Prakash ve arkadaşları, kronik böbrek hasarı kriterlerini sağlayan ve bazal kreatinin değerinin 1.5 katı kreatinin yükselişi olan hastaları kronik zeminde görülen akut böbrek hasarı hastası olarak tanımlamaktadır (60).

Luk ve arkadaşları ise kronik zeminde görülen akut böbrek hasarını, serum kreatinindeki en az 2 kat artış veya tahmini GFH değerinde %50'den fazla azalma olarak tanımlamaktadır (59).

Kronik böbrek hasarı olan hastalarda artan akut böbrek hasarı riskinin bir kısmı, radyokontrast nefropatisi gibi nefrotoksik ajanların kullanımı ile de ilişkilendirilebilmektedir. Ayrıca kronik böbrek hasarı olan hasta popülasyonunun ADE

inhibitörlerini, ARB'leri ve diüretikleri kullanması daha olası görülmektedir, bu da akut böbrek hasarı duyarlılığını artırmaktadır (62). Klinik eczacılar kronik böbrek hastalarında bu ajanların başlanması halinde, hastalardaki kreatinin değerlerinin takibi açısından dikkatli olmalıdır. Böbrek fonksiyonuna göre doz ayarı yönetiminde rol alarak bu hasta grubunun subterapötik veya supraterapötik ilaç dozlarına maruz kalmasını engellemelidir.

2.3.4. Hiponatremi

Serum sodyum konsantrasyonunun 135 mEq/L'nin altında olması hiponatremi olarak tanımlanmaktadır. Hiponatremiye yaklaşımda ilk adım psödohiponatremi, hipertonik hiponatremi veya izotonik hiponatremi varlığını sorgulamaktır. Bu tanılar dışlanıp hipotonik hiponatremi tanısı netleştikten sonra bir sonraki adım hipotonik hiponatreminin nedenlerini belirlemektir. Bu aşamada hastanın kullandığı ilaçlar da hipotonik hiponatremi nedenleri arasına girebilmektedir (63).

Karbamazepin, okskarbazepin, yüksek doz intravenöz siklofosfamid ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri gibi bazı ilaçlar antidiüretik hormon (ADH) salınımını veya etkisini artırabilmekte, bu da uygunsuz ADH salınımı sendromuna neden olup hiponatremiye yol açabilmektedir. Vinkristin, vinblastin, vinorelbin, sisplatin, haloperidol, amitriptilin, monoamin oksidaz inhibitörleri, melfalan, ifosfamid, metotreksat, opiatlar, NSAİİ'ler, interferon alfa, bromokriptin, amiodaron, siprofloksasin ve yüksek doz imatinib uygunsuz ADH salınımı sendromu ile ilişkilendirilen diğer ilaçlardandır (64).

Yirmi üç binden fazla hastanın dahil edildiği bir çalışmada hiponatremi görülme sıklığı %4 olarak bulunmuştur (65). Geriatrik hasta popülasyonunda yapılan bir çalışmada ise hiponatremiye bağlı hastaneye yatışın görülme sıklığı %5.1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hipovolemik hiponatremi en sık görülen hiponatremi türü olarak göze çarpmaktadır. Renin anjiyotensin sistemi blokerleri ile tiyazid grubu diüretik kombinasyonu ve ishal, geriatrik hasta popülasyonunda hiponatreminin en sık nedeni olarak bulunmuştur (66). Geriatrik popülasyonda yapılan başka bir çalışmada, tiyazid grubu diüretikler 65 yaş üstü hastalardaki hiponatremi riskini genç hastalara göre 10-16 kat artırmıştır (67). Yeni tanı almış ve tedaviye başlanmış 2613 hipertansif hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalar 10 yıl boyunca takip edilmiş, alternatif tedavilere kıyasla tiyazid grubu diüretiklerin başlandığı hasta grubunda hiponatremi insidansı daha sık

bulunmuştur. Tiyazid grubu diüretikleri kullanan hasta grubunda hiponatremi vakalarının çoğu, tedavinin ilk üç ayında meydana gelmiştir. Bununla birlikte, 10 yıllık gözlem süresince bu ilaçları kullanan hasta grubunda hiponatremi riski daha yüksek olmaya devam etmiştir (68).

Hastaneye başvuru anında kanser hastalarının neredeyse yarısında hiponatremi gözlendiği tespit edilmiştir. Uygunsuz ADH salınımı sendromu ile birçok malignitenin ilişkili olabileceği; vinkristin, siklofosfamid gibi birçok kemoterapötik ajanın ve hidrasyon protokollerinin de hiponatremiye neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca kansere bağlı ağrıda kullanılan morfin türevlerinin ADH'nin etkisini artırabileceği ve bunun da hiponatremiye neden olabileceği belirtilmiştir (69).

Eczacılar ve klinisyenlerde hiponatremiye yönelik farkındalığın artırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Hiponatremi ilaç kaynaklıysa, sorunu yönetmede en iyi yaklaşım şüpheli ilacın kesilmesidir. Bu yaklaşım gereksiz ilaç kullanımının da önüne geçmektedir. Bu nedenle ilaç kaynaklı hiponatreminin belirlenmesi ve özellikle kalp yetmezliği hastalarında hiponatremi yönetiminde eczacıların rolü büyük önem taşımaktadır (70).

2.3.5. Renal Transplantasyon

Son dönem böbrek hastalığı insidansının dramatik bir şekilde artmasıyla birlikte renal transplantasyon talebi de artmaktadır. Renal transplantasyon son dönem böbrek hastalığında öncelikli olarak tercih edilen tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir, çünkü hastaların kaliteye ayarlanmış yaşam yıllarını diyaliz tedavisine göre 5 kat artırmaktadır (71).

Renal transplantasyon yapılmış hastalarda, transplantasyon sonrası dönemlere göre hastaneye yatış nedenlerini araştıran bir çalışmada ilk 6 aylık erken dönemdeki yatış nedenleri cerrahi komplikasyon (%84), enfeksiyon (%51), greft reddi (%45) ve malignite (%1) olarak bildirilmektedir. Transplantasyon sonrası enfeksiyonlar ve cerrahi komplikasyonlar zamanla azalma eğilimi göstermekte, ancak greft reddi tüm zaman aralıklarında aynı kalmaktadır (72).

Renal transplantasyon yapılmış hastalarda immünsupresif tedavide uyunç problemlerinin yaşanması greft reddi için risk taşımakla birlikte; sağlık bakım maliyetlerinin artmasına, hastanın yaşam kalitesinin düşmesine ve hatta ölüme neden olabilmektedir (73).

Renal transplantasyon yapılmış hastalarda tedavi rejimine uyumsuzluk sıklığı yapılan çalışmalarda farklılık göstermektedir. Bu farklılık, çalışmalarda farklı uyunç tanımlarının kullanılmasıyla da açıklanabilmektedir. Hasta eğitimleri ile immünsupresif ilaç kullanımına ilişkin uyum problemleri yaşayan hastaların eğilimleri değiştirilebilmektedir (74).

Renal transplantasyon yapılmış hastalara klinik eczacılık hizmetlerinin sunulduğu çalışmalarda, hastalarda büyük ölçüde ilaç uyuncu artışı sağlanmıştır. Renal transplantasyon yapılmış hastalarda klinik eczacıların ilaç ilişkili sorunlara yönelik çözüm önerilerinin kabul edilmesiyle daha düşük greft reddi gözlenmiştir. Öneriler sonucunda bu hasta grubundaki açlık kan şekeri, serum kolesterol düzeyi gibi biyokimyasal parametrelerde anlamlı düşüşler yaşanmıştır (75). Klinik eczacıların immünsupresif ilaç kullanımını değerlendirdiği çalışmalarda, müdahale grubundaki hastalarda diğer hastalara göre hedefe daha uyumlu serum siklosporin ve takrolimus seviyelerine ulaşılmıştır (73, 75).

Renal transplantasyon yapılmış hastalarda uygun immünsupresif ilaç dozunu sağlamak ve immünsupresif ilaç toksisitesinden kaçınmak için serum takrolimus veya siklosporin konsantrasyonları düzenli olarak izlenmektedir. Serum ilaç konsantrasyonlarının yüksek çıkması halinde, hastanın yanlış dozda immünsupresif ilaç veya tam eşdeğer olmayan immünsupresif ilaç müstahzarı kullanabileceği ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Siklosporin ve takrolimusun kalsiyum kanal blokerleri veya antifungaller ile birlikte kullanımı sonucunda serum seviyelerinin yükseldiği de unutulmamalıdır.

Renal transplantasyon kliniğinde klinik eczacıların çözüm önerilerinin değerlendirildiği bir çalışmada ilaç seçimi en sık yapılan öneri türü olarak tespit edilmiş, immünsupresif ilaçlar bunun yüzde 24'ünü oluşturmuştur. Aynı çalışmada immünsupresif ilaçlarda doz ayarının başlıca nedenleri baş ağrısı, hepatotoksisite ve nefrotoksisite gibi advers ilaç reaksiyonları olarak bulunmuştur. Advers reaksiyonlar immünsupresif ilaç sınıfında gözlenen ilaç etkileşimleri ile büyük ölçüde ilişkili bulunmuştur. Çalışma sürecinde bir hastanın serum siklosporin seviyesi yeni başlanan karbamazepin tedavisi nedeniyle aniden düşüş göstermiş ve klinik eczacının çözüm önerileri sonucunda greft reddi önlenmiştir. Klinik eczacılar, renal transplantasyon yapılmış hastalardaki ilaç seçiminde ve advers reaksiyonların saptanmasında rol almaktadır. Bu çalışma ile renal transplantasyon yapılmış hastalarda klinik eczacı

tarafından yapılan çözüm önerilerinin tedavi sonuçları üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiştir (41).

2.3.6. Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom, yetişkinlerde nadir görülen renal klinik tablolardan biridir. Yetişkinlerde nefrotik sendromun yıllık görülme sıklığı 100.000 kişide üçtür. Minimal değişiklik hastalığı, fokal segmental glomerüloskleroz ve membranöz nefropati gibi tipleri olan nefrotik sendrom masif proteinüri, hipoalbüminemi, hiperlipidemi ve ödem ile karakterizedir.

Nefrotik sendromlu 61 yetişkin hastanın dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada ilaç uzlaşısı ve taburculuk eğitiminden oluşan klinik eczacılık hizmetleri değerlendirilmiştir. Müdahale grubundaki hastaların taburcu olduktan sonraki ilaç uyunçlarındaki düşüş 6. ayda etkili bir şekilde sınırlanmıştır. Bununla birlikte gruplar arasında klinik sonuçlar, advers ilaç reaksiyonları ve hastaların hastaneye yatış oranları açısından farklılık gözlenmemiştir. Nefrotik sendromun doğası ve özellikleri, çeşitli klinik sonuçlara zemin hazırlayabilmekte, bu durum da çalışmaların sonuçlarını etkileyebilmektedir (76).

2.3.7. Vaskülit

Vaskülit, kan damarı iltihabına neden olan ve öngörülemeyen nüks ve remisyon seyri ile karakterize otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (77).

Vaskülit gibi nadir, sistemik otoimmün hastalıklarda tedaviye uyunç konusunda çok az araştırma bulunmaktadır. İlaç rejimlerinin karmaşıklığı ve kullanılan ilaçların yan etkileri vaskülit hastalarının tedaviye uyuncunda önemli zorluklar yaratmaktadır. Renal hasar gelişen vaskülit hastalarında tedavi rejimine immünsupresif ilaç eklenmektedir. Bu hastalarda kısmi remisyon gelişmesi halinde yeni bir immünsupresif rejime geçilebilmektedir. Hastalar immünsupresif ilaçlarını alırken enfeksiyon profilaksisi için uzun süreli antibiyotik tedavisi kullanmak zorunda kalabilmektedir. İmmünsupresif ilaç değişimi ve antibiyotik profilaksisi gereksiniminin oluşması gibi tüm bu faktörler hastanın tedaviye uyuncunu etkilemektedir. Eczacıların da içinde bulunduğu bir sağlık ekibi tarafından sağlanan desteğin vaskülit hastalarındaki etkisini değerlendiren bir çalışmada hastaların ilaç uyuncunda olumlu etkiler izlenmiştir (78).

3. MATERYAL VE METOT

Bu uzmanlık tezi prospektif gözlemsel bir araştırma olarak planlanmıştır. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nefroloji Bilim Dalı'ndan çalışmanın yürütülmesine dair izin alınmış ve İnönü Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak etik kurul izni alınmıştır (Ek-1).

Çalışma 01.03.2020 ile 30.09.2020 tarihleri arasındaki 7 aylık süreçte gerçekleştirilmiştir. Bu süre zarfında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nefroloji Servisi'nde yatmakta olup en az 1 ilaç kullanan ve kriterleri sağlayan 170 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışma belli bir zaman aralığında gerçekleştirildiğinden bu süreçte kriterleri sağlayan bütün hastalar dahil edilmiş, örneklem büyüklüğü hesabı yapılmamıştır.

İlaç ilişkili sorunların dağılımı, nedenleri ve bu sorunlara yönelik yapılan çözüm önerileri klinik eczacılık hizmeti kapsamında değerlendirilmiş; ilaç ilişkili sorun saptanan ve saptanmayan hastalarda klinik ve demografik özellikler karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Çalışma sürecinde İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nefroloji Servisinde yatıyor olmak
- Aydınlatılmış onam formunu imzalayıp çalışmaya katılmayı kabul etmek

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Çalışma sürecinde hiç ilaç kullanmıyor olmak

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- Çalışma sürecinde kendi rızasıyla çalışmadan ayrılmak istemek

3.1. Değerlendirme

Aydınlatılmış onam formunu (Ek-2) imzalayan hastaların ad ve soyadının baş harfleri, yaş, laboratuvar bulguları, eşlik eden hastalıklar, kullandığı ilaçlar ve kullanım süresi bilgileri alınarak hasta profil kaydı oluşturulmuştur (Ek-3).

Çalışmada hastaların tahmini GFH'leri Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (48) formülü ile hesaplanmış ve hastanın renal fonksiyonuna uygun ilaç dozları önerilmiştir. İlaç-ilaç etkileşimlerinin varlığı ve ilaçların uygun dozlarının belirlenmesinde Lexicomp© (79) ilaç bilgi sistemi kullanılmıştır. Lexicomp© sisteminde ilaç-ilaç etkileşimlerinin risk dereceleri 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 incelendiğinde polifarmasi kavramı birçok çalışmada 5 veya daha fazla ilacın eş zamanlı olarak kullanılması şeklinde tanımlanmaktadır (13, 80). Çalışmamızda da 5 veya daha fazla ilacın eş zamanlı olarak kullanılması polifarmasi olarak değerlendirilmiştir.

İlaç ilişkili sorun, arzulanan sağlık sonuçlarına engel olan veya engel olma olasılığı bulunan, ilaç tedavisiyle ilişkili bir olay ya da bir durum şeklinde tanımlanmaktadır (2). Çalışmamız kapsamında hastalardaki ilaç ilişkili sorunlar tespit edilerek bunlara yönelik yapılan çözüm önerileri servis hekimine ve hemşiresine sunulmuştur. Önerilerin kabul durumları, reddedilmesi halinde sebebi de öğrenilerek kayıt altına alınmıştır. İlaç ilişkili sorunlara ait bu kayıtlar Avrupa Farmasötik Bakım Ağı'nın en güncel versiyonu olan PCNE v.9'a göre değerlendirilmiştir.

PCNE sisteminde sorunları sınıflandırmak için 3 ana başlık, nedenleri sınıflandırmak için 9 ana başlık ve girişimleri sınıflandırmak için ise 5 ana başlık yer almaktadır. Bununla birlikte, daha kapsamlı bir sınıflandırma yapabilmek için sorunlar 7, nedenler 43, çözüm önerileri 17 ve kabul durumları 10 alt başlık altında toplanmıştır (2).

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki sonuçlar SPSS 25.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Kantitatif verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiş, çalışmadaki verilerin normal dağılım göstermediği tespit edilmiştir. Bu nedenle iki grup arasındaki farklar Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. İkiden fazla grubun

kantitatif verilerinin karşılaştırılması ise Kruskal Wallis-H analizi ile yapılmıştır. Parametrik olmayan kalitatif veriler ise Ki-Kare ile analiz edilmiştir. Farklı klinik durumların varlığının ilaç ilişkili sorunlar için risk oluşturup oluşturmadığı Odds oranı ile belirlenmiştir. %95 güven aralığında $p<0.05$ olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşıldığı kabul edilmiştir. Kantitatif veriler arasında bir ilişki gözlenip gözlenmediği Spearman korelasyon analizi ile tespit edilmiştir. Sperman 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 (81).

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 170 hastanın 78'ini (%45.9) kadınlar, 92'sini (%54.1) erkekler oluşturmaktadır. Çalışmadaki tüm hastalar değerlendirildiğinde yaşlarının medyan değeri 55.5 ve çeyrekler arası aralığı (ÇAA) 37.75-68 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmadaki hastaların 135'inde en az bir ilaç ilişkili sorun saptanmış, geriye kalan 35 hastada ise herhangi bir ilaç ilişkili sorunla karşılaşılmamıştır. İlaç ilişkili sorun saptanan gruptaki hastaların 75'ini (%55.6) ve ilaç ilişkili sorun saptanmayan hastaların 17'sini (%48.6) erkekler oluşturmaktadır (p>0.05).

İlaç ilişkili sorun saptanan hastaların yaşlarının medyan değeri 55 yıl (ÇAA: 36-68), ilaç ilişkili sorun saptanmayan hastaların medyan değeri ise 56 yıl (ÇAA: 45-68) olarak bulunmuştur (p>0.05). Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı

Özellikler		**İlaç ilişkili sorun saptanan (n: 135)**	**İlaç ilişkili sorun saptanmayan (n: 35)**	***p* değeri**
Yaş				
	Medyan (ÇAA)	55 yıl (36-68)	56 yıl (45-68)	0.767
Cinsiyet				
	Kadın n (%)	60 (%44.4)	18 (%51.4)	0.584
	Erkek n (%)	75 (%55.6)	17 (%48.6)	

Çalışmaya dahil edilen hastaların hastanede yatış süresinin medyan değeri ilaç ilişkili sorun saptanan grupta 13 (ÇAA: 9-20), saptanmayan grupta ise 10 (ÇAA: 6-14) olarak hesaplanmıştır (p<0.05).

Hastaneye yatışın en sık görülen nedeni her iki grupta da kronik böbrek hastalığı olarak bulunmuştur. İlaç ilişkili sorun saptanan grupta bu oran %54.8 iken sorun saptanmayan grupta %57.1 olarak bulunmuştur. En sık görülen ikinci yatış nedeni gruplar

arasında farklılık göstermiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastaneye yatış nedenleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların hastaneye yatış nedenlerinin dağılımı

Hastaneye yatış nedeni	**İlaç ilişkili sorun saptanan n (%)**	**İlaç ilişkili sorun saptanmayan n (%)**	***p* değeri**
Akut böbrek hasarı	11 (%8.1)	7 (%20)	
Hiponatremi	4 (%3)	3 (%8.6)	
Kronik böbrek hastalığı	74 (%54.8)	20 (%57.1)	>0.05
Kronik zeminde akut böbrek hasarı	41 (%30.4)	5 (%14.3)	
Nefrotik sendrom	4 (%3)	0 (%0)	
Vaskülit	1 (%0.7)	0 (%0)	

İlaç ilişkili sorun saptanan hastaların kullandığı ilaç sayısının medyan değeri 10 (ÇAA: 7-12), saptanmayan hastaların ise 6 (ÇAA: 5-7) olarak bulunmuştur (p<0.05).

Çalışmada hastaların 5 veya daha fazla ilacı eş zamanlı kullanıyor olmaları polifarmasi olarak nitelendirilmiştir. İlaç ilişkili sorun saptanan hastaların %94.8'inde (n: 128), saptanmayan hastaların ise %77'sinde (n: 27) polifarmasi gözlenmiştir (p<0.05).

Hastaların kullandığı ilaçların dağılımına bakıldığında hem ilaç ilişkili sorun saptanan grupta hem de saptanmayan grupta en sık kullanılan ilaç grubunun proton pompası inhibitörleri olduğu gözlenmiştir. İlaç ilişkili sorun saptananlarda proton pompası inhibitörü kullanım oranı %77.8 iken, bu oran ilaç ilişkili sorun saptanmayanlarda %80 olarak karşımıza çıkmaktadır. En sık kullanılan ikinci ilaç grubu ilaç ilişkili sorun saptanan ve saptanmayan hastalarda farklılık göstermiştir. İlaç ilişkili sorun saptananlarda en sık kullanılan ikinci ilaç grubu olarak antibakteriyel ilaçlar, ilaç ilişkili sorun saptanmayanlarda ise antihipertansif ilaçlar bulunmuştur.

Çalışma kapsamında fosfat bağlayıcılar, eritropoetinler ve sekonder hiperparatirodizm tedavisinde kullanılan ilaçlar gibi renal işlevleri destekleyici müstahzarlar "renal destek ilaçları" olarak değerlendirilmiştir. İlaç ilişkili sorun saptanan ve saptanmayan hasta gruplarında kullanılan ilaçların dağılımı Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların kullandığı ilaçların dağılımı

Kullanılan ilaç	**İlaç ilişkili sorun saptanan n (%)**	**İlaç ilişkili sorun saptanmayan n (%)**	***p* değeri**
Antibakteriyel ilaçlar	99 (%73.3)	17 (%48.6)	**0.009***
Antidiyabetik ilaçlar	27 (%20)	3 (%8.6)	0.118
Antihipertansif ilaçlar	95 (%70.4)	22 (%62.9)	0.515
Antikoagülanlar	49 (%36.3)	4 (%11.4)	**0.009***
Kortikosteroidler	38 (%28.1)	3 (%8.6)	**0.028***
Proton pompası inhibitörleri	105 (%77.8)	28 (%80)	0.957
Renal destek ilaçları	95 (%70.4)	19 (%54.3)	0.109
Vitaminler	38 (%28.1)	8 (%22.9)	0.679

* $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde en yüksek sayıda ilaç kullanan hastaların 10 medyan değeri ile kronik zeminde akut böbrek hasarı nedenli yatan hastalar olduğu kaydedilmiştir. Nefrotik sendrom hastalarındaki medyan değer 8.5 iken, kronik böbrek hastalığı nedeniyle yatanlarda bu değer 8 olarak gözlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastaneye yatış nedenlerine göre ilaç sayısı dağılımı Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaneye yatış nedenlerine göre ilaç sayısı dağılımı

Hastaneye yatış nedeni	**İlaç sayısı n (ÇAA)**	**İlaç sayısı min-max**
Akut böbrek hasarı	6.5 (4.5-9.25)	3-15
Hiponatremi	7 (4-11)	3-12
Kronik böbrek hastalığı	8 (6-11.25)	3-21
Kronik zeminde akut böbrek hasarı	10 (8-13)	2-20
Nefrotik sendrom	8.5 (4.25-10.5)	3-11
Vaskülit	5 (5-5)	5-5

Çalışmamıza katılan hastaların GFH'leri CKD-EPI formülü kullanılarak değerlendirilmiştir. İlaç ilişkili sorun saptanan hasta grubunda GFH medyan değeri 13

(ÇAA: 9-38), saptanmayan grupta ise 11 (ÇAA: 8-45) olarak bulunmuştur (p>0.05). İlaç ilişkili sorun saptanan hastaların %52.6'sının, saptanmayanların ise %54.2'sinin GFH'lerinin 0-14 aralığında olduğu gözlenmiştir. İlaç ilişkili sorun saptanan hastaların yalnızca %7.4'ünün, saptanmayan hastaların ise %11.4'ünün GFH'lerinin 90'dan büyük olduğu görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastaların GFH'lerinin dağılımı Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların glomerüler filtrasyon hızlarının dağılımı

GFH Aralığı (ml/dk)	**İlaç ilişkili sorun saptanan n (%)**	**İlaç ilişkili sorun saptanmayan n (%)**	***p* değeri**
0-14	71 (%52.6)	19 (%54 .2)	
15-29	20 (%14.8)	4 (%11.4)	
30-59	26 (%19.2)	6 (%17.1)	>0.05
60-89	8 (%5.9)	2 (%5.71)	
>90	10 (%7.4)	4 (%11.4)	

Çalışmaya dahil edilen 170 hastadan 135'inde toplam 383 ilaç ilişkili sorun saptanmıştır. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde (n=170) hasta başına düşen ilaç ilişkili sorun sayısı 2.25, medyan değeri ise 2 (ÇAA:1-3) olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı birlikte değerlendirildiğinde 170 hastadan 135'inde (%79.4) en az 1 ilaç ilişkili sorun saptanmıştır.

İlaç ilişkili sorun saptanan grupta; saptanmayan gruba göre yatış süresinin daha uzun, ilaç sayısının ise daha fazla olduğu bulunmuştur (p<0.05). Aynı şekilde polifarmasi, eşlik eden hastalık varlığı ve renal transplantasyon varlığı ilaç ilişkili sorun saptanan grupta daha sık gözlenmektedir (p<0.05). İlaç ilişkili sorun saptanan ve saptanmayan hastalar çeşitli demografik ve klinik özelliklerine göre değerlendirilmiş ve bu dağılımlar Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. İlaç ilişkili sorun saptanan ve saptanmayan hastaların demografik ve klinik verilere göre dağılımı

	İlaç ilişkili sorun saptanan n (ÇAA)	**İlaç ilişkili sorun saptanmayan n (ÇAA)**	***p* değeri**
GFH	13 (9-38)	11 (8-45)	0.494
İlaç sayısı	10 (7-12)	6 (5-7)	**<0.001***
Yaş	55 (36-68)	56 (45-68)	0.767
Yatış süresi	13 (9-20)	10 (6-14)	**0.004***
	İlaç ilişkili sorun saptanan n (%)	**İlaç ilişkili sorun saptanmayan n (%)**	
Cinsiyet	75 (55.6)	17 (48.6) erkek	0.583
Diyaliz varlığı	63 (46.7)	19 (54.3)	0.539
Eşlik eden hastalık varlığı	119 (88.1)	24 (68.6)	**0.010***
Polifarmasi	128 (94.8)	27 (77.1)	**0.003***
Renal transplantasyon varlığı	25 (18.5)	1 (2.9)	**0.042***

p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

İlaç ilişkili sorun saptanan ve saptanmayan hastaların hastanede kullanmış olduğu ilaçlar gözden geçirilmiş, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri Lexicomp© bilgi sistemiyle değerlendirilerek etkileşim düzeylerine göre sınıflandırılmıştır. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin etkileşim düzeylerine göre dağılımı Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin etkileşim düzeylerine göre dağılımı

Etkileşim düzeyi	**İlaç ilişkili sorun saptanan n (%)**	**İlaç ilişkili sorun saptanmayan n (%)**
A	9 (1.0)	0 (0)
B	131 (14.9)	12 (19.7)
C	592 (67.0)	40 (65.6)
D	129 (14.6)	8 (13.1)
X	8 (2.5)	1 (1.6)

Çalışma kapsamında saptanan 383 ilaç ilişkili sorunun tamamına yönelik servis hekimine ve hemşiresine öneriler yapılmıştır. Yapılan bu önerilerin 338'inin (%88.25) kabul edildiği, 45'inin ise (%11.75) kabul edilmediği saptanmıştır.

Çalışmamızda saptanan ilaç ilişkili sorunlar ve bunlara yönelik çözüm önerileri PCNE'ye göre sınıflandırılmıştır. Toplam 383 ilaç ilişkili sorundan tedavinin etkililiği (S1), tedavi güvenliliği (S2) ve diğer (S3) alt başlıklarına dahil edilen sorun sayıları sırasıyla 69, 37 ve 277 olarak saptanmıştır. İlaç ilişkili sorunların türlerine göre dağılımı Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. İlaç ilişkili sorunların türlerine göre dağılımı

İlaç İlişkili Sorun Türleri	**n (%)**
S1. Tedavinin etkililiği	69 (18.0)
S1.1. İlaç tedavisi etkili olmamış	1 (0.2)
S1.2. İlaç tedavisinin etkisi istenilen düzeyde değil	26 (6.8)
S1.3. Tedavi edilmemiş belirtiler veya endikasyon mevcut	42 (11)
S2. Tedavi güvenliliği	37 (9.7)
S3. Diğer	277 (72.3)
S3.1. Tedavinin maliyet-etkililiği ile ilgili bir sorun	5 (1.3)
S3.2. Gereksiz ilaç-tedavisi	82 (21.4)
S3.3. Net olmayan sorun/şikâyet	190 (49.6)

İlaç ilişkili sorunların nedenlerine göre dağılımı incelendiğinde ilaç seçimi (N1) ile ilgili nedenlerin %40.48 ile en sık görülen neden olduğu, bunu %34.8 ile doz seçiminin (N3) takip ettiği görülmüştür. İlaç ilişkili sorunların nedenlerine göre dağılımı Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. İlaç ilişkili sorunların nedenlerine göre dağılımı

İlaç ilişkili sorun nedenleri	**n (%)**
N1 İlaç seçimi	**200 (%40.48)**
N1.1. Kılavuzlara/formülere göre uygun olmayan ilaç	19 (%3.85)
N1.2. Uygun olmayan ilaç (diğer bir yönden kontrendike)	45 (%9.11)

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

İlaç ilişkili sorun nedenleri	**n (%)**
N1.3. İlaç için endikasyon yok	63 (%12.75)
N1.4. İlaçların diğer ilaçlarla veya bitkisel vb gıda takviyeleri ile uygun olmayan kombinasyonu	6 (%1.21)
N1.5. Terapötik grup veya etkin maddenin uygun olmayan tekrarı	13 (%2.63)
N1.6. Mevcut bir endikasyon için ilaç tedavisi verilmemekte	45 (%9.11)
N1.7. Endikasyon için çok fazla sayıda ilaç reçete edilmiş	9 (%1.82)
N2 Dozaj formu	**12 (%2.43)**
N2.1. (Bu hasta için) uygun olmayan dozaj şekli	12 (%2.43)
N3 Doz Seçimi	**172 (%34.80)**
N3.1. İlaç dozu çok düşük	30 (%6.07)
N3.2. İlaç dozu çok yüksek	80 (%16.19)
N3.3. Doz rejimi yeterli sıklıkta değil	17 (3.44)
N3.4. Doz rejimi çok sık	42 (%8.50)
N3.5. Dozun zamanlaması ile ilgili talimatlar açık değil, yanlış veya eksik	3 (%0.60)
N4 Tedavi süresi	**20 (%4.05)**
N4.2. Tedavi süresi çok uzun	20 (%4.05)
N5 Dağıtım	**3 (%0.60)**
N5.1. Reçetede yazılmış olan ilaç temin edilemiyor	2 (%0.40)
N5.4. Yanlış ilaç veya potens dağıtılmış (verilmiş)	1 (%0.20)
N6 İlaç kullanım süreci	**11 (%2.22)**
N6.1. Uygulama ve/veya doz aralıklarının zamanlaması uygun değil	6 (%1.21)
N6.3. İlaç gerektiğinden fazla uygulanıyor	2 (%0.40)
N6.5. Yanlış ilaç uygulanıyor	2 (%0.40)
N6.6. İlaç yanlış yoldan uygulanıyor	1 (%0.20)
N7 Hastayla ilgili	**44 (%8.90)**
N7.1. Hasta reçetede yazılmış olandan daha az ilaç kullanıyor/alıyor veya ilacını hiç kullanmıyor	4 (%0.81)
N7.2. Hasta reçetede yazılmış olandan daha fazla ilaç kullanıyor/alıyor	25 (%5.06)

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

İlaç ilişkili sorun nedenleri	**n (%)**
N7.3. Hasta ilacı suiistimal ediyor (düzenlenmemiş aşırı kullanım)	1 (%0.20)
N7.4. Hasta ilaçla etkileşen besin alıyor	1 (%0.20)
N7.5. Hasta gereksiz ilaç kullanıyor	5 (%1.01)
N7.6. Hasta ilacı uygun olmayan koşullarda saklıyor	1 (%0.20)
N7.7. Hasta ilacı yanlış şekilde kullanmakta	2 (%0.40)
N7.8. Uygun olmayan zamanlama veya doz aralıkları	5 (%1.01)
N8 Hasta nakli ile ilgili	**30 (%6.07)**
N8.1. Hasta nakli sırasında ilaç uzlaşısı yapılmamış	22 (%4.45)
N8.3. Taburculuk/nakil durumlarında ilaçla ilgili ne yapılacağına dair bilgi eksik veya yok	7 (%1.41)
N8.5. Hasta hastaneden veya klinikten taburcu olurken gerekli ilaç verilmemiş	1 (%0.2)
N9 Diğer	**2 (%0.40)**
N9.2. Diğer neden; belirtin	2 (%0.40)

İlaç ilişkili sorunlara yönelik yapılan girişim önerileri sınıflandırıldığında, bu önerilerin %47.92 ile en sık "reçeteyi yazan hekim düzeyinde" (G1) başlığı altında toplandığı gözlenmiştir. İlaç ilişkili sorunlara yönelik yapılan çözüm önerilerinin dağılımı Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10. İlaç ilişkili sorunlara yönelik yapılan çözüm önerilerinin dağılımı

Girişim Önerileri	**n (%)**
G1 Reçeteyi yazan hekim düzeyinde	**335 (%47.92)**
G1.3. Reçeteyi yazan hekime girişim teklif edildi	329 (%47.07)
G1.4. Girişim reçeteyi yazan hekimle birlikte tartışıldı	6 (%0.85)
G2 Hasta düzeyinde	**52 (%7.44)**
G2.1. Hasta (ilaç) danışmanlığı yapıldı	50 (%7.15)
G2.4. Aile üyesi/hasta bakımından sorumlu kişiyle konuşuldu	2 (%0.29)

Tablo 4.10. İlaç ilişkili sorunlara yönelik yapılan çözüm önerilerinin dağılımı (devam)

Girişim Önerileri	**n (%)**
G3 İlaç düzeyinde	**303 (%43.35)**
G3.1. İlaç …. olarak değiştirildi	16 (%2.29)
G3.2. Doz …. olarak değiştirildi	95 (%13.59)
G3.3. Formülasyon …. olarak değiştirildi	7 (%1.00)
G3.4. Kullanma talimatı …. olarak değiştirildi	9 (%1.29)
G3.5. İlaç kullanımına ara verildi veya ilaç kesildi	134 (%19.17)
G3.6. Yeni ilaca başlandı	42 (%6.01)
G4 Diğer girişim veya aktivite	**9 (%1.29)**
G4.1. Diğer girişim	9 (%1.29)

Yapılan önerilerin kabul durumları gözden geçirildiğinde kabul gören önerilerin (K1) sayısı 338 (%88.25) olarak, kabul görmeyen önerilerin (K2) sayısı ise 45 (%11.75) olarak bulunmuştur. Çözüm önerilerinin kabul durumlarının dağılımı Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Çözüm önerilerinin kabul durumlarının dağılımı

Girişim Kabul Durumları	**n (%)**
K1 Girişim kabul edildi	**338 (%88.25)**
K1.1. Girişim kabul edildi ve tamamen uygulandı	330 (%86.16)
K1.2. Girişim kabul edildi, kısmen uygulandı	6 (%1.57)
K1.3. Girişim kabul edildi fakat uygulanmadı	2 (%0.52)
K2 Girişim kabul edilmedi	**45 (%11.75)**
K2.1. Girişim kabul edilmedi, uygulanması mümkün değil	1 (%0.26)
K2.2. Girişim kabul edilmedi, mutabakata varılamadı	44 (%11.49)

İlaç ilişkili sorunlara yönelik yapılan çözüm önerilerinin neticesinde sorunun çözümlenme durumları değerlendirildiğinde "problemin durumu bilinmiyor'' (Ç0), "sorun tamamen çözümlendi'' (Ç1), "sorun kısmen çözümlendi'' (Ç2) ve "sorun çözümlenmedi'' (Ç3) başlıkları altında sırasıyla 2 (%0.52), 326 (%85.12), 7 (%1.83), 48

(%12.53) durum görülmüştür. İlaç ilişkili sorunların çözümlenme durumlarının dağılımı Tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.12. İlaç ilişkili sorunların çözümlenme durumlarının dağılımı

İlaç ilişkili sorun çözülme durumu	**n (%)**
Ç0 Problemin durumu bilinmiyor	**2 (%0.52)**
Ç1 Sorun tamamen çözümlendi	**326 (%85.12)**
Ç2 Sorun kısmen çözümlendi	**7 (%1.83)**
Ç3 Sorun çözümlenmedi	**48 (%12.53)**
Ç3.1. Hasta yeterince iş birliği yapmadı	2 (%0.52)
Ç3.4. Sorunu çözümlemeye olanak veya gerek yoktu	46 (%12.01)

Çalışma nefroloji servisinde gerçekleştirildiğinden renal fonksiyon bozukluğu nedeniyle yapılan uygun doz önerileri de ayrıca değerlendirilmiştir. Renal doz ayarı ile ilgili 69 ilaç ilişkili sorun saptandığı ve bunlara yönelik doz önerisinde bulunulduğu tespit edilmiştir. Renal doz ayarı nedeniyle yapılan önerilerin 55'i (%79.7) kabul edilmiş, 14'ü (%20.3) ise reddedilmiştir. Renal doz ayarı nedeniyle öneride bulunulan ilaçların büyük kısmını %59.42 ile antibakteriyeller ve %21.73 ile antikoagülanlar oluşturmaktadır. Reddedilen 14 renal doz ayarı önerisinin 9'unun (%64.28) antikoagülan grubu ilaçlara yönelik yapıldığı saptanmıştır.

Çalışmamıza katılan bütün hastalar birlikte değerlendirildiğinde ilaç sayısı ve yatış süresi ile toplam ilaç ilişkili sorun sayısı arasında korelasyon gözlenmiştir. Gözlenen bu korelasyonlar istatistiksel olarak orta düzeyde korelasyon olarak değerlendirilmiştir (p<0.05, r: 0.635, r: 0.334).

Hastanın böbrek fonksiyonunu gösteren GFH ile ilaç ilişkili sorun türü ve nedeni kapsamındaki alt başlıklar ve toplam ilaç ilişkili sorun sayısı arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Yaş ile ilaç ilişkili sorun türü ve nedeni kapsamındaki alt başlıklar arasında sadece tedavinin etkililiği (S1) alt başlığıyla negatif zayıf korelasyon gözlenmiştir (p<0.05, r: -0.179). Hastaların genel özellikleri ile ilaç ilişkili sorunlar arasındaki korelasyonlar tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Hastaların genel özellikleri ile ilaç ilişkili sorunlar arasındaki korelasyonlar

Özellik		S1	S3	N1	N3	N4	N7	N8	toplam İLİS
İlaç sayısı									
	r	AD	0.435	0.216	0.285	AD	AD	AD	0.635
	p		<0.001	0.012	0.001				<0.001
Yaş									
	r	-0.179	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
	p	0.038							
Yatış süresi									
	r	AD	0.251	AD	AD	0.206	AD	-0.183	0.334
	p		0.003			0.016		0.033	<0.001

p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir AD: Anlamlı değil İLİS :İlaç ilişkili sorun

Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde yatış süresi ile ilaç sayısı arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon gözlenmiştir (p<0.05, r: 0.292). GFH ile yatış süresi arasında ise negatif yönde zayıf bir korelasyon gözlenmiştir (p<0.05, r: -0.235). Hastaların genel özellikleri arasındaki korelasyonlar tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Hastaların genel özellikleri arasındaki korelasyonlar

		İlaç sayısı	Yatış Süresi
GFH			
	r	AD	-0.235
	p		0.002
İlaç sayısı			
	r	AD	0.292
	p		<0.001
Yaş			
	r	AD	AD
	p		
Yatış süresi			
	r	0.292	AD
	p	<0.001	

p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir AD: Anlamlı değil

Hastada ilaç ilişkili sorun görülme riskini artıran faktörler incelendiğinde polifarmasi varlığının bu riski 5.4 kat (Odds oranı: 5.405, CI: 1.811-16.129), eşlik eden hastalık varlığının 3.4 kat (Odds oranı: 3.412, CI: 1.408-8.264) ve renal transplantasyon varlığının 7,7 kat (Odds oranı: 7.751, CI: 1.009-58.823) artırdığı gösterilmiştir. Hastaların kullandıkları ilaç grubu değerlendirildiğinde kortikosteroid (Odds oranı: 4.184; CI: 1.207-14.492), antibakteriyel (Odds oranı: 2.912; CI: 1.355-6.256) ve antikoagülan (Odds oranı: 4.424; CI: 1.470-13.333) kullanımının ilaç ilişkili sorun görülme riskini artırdığı gösterilmiştir. İlaç ilişkili sorun görülme riskini etkileyen faktörler Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. İlaç ilişkili sorun görülme riskini etkileyen faktörler

	Odds oranı (Güven Aralığı)	***p* değeri**
Cinsiyet	1.322 (0.628-2.785)	0.461
Polifarmasi	5.405 (1.811-16.129)	**0.003***
Eşlik eden hastalık varlığı	3.412 (1.408-8.264)	**0.007***
Diyaliz varlığı	0.736 (0.349-1.552)	0.422
Renal transplantasyon varlığı	7.751 (1.009-58.823)	**0.049***
Akut böbrek hasarı nedeni ile yatış	0.355 (0.126-0.996)	**0.049***
Kronik böbrek hastalığı nedeni ile yatış	0.909 (0.429-1.926)	0.805
Kronik zeminde akut böbrek hasarı nedeni ile yatış	2.617 (0.948-7.224)	0.063
Antibakteriyel kullanımı	2.912 (1.355-6.256)	**0.006***
Antikoagülan kullanımı	4.424 (1.470-13.333)	**0.008***
Kortikosteroid kullanımı	4.184 (1.207-14.492)	**0.024***

* $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

En sık karşılaşılan hastaneye yatış nedenleriyle yaş, yatış süresi, ilaç sayısı gibi demografik ve klinik özellikler karşılaştırılmıştır. Yaş ve yatış süresi açısından yatış nedenleri arasında fark gözlenmezken, ilaç sayısı bakımından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. Hastanın kullandığı ilaç sayısının

medyan değeri; kronik zeminde akut böbrek hasarı nedeniyle yatanlarda 10 (ÇAA: 8-13), kronik böbrek hastalığı olanlarda 8 (ÇAA: 6-11.25), akut böbrek hasarı olan hastalarda ise 6.5 (ÇAA: 4.75-9.25) olarak bulunmuştur. En sık rastlanan hastaneye yatış nedenlerinin karşılaştırılması tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. En sık rastlanan hastaneye yatış nedenlerinin karşılaştırılması

	Akut böbrek hasarı n (ÇAA)	**Kronik böbrek hastalığı n (ÇAA)**	**Kronik zeminde akut böbrek hasarı n (ÇAA)**	***p* değeri**
GFH doz hatası	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.395
İlaç sayısı	6.5 (4.75-9.25)	8 (6-11.25)	10 (8-13)	**0.002***
Yaş	60 (51.25-71.50)	55 (39.50-66)	53 (33-70.25)	0.299
Yatış süresi	11 (6-14.25)	14 (8.75-20.25)	12 (9-17.75)	0.096
S1 Toplam	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	**0.048***
S2 Toplam	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-1)	0.325
S3 Toplam	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.888
N1 Toplam	1 (0-2)	1 (1-2)	1 (0-2)	0.248
N3 Toplam	1 (0-3)	1 (0-2)	2 (0-3)	0.086
N4 Toplam	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.757
N7 Toplam	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.736
G1 Toplam	2 (1-3)	2 (1-3)	3 (2-3)	0.232
G2 Toplam	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.249
G3 Toplam	1 (1-3)	2 (1-3)	2 (1.5-3)	0.334
G4 Toplam	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.858
K1 Toplam	2 (1-3)	2 (1-3.25)	3 (2-3)	0.259
K2 Toplam	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.489

* $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmada yer alan renal transplantasyon yapılmış ve yapılmamış hastalarda yaş, yatış süresi, ilaç sayısı gibi özellikler karşılaştırılmıştır. Yatış süresi açısından gruplar arasında fark gözlenmezken, yaş ve ilaç sayısı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$). Hasta yaşının medyan değeri, renal

transplantasyon yapılmış grupta 40.5 (ÇAA: 32.25-55.75) iken, yapılmamış grupta 57 (ÇAA: 45-70) olarak bulunmuştur. Hastanın kullandığı ilaç sayısının medyan değerinin, renal transplantasyon yapılmış grupta 12 (ÇAA: 10-14.25), diğer grupta ise 8 (ÇAA: 6-10) olduğu saptanmıştır. İlaç ilişkili sorun türlerine baktığımızda ise tedavi etkililiği (S1) ve tedavi güvenliği (S2) alt başlıklarında bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p<0.05). Renal transplantasyon varlığına göre hasta özelliklerinin karşılaştırılması tablo 4.17'de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Renal transplantasyon varlığına göre hasta özelliklerinin karşılaştırılması

	Renal transplantasyon yapılmış n (ÇAA)	**Renal transplantasyon yapılmamış n (ÇAA)**	***p* değeri**
GFH doz hatası	0 (0-1)	0 (0-1)	0.541
İlaç sayısı	12 (10-14.25)	8 (6-10)	**<0.001***
Yaş	40.5 (32.25-55.75)	57 (45-70)	**0.005***
Yatış süresi	13 (11-20.25)	12.5 (8-18)	0.205
S1 Toplam	1 (0-1)	0 (0-1)	**0.013***
S2 Toplam	0 (0-1)	0 (0-0)	**0.034***
S3 Toplam	2 (1-3)	2 (1-3)	0.418
S Toplam	3 (2-4)	3 (2-4)	0.405
N1 Toplam	1 (0-2)	1 (1-2)	0.153
N3 Toplam	2 (0-3)	1 (0-2)	0.074
N4 Toplam	0 (0-0)	0 (0-0)	0.603
N7 Toplam	0 (0-1)	0 (0-1)	0.875
G1 Toplam	2 (2-3.5)	2 (2-3)	0.444
G2 Toplam	0 (0-1)	0 (0-1)	0.745
G3 Toplam	2 (1-3)	2 (1-3)	0.743
G4 Toplam	0 (0-0)	0 (0-0)	0.768
K1 Toplam	3 (1-3.5)	2 (1-3)	0.635
K2 Toplam	0 (0-1)	0 (0-1)	0.119

* p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmadaki hastalardan diyaliz tedavisi gören ve görmeyenler arasında yaş, yatış süresi, ilaç sayısı gibi özellikler karşılaştırılmıştır. Yaş ve ilaç sayısı bakımından iki grup arasında fark gözlenmezken, yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p<0.05). Hastaların yatış süresinin medyan değeri, diyaliz tedavisi gören grupta 14 (ÇAA: 8.75-21) iken diğer grupta 11 (ÇAA: 7-15) olarak bulunmuştur. Diyaliz tedavisi varlığına göre hasta özelliklerinin karşılaştırılması tablo 4.18'te gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Diyaliz tedavisi varlığına göre hasta özelliklerinin karşılaştırılması

	Diyaliz tedavisi gören n (ÇAA)	**Diyaliz tedavisi görmeyen n (ÇAA)**	***p* değeri**
Yaş	55 (39.5-65.25)	56 (35.25-70)	0.438
Yatış süresi	14 (8.75-21)	11 (7-15)	**0.017***
İlaç sayısı	8 (6-11.25)	9 (6-11)	0.475
GFH doz hatası	0 (0-1)	0 (0-1)	0.572
S1 Toplam	0 (0-1)	0 (0-0)	0.554
S2 Toplam	0 (0-0)	0 (0-0)	0.523
S3 Toplam	2 (1-3)	2 (1-3)	0.337
S Toplam	3 (2-4)	3 (2-4)	0.621
N1 Toplam	1 (1-2)	1 (0-2)	0.082
N3 Toplam	1 (0-2)	1 (0-2)	0.075
N4 Toplam	0 (0-0)	0 (0-0)	0.097
N7 Toplam	0 (0-1)	0 (0-0.75)	0.575
G1 Toplam	2 (1-3)	2 (2-3)	0.254
G2 Toplam	0 (0-1)	0 (0-1)	0.996
G3 Toplam	2 (1-3)	2 (1-3)	0.917
G4 Toplam	0 (0-0)	0 (0-0)	0.581
K1 Toplam	2 (1-3)	2 (1-3)	0.847
K2 Toplam	0 (0-0)	0 (0-1)	0.068

* p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA

İlaç ilişkili sorunlar gelişmiş ülkelerde önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisi olarak görülmektedir. Ayrıca ilaç ilişkili sorun kaynaklı mali kayıplar da ülkelerin sağlık sistemlerine ciddi zararlar vermektedir.

Kronik böbrek hastalığı başta olmak üzere renal hastalıklarda, genellikle bir veya birden fazla eşlik eden hastalık göze çarpmaktadır. Bu durum kullanılan ilaç sayısını artırmakla birlikte ilaç ilişkili sorun görülme olasılığını da artırmaktadır (5). Ayrıca renal fonksiyon bozukluğu ilaç ilişkili sorun görülmesi açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (82). Tüm bu durumlar nefroloji servisinde yatan hastaları ilaç ilişkili sorunlara açık hale getirmektedir.

Bu çalışmayla nefroloji servisinde yatan hastalara klinik eczacılık hizmetlerinin sunulması, tespit edilen ilaç ilişkili sorunlarla çözüm önerilerinin sınıflandırılması ve klinik eczacının katkısının ortaya konması amaçlanmaktadır.

Çalışmaya katılan tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde yaşlarının medyan değeri 55.5 (ÇAA: 37.75-68) olarak hesaplanmıştır. Belaiche ve arkadaşlarının 6 aylık süre boyunca kronik böbrek hastalarındaki ilaç ilişkili sorunları değerlendirdiği prospektif bir çalışmada hastaların yaşlarının medyan değeri 70 olarak bulunmuştur (83). Bu yaş farkının çalışmamızda nefroloji servisinde yer alan tüm hastaların değerlendirilmesi, literatürde ise genel olarak kronik böbrek hastalarının değerlendirildiği çalışmaların bulunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %54.12'sini erkekler oluşturmaktadır. Castelino ve arkadaşlarının nefroloji servisinde yatan veya diyaliz tedavisi alan hastalarda ilaç ilişkili sorunları değerlendirdiği bir çalışmada erkeklerin, tüm hastaların %67.8'ini oluşturduğu bildirilmektedir (5). Bu bağlamda literatürdeki bulgularla çalışmamızdaki bulguların paralel olduğu ve renal hastalıkların erkeklerde daha sık görüldüğü düşünülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %55.3'ünün kronik böbrek hastalığı nedeniyle yattığı görülmektedir. Hem ilaç ilişkili sorun saptanan hem de saptanmayan grupta kronik böbrek hastalığının hastaneye yatışın en sık nedeni olduğu ortaya konmaktadır. Literatüre bakıldığında buna benzer olarak nefroloji servisine veya

polikliniğine kabul edilen hastalar arasında en yüksek yüzdeyi kronik böbrek hastalarının oluşturduğu bildirilmektedir (45, 46).

Çalışmamızda bir hastanın 5 veya daha fazla sayıda ilaç kullanması polifarmasi olarak değerlendirilmiştir ve buna göre hastaların %91.2'sinde polifarmasi varlığı saptanmıştır. Abunahlah ve arkadaşlarının dahiliye servisinde yatan hastalarla yürüttükleri bir çalışmada polifarmasi görülme oranının %64 olduğu bildirilmektedir (82). Huri ve arkadaşlarının tip-2 diyabeti ve hipertansiyonu bulunan hastalarda ilaç ilişkili sorunları değerlendirdiği çalışmada ise bu oran %76.5 olarak tespit edilmiştir (84). Schmidt ve arkadaşlarının 5217 kronik böbrek hastasında polifarmasi durumunu değerlendirdikleri bir çalışmada, kronik böbrek hastalığının evresi arttıkça polifarmasi oranının arttığı ancak hastaların ortalama %80'inde polifarmasi gözlendiği bildirilmektedir (85). Sommer ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalığı bulunan 200 geriatrik hastayı değerlendirdiği çalışmada da polifarmasi varlığının %97 oranında olduğu görülmektedir (86). Literatürde kronik böbrek hastalarının dahil edildiği çalışmalarda sonuçlarımıza benzer polifarmasi oranlarına ulaşıldığı, diğer kronik hastaların daha ağırlıklı yer aldığı çalışmalarda ise polifarmasi oranının daha düşük kaldığı görülmektedir. Bu duruma kronik böbrek hastalığının tedavisinde kullanılan ilaç sayısının ve hastalarda görülen komorbiditelerin fazlalığının neden olduğu düşünülmektedir.

5.1. İlaç İlişkili Sorunlar

Literatürde kronik böbrek hastalığı dışındaki diğer renal hastalıkların da dahil edildiği ve bu hastalarda ilaç ilişkili sorunların değerlendirildiği çalışmaların sayısının çok az olduğu görülmektedir (5).

Çalışmamıza katılan 170 hastanın ilaç kullanımları değerlendirilmiş ve toplam 383 ilaç ilişkili sorun tespit edilmiştir. Çalışma prospektif olarak tasarlandığından hastalarla birebir görüşme imkânı olmuş; ilaç ilişkili sorunlar, ilaç uzlaşısı gibi hasta nakli ile ilgili sorunlardan hastayla veya ilacın dağıtım süreciyle ilgili sorunlara kadar geniş bir yelpazede tespit edilebilmiştir.

Çalışmamızda hastaların 135'inde (%79.4) en az 1 ilaç ilişkili sorun olduğu gözlenmiştir. Garedow ve arkadaşlarının Etiyopya'da 103 kronik böbrek hastasıyla yürüttüğü prospektif gözlemsel bir çalışmada ilaç ilişkili sorun görülme oranı %78.6 olarak bulunmuştur (87). Belaiche ve arkadaşlarının Fransa'da 67 kronik böbrek hastasını

dahil ettikleri çalışmada ise bu oran %85.1 bulunmuştur (83). Mirkov ve arkadaşlarının Yeni Zelanda'da 64 hemodiyaliz hastasını 6 ay boyunca değerlendirdikleri çalışmada, hastaların %92'sinde ilaç ilişkili sorunlar gözlenmiştir (88). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında ilaç ilişkili sorun görülme oranlarında bazı farklılıklar olduğu, fakat kronik böbrek hastaları ile yürütülen çalışmalarda ilaç ilişkili sorun görülme oranlarının çalışmamızda da olduğu gibi yüksek seyrettiği görülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tümü birlikte değerlendirildiğinde hasta başına 2.25 ilaç ilişkili sorun düşmektedir. Bu bulguya benzer olarak 37 çalışmanın incelendiği sistematik bir derlemede hasta başına ortalama 2.15 ilaç ilişkili sorun düştüğü bildirilmektedir (89).

Çalışmamızda en sık gözlenen ilaç ilişkili sorun türü %72.3 ile "diğer" (S3) başlığı altındaki sorunlar olarak bulunmuş, bunu %18 ile "tedavinin etkililiği" (S1) başlığı izlemiştir. "Tedavi güvenliliği" (S2) başlığı ise %9.7 ile en az görülen sorun türü olmuştur. Roy ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalarında ilaç ilişkili sorunları değerlendirdiği altı aylık prospektif gözlemsel bir çalışmada "tedavi güvenliliği" (S2) başlığının %79.94 ile sorun türleri arasında en yüksek yüzdeye sahip olduğu bildirilmektedir. PCNE v8.02 sınıflandırma sistemini kullanan bu çalışmaya göre "tedavinin etkililiği" (S1) başlığı altındaki sorunlar tüm sorunların %19.48'ini oluşturmakta, "diğer" (S3) alt başlığı %0,58 ile diğer sorun türlerine göre çok düşük seviyede gözlenmektedir (90). Ramadaniati ve arkadaşlarının Endonezya'da 105 kronik böbrek hastasındaki ilaç ilişkili sorunları değerlendirdiği üç aylık prospektif gözlemsel çalışmada "tedavinin etkililiği" (S1) (%47.1) ve "diğer" (S3) (%46.4) başlıkları altındaki sorunların görülme sıklığının birbirine çok yakın olduğu, "tedavi güvenliliği" (S2) (%6.5) başlığı altında yer alan sorunların çok daha düşük sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (91).

Çalışmamızda sorun türlerinin görülme sıklığı sıralaması "diğer" (S3), "tedavinin etkililiği" (S1), ve "tedavi güvenliliği" (S2) şeklinde bulunmuştur. Ramadaniati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu sıralama "tedavinin etkililiği" (S1), "diğer" (S3) ve "tedavi güvenliliği" (S2) şeklindeyken, Roy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada "tedavi güvenliliği" (S2), "tedavinin etkililiği" (S1) ve "diğer" (S3) olarak tespit edilmiştir (90, 91). Literatür incelendiğinde sorun türlerinin dağılımında farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Bu çeşitliliğin farklı ülkelerdeki tedavi protokollerinin, hekim yaklaşımlarının ve hastaların tedavileri hakkındaki bilgi seviyelerinin değişkenliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda “tedavinin etkililiği” (S1) başlığı altında yer alan “ilaç tedavisi etkili olmamış” (S1.1) alt başlığının görülme sıklığı %0.2 olarak bulunmuştur. Kronik böbrek hastalarının dahil edildiği çalışmalar incelendiğinde Roy ve arkadaşlarının bu alt başlığa dahil edilen sorunların görülme sıklığını %2.48 olarak bulduğu görülmektedir (90). Kronik böbrek hastaları dışındaki popülasyonlarda yapılan çalışmalara bakıldığında, Sheleme ve arkadaşlarının diyabetik hastaları dahil ettiği çalışmada “ilaç tedavisi etkili olmamış” (S1.1) sorun türünün görülme sıklığını %3.5 olarak tespit ettiği bildirilmektedir (92). Bu alt başlığa dahil edilen sorunların görülme sıklığının çalışmamızda ve literatürde diğer alt başlıklara oranla çok daha düşük olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda “tedavinin etkililiği” (S1) başlığı altında yer alan “ilaç tedavisinin etkisi istenilen düzeyde değil” (S1.2) alt başlığının görülme sıklığı %6.8 olarak tespit edilmiştir. Ramadaniati ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalarında yaptığı çalışmada bu alt başlıktaki sorun türünün görülme sıklığı %28.7 olarak bulunmuştur (91). Roy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise aynı alt başlıktaki ilaç ilişkili sorun sıklığı %5.39 olarak bulunmuştur (90). Kronik böbrek hastaları dışındaki popülasyonunun dahil edildiği çalışmalara bakıldığında, Sheleme ve arkadaşları diyabetik hastalardaki ilaç ilişkili sorunları değerlendirmiş ve “ilaç tedavisinin etkisi istenilen düzeyde değil” (S1.2) alt başlığını en sık rastlanan (%52.7) sorun türü olarak tespit etmişlerdir (92). Çalışmamızda tespit edilen bu alt başlıktaki sorun türünün görülme sıklığı Roy ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir. Ramadaniati ve arkadaşlarının çalışmasında olası sorunların da bu alt başlığa dahil edilmiş olmasının çalışmamızla arasındaki farkın nedeni olduğu düşünülmektedir. Aynı çalışmada “ilaç tedavisinin etkisi istenilen düzeyde değil” (S1.2) alt başlığındaki mevcut sorunların görülme oranına bakıldığında %7.22 ile çalışmamızın sonuçlarına benzer olduğu görülmektedir. Sheleme ve arkadaşlarının bu alt başlıktaki sorun türünü en yüksek yüzdeyle tespit etmelerinin, diyabetik hasta popülasyonuyla çalışmalarından ve kan glukoz düzeyi ölçümü gibi tedavi etkinliğini kolaylıkla gösteren bir parametre yardımıyla daha fazla sorunu bu alt başlığa dahil etmelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda “ilaç tedavisinin etkisi istenilen düzeyde değil” (S1.2) alt başlığı altında yer alan sorun sayısı toplamda 26 olmakla birlikte bunların 14’ünün (%53.84) renal transplantasyon yapılmış hastalarda görüldüğü tespit edilmiştir. Bu alt başlık altında sınıflandırılan sorunlardan 6’sının immünsupresif tedavi dozunun yetersizliği ile ilgili

olduğu görülmüştür. Bu hastalardaki immünsupresif tedavi izlemi serum ilaç seviyelerinin takibi ile yapılabildiğinden ilaç tedavisinin etkisi daha net bir şekilde gözlenebilmekte ve bu alt başlıktaki sorunların daha fazla görülmesinde etkili olabilmektedir. Renal transplantasyon yapılmış hastalarda, düşük serum immünsupresif ilaç düzeyi hastanın tedavi uyuncu ile de bağlantılı olabilmektedir. Sistematik bir derlemede renal transplantasyon yapılmış hastaların yaklaşık %52-%67'sinin tedavi rejimine uyumsuz davrandıkları gösterilmektedir (93).

Çalışmamızda "tedavinin etkililiği" (S1) başlığı altındaki "tedavi edilmemiş belirtiler veya endikasyon mevcut" (S1.3) alt başlığına dahil edilen sorunların görülme sıklığı %11 olarak bulunmuştur. Çalışmamızın bulgularına benzer olarak Ramadainati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu alt başlıkta incelenen ilaç ilişkili sorunların görülme sıklığının %8.6, Roy ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada ise %11.61 olduğu tespit edilmiştir (90, 91).

Literatürde kronik böbrek hastalarında PCNE sınıflandırma sisteminin dışındaki ilaç ilişkili sorun sınıflandırma sistemlerinin kullanıldığı çalışmalar incelendiğinde "tedavi edilmemiş endikasyon'' başlığı altında toplanan sorun türü en sık gözlenen sorun türleri arasında olmakla birlikte, görülme sıklığı değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda bu sorun türü tüm sorunların %11'ini oluşturmaktayken, literatür incelendiğinde "tedavi edilmemiş endikasyon'' başlığı altında yer alan sorunların tüm sorunların %15-30'unu oluşturduğu gözlenmektedir (42, 83, 94, 95).

Çalışmamızda "tedavinin etkililiği" (S1) başlığı altındaki "tedavi edilmemiş belirtiler veya endikasyon mevcut" (S1.3) alt başlığına dahil edilen ilaç ilişkili sorunların en büyük çoğunluğunu tedavi edilmemiş sekonder hiperparatiroidizm ve hiperfosfatemi endikasyonları oluşturmaktadır. Bu endikasyonları tedavi edilmemiş anemi izlemektedir. Çalışmamız kapsamında sekonder hiperparatiroidizmi olan bir kronik böbrek hastasının serum kalsiyum-fosfor değerleri normalleştikten sonra kalsitriol endikasyonu olduğu halde ilaç isteminde yer almadığı görülerek hastaya kalsitriol başlanması tarafımızca önerilmiş ve bu öneri kabul edilmiştir. Çalışmamızdaki bulgulara benzer olarak klinik eczacılar tarafından yürütülen, ilaç ilişkili sorunlar ile ilaç sınıflarının ilişkilendirildiği çalışmalarda da en sık sorun görülen ilaç sınıflarının renal kemik hastalıkları ve anemi tedavisi için kullanılan ilaçlar olduğu gösterilmektedir (42, 96). Bir çalışmada, klinik eczacı ve diyetisyenin çözüm önerilerinin sonucunda oluşturulan fosfat yönetim protokolünün uygulanması, hemodiyaliz hastalarında önemli ölçüde daha iyi serum fosfor

seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (97). Kronik böbrek hastalarında yapılan bir çalışmada klinik eczacıların anemi yönetiminde yer almasının maliyet-etkili olduğu bildirilmektedir (98).

Renal transplantasyon yapılmış hastalarda "tedavinin etkililiği" (S1) başlığı altında yer alan "tedavi edilmemiş belirtiler veya endikasyon mevcut" (S1.3) alt başlığına dahil edilen 9 sorun (%11,39) gözlenmiştir. Bu sorunların hastada endikasyonu bulunmasına rağmen; antibakteriyel, antiviral ve antikoagülan profilaksinin verilmemesi olduğu tespit edilmiştir. Literatüre baktığımızda renal transplantasyon yapılmış hastalardaki ilaç ilişkili sorunların değerlendirildiği bir çalışmada sorunların %80'inden fazlasını tedavi edilmemiş endikasyonlar, doz aşımı, subterapötik ilaç dozu veya endikasyonsuz ilaç kullanımının oluşturduğu; en sık görülen sorun türünün ise "tedavi edilmemiş endikasyon'' olduğu bildirilmektedir (75). Wang ve arkadaşlarının renal transplantasyon kliniğinde yürüttükleri 37 hastanın katıldığı çalışmada klinik eczacılar tarafından ilaç ilişkili sorunların yönetimine ilişkin 55 çözüm önerisi yapıldığı ve çalışmamızın bulgularına benzer olarak bu çözüm önerilerinin %9.1'inin tedavi edilmemiş endikasyon başlığı altında toplandığı görülmektedir (41).

Çalışmamızda "tedavi güvenliliği" (S2) başlığı altında sınıflandırılan sorunların görülme sıklığı %9.66 olarak tespit edilmiştir. Kronik böbrek hastalarındaki ilaç ilişkili sorunların değerlendirildiği farklı çalışmalarda da buna benzer şekilde tedavi güvenliliği kapsamındaki advers ilaç reaksiyonlarının genel olarak ilk sıralarda yer almadığı görülmektedir (42, 94, 95). Çalışmamızda kalsiyum içeren fosfat bağlayıcı müstahzarların kullanımı sırasında gelişen hiperkalsemi; kalsitriol kullanımı sırasında gelişen hiperfosfatemi, hiperkalsemi ve parathormon seviyelerinin aşırı baskılanması sonucunda adinamik kemik hastalığı riskindeki artış bu başlık altında değerlendirilen sorunların önemli kısmını oluşturmaktadır. Bu etkilerin gözlenmesini önlemek için ilaçların kullanımına ara vermek gerekebilmektedir. Literatürde adinamik kemik hastalığı görülme sıklığının giderek arttığı ve bu artışın sebebi olarak kalsitriol ile fosfat bağlayıcıların kombinasyonunun giderek yaygınlaşmasının gösterildiği bildirilmektedir. Ayrıca kalsiyum ve fosfor düzeylerinin eş zamanlı yüksekliği bu hasta grubunda yumuşak dokuda ve damarlarda kalsifikasyon riskini artırarak mortalitede artışa yol açmaktadır (99). Yapılan başka bir klinik çalışmada da kronik böbrek hastalarında kalsitriol tedavisiyle parathormon seviyelerinin aşırı derecede baskılanmasının adinamik kemik hastalığına yol açabileceği tespit edilmiştir (100).

Çalışmamızda renal transplantasyon yapılmış hasta grubunda "tedavi güvenliliği" (S2) başlığı altında 11 (%13.92) sorun tespit edilmiştir. Bu sorunların büyük kısmını mikofenolik asit başta olmak üzere immünsupresiflerin kullanımına bağlı gelişen kemik iliği supresyonu ile takrolimus toksisitesine bağlı kreatinin yüksekliği ve nefrotoksisite oluşturmuştur. Literatür incelendiğinde çalışmamızın bulgularına paralel olarak Wang ve arkadaşlarının renal transplantasyon kliniğinde yürüttükleri çalışmada 55 ilaç ilişkili sorunun 6'sının (%10.9) advers ilaç reaksiyonları başlığı altında değerlendirildiği görülmektedir. Bu çalışmada immünsupresif ilaçlarda doz değişikliklerinin en sık nedeni olarak baş ağrısı, hepatotoksisite ve nefrotoksisitenin görüldüğü bildirilmektedir (41). Chisholm ve arkadaşlarının renal transplantasyon yapılmış hastalarda ilaç ilişkili sorunların klinik ve ekonomik sonuçlarını değerlendirdikleri bir çalışmada da bulgularımıza benzer olarak metabolik sebepler ve kemik iliği supresyonunun advers ilaç reaksiyonlarının en sık nedenlerini oluşturduğu görülmektedir. Aynı çalışmada renal transplantasyon kliniğinde klinik eczacılık hizmetleri alan hastaların almayanlara göre daha az advers ilaç reaksiyonu yaşadığı bildirilmektedir (101).

Çalışmamızda renal transplantasyon yapılmış olan hastalarda "tedavi güvenliliği" (S2) başlığı kapsamında değerlendirilen ilaç ilişkili sorunların görülme sıklığı yapılmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (p<0.05). Bu sonucun renal transplantasyon hastalarında kullanılan takrolimus gibi immünsupresif ilaçların izleminde serum düzeylerinin ölçülebilmesi ve yüksek serum seviyelerinin olası advers ilaç reaksiyonu ile ilişkilendirilebilmesi olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda "gereksiz ilaç tedavisi" (S3.2) başlığı kapsamında değerlendirilen ilaç ilişkili sorunların görülme sıklığı %21.41 olarak tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında "gereksiz ilaç tedavisi" (S3.2) başlığı altında sınıflandırılan ilaç ilişkili sorunların görülme sıklığında farklılıklar bulunmaktadır. PCNE sisteminin kullanıldığı ve kronik böbrek hastalarının dahil edildiği çalışmalarda bu alt başlıktaki sorunların görülme sıklığı %5'in altında rapor edilmiştir (90, 91). Fakat Strand sınıflandırma sisteminin kullanıldığı ayaktan hemodiyaliz hastalarında ilaç ilişkili sorunların değerlendirildiği bir çalışmada "endikasyonsuz ilaç kullanımı" başlığı kapsamında değerlendirilen ilaç ilişkili sorunların görülme sıklığı diğer çalışmalara göre yüksek olup, %30.9 olarak tespit edilmiştir (95). Bu sonuçlar arasındaki çeşitliliğin hastaların ve hekimlerin tedaviye yaklaşımları arasındaki farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızdaki endikasyonsuz ilaç kullanımlarının, çoğunlukla

gerekli durumlarda başlatılan tedavinin zamanında kesilmemesi ile ilişkili olduğu gözlenmektedir.

İlaç ilişkili sorunların nedenlerini sınıflandırdığımızda "ilaç seçimi" (N1) başlığı altındaki sorunlar tüm sorunların %40.48' ini oluşturmuş ve en sık görülen neden olduğu görülmüştür. Dvorackova ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalarında yürüttükleri çalışmada en sık tespit edilen ilaç ilişkili sorun nedeninin "ilaç seçimi" (N1) (%56.8) olduğu bulunmuştur (102). Roy ve arkadaşları da benzer şekilde "ilaç seçimi" (N1) başlığının görülme sıklığını %88.65 olarak tespit etmişlerdir (90). Lampert ve arkadaşlarının dahiliye bölümünde yatan hastalarla yürüttüğü çalışmada ise "ilaç seçimi" (N1) alt başlığı ilaç ilişkili sorun nedenlerinin %38'ini oluşturmaktadır (103). Abunahlah ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada da en yüksek sıklıkta gözlenen ilaç ilişkili sorun nedeninin "ilaç seçimi" (N1) (%44.78) olduğu tespit edilmiştir (82). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde farklı oranlar görülse de çalışmamızın bulgularıyla uyumlu olacak şekilde en sık görülen neden olarak "ilaç seçimi" (N1) başlığı altındaki sorunlar gösterilmektedir.

Çalışmamızda "ilaç seçimi" (N1) başlığı altında yer alan "kılavuzlara/formülere göre uygun olmayan ilaç" (N1.1) alt başlığına dahil edilen ilaç ilişkili sorunların görülme sıklığı %3.85 olarak tespit edilmiştir. Bu alt başlıkta sınıflandırılan sorunlarda en sık karşılaşılan ilaç gruplarının kardiyovasküler ve antibakteriyel ilaçlar olduğu görülmüştür. Kardiyovasküler ilaç sınıfına örnek olarak; sistolik kalp yetmezliği hastasında diltiazem kullanımı, diyastolik kalp yetmezliğinde tedaviye bir katkısı olmadığı halde digoksin kullanımı, ciddi renal yetmezliği olan geriatrik hastalarda spironolakton kullanımı verilebilmektedir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında sonuçları kötüleştirebileceği için, diltiazem ve verapamilden kaçınılması gerekmektedir (104). Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda kalp yetmezliği tedavisinde digoksin kullanımı önerilmemektedir; çünkü korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında digoksinin mortalitede veya tüm nedenlere bağlı hastaneye yatış üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı bilinmektedir (105). Aynı şekilde ciddi renal yetmezliği bulunan geriatrik hastalarda olası hiperkalemi yan etkisinden dolayı spironolakton tedavisinden kaçınılması gerekmektedir (106).

Çalışmamızda "kılavuzlara/formülere göre uygun olmayan ilaç" (N1.1) alt başlığına dahil edilen ilaç ilişkili sorunların %26.3'ünü antibakteriyel ilaçların de-eskalasyon yöntemine uygun olarak değiştirilmemesi kaynaklı sorunlar oluşturmuştur.

Örneğin idrar yolu enfeksiyonu tedavisi için meropenem başlanan bir hastanın idrar kültüründe sefalosporin duyarlı *Escherichia coli* üremesine karşın hastanın antibiyotik tedavisinde de-eskalasyon uygulanmaması "kılavuzlara/formülere göre uygun olmayan ilaç" (N1.1) alt başlığına ait bir sorun olarak sınıflandırılmıştır. Meronem tedavisinin kesilerek seftriaksona geçiş yapılması tarafımızca servis hekimine önerilmiş ve bu öneri kabul edilmiştir. Yetersiz ampirik antibiyotik tedavisi nedeniyle mortalitede artış görülmesine rağmen, antibiyotik duyarlılık sonuçlarına ulaştıktan sonra geniş spektrumlu antibiyotiklerin dar spektrumlu antibiyotiklerle değiştirilmesi tavsiye edilmektedir (107). De-eskalasyon olarak adlandırılan bu yöntemle; sağlık maliyetlerini düşürmek, ilaçla ilgili yan etkileri azaltmak ve antibakteriyel direncin önüne geçmek amaçlanmaktadır (108). Üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmada antibiyotik de-eskalasyonu için uygun olan 65 hastanın 31'inde (%47.7) antibiyotik değişiminin yapılmadığı gözlenmiştir. Bu oran ile çalışmamızdaki bulgular araştırmanın yapıldığı hasta popülasyonundan kaynaklı farklılıklar gösterse de klinik eczacının da dahil olduğu antibiyotik yönetişim ekiplerinin antibiyotik de-eskalasyonunu gerçekleştirmek için hastaların antimikrobiyal rejimlerini düzenli olarak gözden geçirmesi büyük önem taşımaktadır (109).

Çalışmamızda "uygun olmayan ilaç (kılavuzlara uygun ancak diğer bir yönden kontrendike)" (N1.2) alt başlığının görülme sıklığı %9.11 olarak tespit edilmiştir. Kılavuzlara göre kronik böbrek hastalarında demir takviyesi uygun olsa da, aktif enfeksiyon durumunda bakteriler ve diğer enfeksiyöz ajanlar büyüme faktörü olarak demiri kullandığından bu dönemde demir takviyelerinin ertelenmesi düşünülmelidir (110). Çalışmamızda 6 hastanın aktif enfeksiyon döneminde demir takviyesi kullandığı tespit edilerek servis hekimine bu hastalarda demir tedavisinin kesilmesi önerilmiş ve bu öneriler kabul edilmiştir. Çalışmamız kapsamında ciddi renal yetmezliği olan bir hastada trimetazidin kullanımı tespit edilerek bu alt başlık altında sınıflandırılmıştır. Abunahlah ve arkadaşlarının dahiliye servisinde yaptıkları bir çalışmada da buna benzer olarak "uygun olmayan ilaç (kılavuzlara uygun ancak diğer bir yönden kontrendike)" (N1.2) alt başlığı altında yer alan sorunlara trimetazidinin ciddi renal yetmezlikte kullanılmasını örnek vermişlerdir (82). Çalışmamızda renal transplantasyon yapılmış hastalarda derin lökopeni ve trombositopeni varlığına rağmen tavşan kaynaklı antitimosit globülin kullanımı "uygun olmayan ilaç (kılavuzlara uygun ancak diğer bir yönden kontrendike)" (N1.2) alt başlığına dahil edilmiştir. Bu iki hastada tavşan kaynaklı antitimosit globülin

tedavisinin kesilmesi servis hekimine önerilmiş, akut greft rejeksiyonu çekincesiyle bu öneriler kabul edilmemiştir. İlacın ürün bilgisinde de antitimosit globülin kullanımının rehberlere uygun olduğu endikasyonlar da dahil olmak üzere lökosit sayısı 2000 hücre/mm^3'ün altına düştüğü durumlarda kesilmesi gerektiği bildirilmektedir (111). Çalışmamız kapsamında prerenal akut böbrek hasarı olan bir hastada akut hastalık safhasında ARB kullanımı aynı alt başlık altında sınıflandırılmıştır. Anjiyotensin blokajı, renal kan akımının azaldığı durumlarda böbreğin kan akımını otomatik düzenleme yeteneğini de değiştirmektedir; bu nedenle ADE inhibitörleri prerenal akut böbrek hasarını şiddetlendirmektedir (112).

Çalışmamızda "ilaç seçimi" (N1) başlığında yer alan "kılavuzlara/formülere göre uygun olmayan ilaç" (N1.1) ve "uygun olmayan ilaç (kılavuzlara uygun ancak diğer bir yönden kontrendike)" (N1.2) alt başlıkları altında sınıflandırılan sorunların tüm sorun nedenleri arasındaki görülme sıklığı %12.95 olarak tespit edilmiştir. Lampert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PCNE v5.0 sistemi kullanılmış olup N1.1 ve N1.2 alt başlıkları tek alt başlık altında incelenmiş ve bu başlığın görülme sıklığı çalışmamızla paralel olarak %10.3 olarak bulunmuştur (103).

Çalışmamızda "ilaç için endikasyon yok" (N1.3) alt başlığı altında sınıflandırılan ilaç ilişkili sorun nedenlerinin görülme sıklığı %12.75 olarak tespit edilmiştir. Bu alt başlıktaki ilaç ilişkili sorun nedenlerinin %77.8 ile en büyük kısmını hiperfosfatemi, hiperkalemi, sekonder hiperparatiroidizm gibi durumlarda reçetelenen renal destek ilaçlarının sorun ortadan kalktıktan sonra kullanılmaya devam edilmesi oluşturmuştur. Bu alt başlıkta sınıflandırılan sorunların %11'inin endikasyonu bulunmamasına rağmen asemptomatik bakteriüri için reçetelenen seftriakson kaynaklı olduğu görülmüştür. İlaç ilişkili sorun sınıflandırma sistemi olarak PCNE sisteminin kullanıldığı çalışmalara bakıldığında, Abunahlah ve arkadaşları "ilaç için endikasyon yok" (N1.3) alt başlığının görülme sıklığını %4.29 olarak tespit etmişlerdir (82). Lampert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PCNE v5.0 versiyonu kullanılmış olup, ilaç ilişkili sorun nedenleri içerisinde "ilaç için endikasyon yok" alt başlığı olmadığı halde problemler içerisinde "ilaç kullanımı için net bir endikasyon yok" (P2.5) alt başlığı bulunmakta ve bu alt başlık tüm ilaç ilişkili sorunların %7.2'sini oluşturmaktadır (103). Dvorackova ve arkadaşları yaptıkları çalışmada "ilaç için endikasyon yok" alt başlığının görülme sıklığını %5.4 olarak bulmuşlardır (102). Literatürle karşılaştırıldığında, çalışmamızda bu alt başlığa dahil edilen sorunların görülme sıklığının daha yüksek çıktığı görülmektedir. Özellikle akut

durumlarda ilaç istemlerinin güncellenmesinde yaşanan eksiklikler bu alt başlık altında değerlendirildiğinden aradaki farkın hasta popülasyonu farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda "ilaçların diğer ilaçlarla veya bitkisel vb gıda takviyeleri ile uygun olmayan kombinasyonu" (N1.4) alt başlığında toplanan sorun nedenleri toplam ilaç ilişkili sorun nedenlerinin %1.21'ini oluşturmuştur. Çalışmamızda renal transplantasyon yapılmış, takrolimus ve klaritromisini birlikte kullanan hasta için yapılan öneri sonucunda; azitromisin-takrolimus arasındaki etkileşim düzeyinin daha düşük olduğu göz önünde bulundurularak klaritromisinden azitromisin tedavisine geçiş sağlanmıştır. Literatürde takrolimus-klaritromisin kombinasyonu sonucunda takrolimus konsantrasyonlarında önemli bir artış yaşandığını gösteren pek çok vaka raporu bulunmaktadır (113, 114). On günlük oral azitromisin tedavisi sırasında takrolimus konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik yaşanmadığı bildirilmiştir (115). Çalışmamızda allopurinol ve azatiyopürin tedavisi alan bir hasta için servis hekimine azatiyopürin doz azaltımı önerisinde bulunulmuş ve öneri kabul edilmiştir. Literatürde azatiyopürin-allopurinol kombinasyonu sonucunda azatiyopürin seviyelerinin yükseldiği ve bunun neticesinde hematolojik, gastrointestinal toksik etkilerin görüldüğü vaka raporları bulunmaktadır (116, 117). Çalışma kapsamında oral siprofloksasin ile magnezyum efervesan tableti gün içerisinde aynı zaman diliminde kullandığı görülen hastaya gerekli eğitim verilerek belirli saat aralıklarıyla alması sağlanmıştır. Siprofloksasin ve magnezyum tuzlarının oral formlarının günün aynı zaman diliminde kullanılması ile siprofloksasin düzeylerinde azalma olabileceği bilinmektedir (118).

Dvorackova ve arkadaşlarının yürüttükleri kronik böbrek hastalarında ilaç ilişkili sorunları PCNE sistemi ile sınıflandırdıkları çalışmada "ilaçların diğer ilaçlarla veya bitkisel vb gıda takviyeleri ile uygun olmayan kombinasyonu" (N1.4) alt başlığına dahil edilen sorunların çalışmamıza benzer şekilde ilaç ilişkili sorun nedenlerinin sadece %2.94'ünü oluşturduğu görülmektedir (102). Abunahlah ve arkadaşları bu alt başlığa dahil edilen sorunları tüm alt başlıklar arasında en yüksek (%29.46) sıklıkta tespit etmiştir (82). Roy ve arkadaşları bu alt başlık altındaki sorun nedenlerinin %72.19 oranında olduğunu bulmuşlardır (90). İlaç ilişkili sorun sınıflandırma sistemi olarak Aps-Doc sınıflandırma sisteminin kullanıldığı bir çalışmada ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç ilişkili sorunların en sık (%36.4) nedeni olarak bulunmuştur (119). Literatürdeki araştırmalar ile çalışmamızın arasındaki farkın hastaların kullandığı ortalama ilaç sayısı farklılıklarından

ve çalışmamız kapsamında sadece öneri gerektirecek durumların ilaç ilişkili sorun olarak sınıflandırılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda "terapötik grup veya etken maddenin uygun olmayan tekrarı" (N1.5) alt başlığının görülme sıklığı %3.64 olarak bulunmuştur. Bu sorunların önemli kısmını antihipertansiflerin özellikle de dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin ve antikoagülanların duplikasyonu oluşturmuştur. Amlodipin kullanan bir hastanın eş zamanlı olarak benidipin de kullanması bu alt başlık altında değerlendirilen ilaç ilişkili sorunlardan biri olmuştur. Bu bağlamda amlodipin tedavisinin kesilmesi önerilmiş ve bu öneri servis hekimi tarafından kabul edilmiştir. Abunahlah ve arkadaşları yürüttükleri çalışmada bu alt başlığın görülme sıklığını %0.61 olarak bulmuşlardır (82). Lampert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada "terapötik grup veya etken maddenin uygun olmayan tekrarı" başlığı kullanılan sistemin versiyon farkı dolayısıyla nedenler yerine sorunlar kısmında yer almış ve bu başlığın görülme sıklığı %3.4 olarak bulunmuştur (103). Possidente ve arkadaşları da ilaç duplikasyonunu ilaç ilişkili sorunlar kısmına dahil etmiş olup bu sorunun görülme sıklığını %2.5 olarak bildirmişlerdir (96). Literatürdeki araştırmalar ile çalışmamızın bulgularının bu başlık altında yer alan sorunların düşük oranda olması bakımından benzer olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda "mevcut bir endikasyon için ilaç tedavisi hiç verilmemekte veya eksik verilmekte" (N1.6) alt başlığının görülme sıklığı %9.11 olarak tespit edilmiştir. Sekonder hiperparatiroidizm, hiperfosfatemi gibi endikasyonlarda ilaç tedavisi verilmemesi veya eksik verilmesi bu alt başlığa dahil edilen sorun nedenlerinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Yine bu alt başlıkta sınıflandırılan bir sorun nedenine örnek olarak demir eksikliğine bağlı anemi gözlenen kronik böbrek hastasının ilaç isteminde intravenöz demir olmaması üzerine isteme eklenmesinin tarafımızca servis hekimine önerilmesi ve bu önerinin kabul edilmesi verilebilmektedir. Abunahlah ve arkadaşları çalışmaları sonucunda bu alt başlığın görülme sıklığını %5.52 olarak bildirmişlerdir (82). Roy ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalarında yürüttükleri çalışmada ise bu oran %12.17 olarak bulunmuştur (90). Çalışmamızda "mevcut bir endikasyon için ilaç tedavisi hiç verilmemekte veya eksik verilmekte" (N1.6) alt başlığının görülme sıklığı literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamız kapsamında "endikasyon için çok fazla sayıda ilaç reçete edilmiş" (N1.7) alt başlığının görülme sıklığı %1.81 olarak tespit edilmiştir. Sukralfat ve kalsiyum asetatın eş zamanlı kullanılması ve önerimiz üzerine servis hekiminin kalsiyum asetat

tedavisine son vermesi; farklı iki doktor tarafından sefiksim ve ertapenemin reçete edildiği ve eş zamanlı olarak iki ilacı da idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde kullanmakta olan hastada önerimiz üzerine sefiksimin kesilmesi bu alt başlık altında sınıflandırılan sorunlara örnek olarak verilebilmektedir. Literatür incelendiğinde pediatrik nefroloji servisinde yapılmış bir çalışmada bu alt başlık altında sınıflandırılan sorun nedenlerinin oranının çalışmamıza benzer şekilde %1.1 olarak bulunduğu görülmektedir (120).

İlaç ilişkili sorun nedenleri arasında bulunan "(bu hasta için) uygun olmayan dozaj şekli" (N2) başlığının görülme sıklığı %2.43 olarak bulunmuştur. Proton pompası inhibitörlerinin oral olarak uygulanabilecek hastalara intravenöz olarak reçete edilmesi çalışmamızda bu başlık altında sınıflandırılan ana neden olarak bulunmuştur. Proton pompası inhibitörlerinin intravenöz formlarının; oral ilaçları tolere edemeyen, eroziv özofajiti olan ve Zollinger-Ellison sendromu dahil patolojik hipersekretuar durumu olan hastalarda endike olduğu bilinmektedir (121). Nasser ve arkadaşlarının yürüttükleri prospektif bir çalışmada yoğun bakım dışı servislerde yatan ve intravenöz proton pompası inhibitörü kullanan hastaların sadece %55'inde bu ilaç grubu için başlama endikasyonu bulunduğu bildirilmektedir (122). Literatür incelendiğinde bu alt başlık altında sınıflandırılan sorun nedenleri oranının çalışmamıza benzer şekilde %1.23 ve %1.34 olarak bulunduğu görülmektedir (82, 102).

Çalışmamızda "doz seçimi" (N3) başlığının görülme sıklığı %34.8 olarak tespit edilmiş ve "ilaç seçimi" (N1) başlığından sonra en sık görülen ilaç ilişkili sorun nedeni olmuştur. Literatüre bakıldığında bu alt başlık altında değerlendirilen sorun nedenleri oranının çalışmamıza benzer şekilde %27.61 ve %38.51 olarak bulunduğu görülmektedir (82, 102). İlaç ilişkili sorunları sınıflandırmada PCNE dışındaki ilaç ilişkili sorun sınıflandırma sistemlerini kullanan ve sadece kronik böbrek hastalarını dahil eden çalışmalarda da "ilaç doz hataları" çalışmamızın bulgularıyla uyumlu olarak en sık görülen ilaç ilişkili sorun nedenleri arasında bulunmuştur (94, 123).

Çalışmamızda "ilaç dozu çok düşük" (N3.1) alt başlığının görülme sıklığı %6.07 olarak bulunmuştur. Renal fonksiyonları zamanla düzelen hastalarda meropenem, piperasilin-tazobaktam gibi antibiyotiklerin dozunun düşük kalması bu alt başlıktaki en sık görülen sorun nedenini oluşturmuş, bunu enoksaparin, apiksaban gibi antikoagülanlarda yetersiz doz seçimi izlemiştir. Çalışmamız kapsamında akut böbrek hasarı varlığında meropenemin yarı dozda kullanıldığı bir hastada renal fonksiyonların geri dönüşüne rağmen doz değişikliği yapılmaması üzerine meropenem dozunun

artırılması servis hekimine önerilmiş ve öneri kabul edilmiştir. Literatür değerlendirildiğinde tek merkezli gözlemsel bir çalışmada hastaların %7.5'inin yetersiz doz nedeniyle terapötik başarısızlık yaşadığı ve çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde bu doz problemlerinin en sık antibiyotik tedavilerinde görüldüğü vurgulanmıştır (124). Ostermann ve arkadaşlarının yayınladığı bir raporda özellikle akut böbrek hasarı hastalarında renal fonksiyonların değişkenlik gösterdiği dönemlerde antibiyotiklerin düşük dozda kullanılmasının ciddi bir sorun oluşturduğu bildirilmektedir (125). Bir çalışmada da akut böbrek hasarı olan hastalarda, doz ayarlamalarının hastanın güncel GFH'sine göre yapılmasının ve bu durumlarda kinetik GFH formülünün kullanılmasının önemi vurgulanmıştır (57). Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen bir çalışmada, hafif-orta dereceli kronik böbrek hastalarının %60'ında kılavuzlarda belirtilenden daha düşük dozlarda direk oral antikoagülan kullanıldığı ve bunun aşırı tromboembolik olaylara neden olabileceği ileri sürülmüştür (126).

Çalışmamızda "ilaç dozu çok yüksek" (N3.2) alt başlığının görülme sıklığı %16.19 olarak tespit edilmiştir. Abunahlah ve arkadaşları bu alt başlık altında sınıflandırılan ilaç ilişkili sorunların sıklığını çalışmamızın bulguları ile paralel olacak şekilde %15.34 olarak tespit etmişlerdir (82). Çalışmamız kapsamında bu alt başlık altında değerlendirilen sorun nedenleri arasında en sık antibakteriyel ilaçlarla ilişkili sorunlar görülmekte, onları antikoagülanlarla ilişkili sorunlar izlemektedir. Fahimi ve arkadaşlarının yürüttüğü bir araştırmada renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda antibiyotik dozlarının uygunluğu değerlendirilmiş; reçetelenen 364 antibiyotiğin %79.9'unda doz ayarı gerektiği ve bunların sadece %43.7'sinde doz ayarı yapıldığı tespit edilmiştir (127). Venöz tromboembolizm hastalarının dahil edildiği bir çalışmada renal fonksiyon bozukluğu olanların önemli bir bölümüne bu süreçte uygulanan düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinde renal doz ayarı yapılmadığı bulunmuştur (128). Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda renal doz ayarı yapılmadan uygulanan düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinde majör kanama riskinde artış olacağı bilinmektedir (129).

Çalışmamızda "doz rejimi yeterli sıklıkta değil" (N3.3) alt başlığının görülme sıklığı %3.44 olarak bulunmuştur. Abunahlah ve arkadaşları bu alt başlık altında sınıflandırılan ilaç ilişkili sorunların sıklığını çalışmamızın bulguları ile paralel olacak şekilde %4.29 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamız kapsamında renal fonksiyonları zamanla düzelen hastalarda antibiyotiklerin ve antikoagülanların doz sıklığının yeterli

olmaması bu başlık altında incelenen ana sorunları oluşturmuştur. Abunahlah ve arkadaşları da renal fonksiyonları normal olan bir pnömoni hastasında meropenemin 12 saatte bir uygulanışını bu sorun tipine örnek göstermişlerdir (82).

Çalışmamızda "doz rejimi çok sık" (N3.4) alt başlığının görülme sıklığı %8.50 olarak saptanmıştır. Renal doz ayarına göre günde tek doz verilmesi gereken meropenem tedavisinin bir hastaya 12 saatte 1 verilmesi çalışma kapsamında bu alt başlık altında sınıflandırılan ilaç ilişkili sorunlardan birini oluşturmuştur. Bu bağlamda meropenem tedavisinin günde 1 kere verilmesi servis hekimine önerilmiş ve bu öneri kabul edilmiştir. Hemodiyaliz tedavisi gören hastalardaki antibiyotik kullanımının kılavuzlara uygunluğunu gözlemleyen bir araştırmada çalışmamıza benzer şekilde antibiyotik dozunun ve doz rejiminin çok sık olması uygunsuz antibiyotik kullanımının en büyük nedenleri arasında gösterilmektedir (130).

Çalışmamızda "tedavi süresi çok uzun" (N4.2) alt başlığının görülme sıklığı %4.05 olarak tespit edilmiştir. Antibakteriyel ilaçların tedavi süresinin, kılavuzlarda endikasyona göre belirtilen süreden daha uzun olması bu alt başlıktaki başlıca ilaç ilişkili sorunları oluşturmuştur. Çalışmamızda hastane kaynaklı pnömoni tedavisi gören bir hastada meropenem tedavi süresinin kılavuzda belirtilenden çok uzun olması bu alt başlık altında sınıflandırılmıştır. Klinik bulguları düzelen hastada meropenem tedavisinin kesilmesi servis hekimine önerilmiş, fakat hastanın akciğer grafisinde gözlenen infiltrasyonlar nedeniyle bu öneri reddedilmiştir. İlgili kılavuz bilgilerine göre ciddi pnömoni, bakteriyemi veya metastatik enfeksiyonun bulunmadığı hastalarda hastane kaynaklı pnömoni için tedavi süresi 7 gün olarak belirlenmiştir (131). Çalışma kapsamında idrar yolu enfeksiyonu olan bir hastada seftriakson tedavi süresinin 14 günü aşması bu alt başlık altında sınıflandırılan bir başka ilaç ilişkili sorun olmuş, bu hastada seftriakson tedavisinin sonlandırılması servis hekimine önerilmiş ve bu öneri kabul edilmiştir. Akut komplike üriner sistem enfeksiyonlarında tedavi süresi antibakteriyel seçimine bağlı olarak değişmekle birlikte beta-laktam antibiyotikler için bu süre 10-14 gün arasında değişmektedir (132). Bir hastada cerrahi profilaksi için reçete edilen sefazolinin 2 gün boyunca uygulanması çalışmamızda bu alt başlıkta sınıflandırılmış, sefazolin tedavisinin sonlandırılması servis hekimine önerilmiş ve öneri kabul edilmiştir. İlgili kılavuza göre cerrahi profilaksi için reçetelenen antibiyotiğin tedavi süresinin 24 saati geçmemesi gerekmektedir (133). Literatür incelendiğinde Abunahlah ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada bu alt başlık altındaki sorun nedenlerinin görülme

sıklığını %1.84 olarak tespit etmişlerdir (82). Sheleme ve arkadaşlarının diyabet hastalarını dahil ettikleri bir çalışmada ise bu alt başlık altındaki sorun nedenlerinin görülme sıklığı %1.1 olarak bulunmuştur (92). Nefroloji servisinde yatan hastalarda kateter takılması gibi cerrahi işlemlerin ve üriner kateterizasyon gibi idrar yolu enfeksiyonuna neden olabilecek işlemlerin sıklığının yüksek olmasının antibakteriyel ilişkili uzun tedavi süresi sorunlarını beraberinde getirdiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda "hastayla ilgili" (N7) başlığında ilaç ilişkili sorunların görülme sıklığı %8.9 olarak tespit edilmiştir. Abunahlah ve arkadaşları bu başlık altındaki sorun nedenlerinin sıklığını %1.84 olarak tespit etmiştir (82). Roy ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalarında yürüttükleri çalışmada ise bu başlığın görülme sıklığı %0.96 olarak bulunmuştur (90). Literatür incelendiğinde hastayla ilgili ilaç ilişkili sorunların görülme sıklığını daha yüksek bulan çalışmalar da olduğu görülmektedir. Huri ve Fun Wee'nin diyabet ve hipertansiyonu olan hastalarda ilaç ilişkili sorunları değerlendirdikleri çalışmada hasta ile ilgili sorun nedenleri "hasta/fizyolojik faktörler" başlığı altında toplanmış ve görülme sıklığı %36.9 olarak bulunmuştur (84). Chan ve arkadaşlarının geriatrik hasta grubunda yürüttükleri çalışmada PCNE v5.01 kullanılmış olup hasta ile ilgili sorun nedenleri "hasta/fizyolojik faktörler" başlığı altında toplanmış ve sıklığı %38 olarak bulunmuştur (80). Sheleme ve arkadaşlarının diyabetik hasta grubunda yürüttükleri prospektif gözlemsel çalışmada "hastayla ilgili" (N7) nedenler ilaç ilişkili sorunların en sık ikinci nedenini (%30.2) oluşturmuştur (92). Literatürdeki çalışma bulgularında gözlenen bu çeşitliliğin, çalışmaların yapıldığı ülkelerdeki sağlık okuryazarlığı düzeylerinin ve çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonlarının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda "hasta nakli ile ilgili" (N8) başlığı altında yer alan ilaç ilişkili sorunların görülme sıklığı %6.87 olarak tespit edilmiştir. Literatür incelendiğinde bu başlık PCNE sınıflandırma sisteminin son versiyonunda eklendiğinden aynı başlık altında sınıflandırılan sorunların sıklığının yer aldığı çalışma sayısının oldukça az olduğu görülmektedir. Pediatrik nefroloji servisinde ilaç ilişkili sorunları değerlendiren ve PCNE v.9 sistemini kullanan bir çalışmada aynı başlık altında yer alan sorunların oranı çalışmamız bulgularıyla benzer şekilde %4.9 olarak bulunmuştur (120). Eczacıların ilaç öyküsünü kapsamlı bir şekilde alması, hastaneye kabul ve taburculuk esnasında ilaç uzlaşısı yapmasının hasta nakli ile ilgili ilaç ilişkili sorunların önlenmesinde büyük önem taşıdığı bilinmektedir (134).

Çalışmamız kapsamında tespit edilen 383 ilaç ilişkili sorunun tamamına yönelik 383 öneri yapılmıştır. Bu önerilerin önemli bölümünün reçeteyi yazan hekim (%47.92) ve ilaç düzeyinde (%43.35) olduğu görülmektedir. Sheleme ve arkadaşlarının yürüttükleri araştırmada çalışmamıza benzer şekilde 455 ilaç ilişkili soruna yönelik olarak 865 öneride bulunulmuştur. Bu önerilerin alt başlıklara göre dağılımı incelendiğinde hekim (%40.6) ve ilaç (%35.8) düzeyindeki önerilerin oranının çalışmamızla benzerlik gösterdiği gözlenmektedir (92). Khan ve Ahmad'ın 7 farklı hasta servisinde yürüttüğü gözlemsel, prospektif bir çalışmada ilaç ilişkili sorunlara yönelik yapılan önerilerin %50.93'ünü ilaç düzeyinde; %40.37'sini ise hekim düzeyinde yapılan öneriler oluşturmaktadır (135). Literatürde ilaç ilişkili sorunları sınıflandıran çalışmaların çoğunda sorunlara yönelik önerilerin yapılmadığı, yalnızca sorun türleri ve nedenlerinin sınıflandırıldığı görülmektedir. Önerilerin de sınıflandırıldığı az sayıdaki çalışmada yapılan önerilerin büyük çoğunluğunu, çalışmamızın bulgularıyla uyumlu olarak ilaç ve hekim düzeyindeki önerilerin oluşturduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hasta düzeyinde yaptığımız önerilerin sıklığı %7.44, diğer başlığına dahil edilen önerilerin sıklığı ise %1.29 olarak tespit edilmiştir. Khan ve Ahmad'ın yürüttüğü çalışmada, çalışmamızın bulgularına paralel olarak hasta düzeyinde yapılan önerilerin sıklığı %6.83, diğer alt başlığına dahil edilen önerilerin sıklığı ise %1.86 olarak bulunmuştur (135). Sheleme ve arkadaşlarının diyabet polikliniğinde yaptığı bir çalışmada hasta düzeyindeki önerilerin sıklığının %23.6 olduğu tespit edilmiştir. Diyabet hastalarındaki uyunç problemlerinin yüksek olmasının ve ayaktan hastalarda yatan hastalara göre hastayla ilgili daha çok sayıda ilaç ilişkili sorun saptanmasının bu farklılığın nedeni olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamız kapsamında ilaç ilişkili sorunlara yönelik yapılan çözüm önerilerinin %88.25'i kabul edilmiştir. Kronik böbrek hastalıklarında tespit edilen ilaç ilişkili sorunlara yönelik klinik eczacı çözüm önerilerinin kabul oranları çalışmalarda %41 ile %100 arasında değişmektedir (42, 136). İlaç ilişkili sorunları sınıflandıran daha güncel çalışmalarda ise öneri kabul oranlarının %72.6 ile %96.2 arasında değiştiği görülmektedir (120, 137). Bu bağlamda çalışmamızdaki kabul oranlarının literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamız nefroloji servisinde yürütüldüğünden GFH düzeyine göre doz ayarı gerektiren ilaçlarla ilgili önerilerin dağılımı da ayrıca incelenmiştir. İlaç ilişkili sorun saptanan hastalarda GFH düzeyine göre 69 ilaç doz ayarı önerisi yapılmıştır. Bu

önerilerin 55'i (%79.7) kabul edilmiş, 14'ü (%20.3) ise reddedilmiştir. Literatür incelendiğinde renal fonksiyona göre doz ayarı gerektiren durumları değerlendiren çalışmalarda uygun olmayan ilaç dozu kullanım oranlarının yüksek olduğu görülmektedir (138, 139). Malezya'da yatarak tedavi gören kronik böbrek hastalarında yapılan renal doz ayarı gerektiren ilaçların doz uygunluğunu araştıran bir çalışmada yapılan önerilerin %54.6'sı kabul edilmiştir (140). Çalışmadaki araştırmacılar tarafından ülkelerinde klinik eczacılığın yeni bir alan olduğu ve hekimlerin eczacı önerilerine alışkın olmadıklarından dolayı böyle bir sonuç elde edilmiş olabileceği belirtilmektedir.

5.2. İlaç İlişkili Sorunları Etkileyen Faktörler

Çalışmamıza katılan bütün hastalar değerlendirildiğinde ilaç ilişkili sorun sayısı ile ilaç sayısı arasında orta düzeyde korelasyon (r: 0.635; $p<0.05$) tespit edilmiştir. Abunahlah ve arkadaşlarının yürüttükleri araştırmada ilaç sayısı ile ilaç ilişkili sorun sayısı arasında çalışmamızın bulgularına benzer şekilde orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (82). Pediatrik nefroloji servisinde ilaç ilişkili sorunları değerlendiren bir çalışmada ilaç sayısı ile ilaç ilişkili sorun sayısı arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon görüldüğü bildirilmektedir (120). Belaiche ve arkadaşları tarafından kronik böbrek hastalarında yürütülen çalışmada ise ilaç sayısı ile ilaç ilişkili sorun sayısı arasında pozitif yönlü korelasyon gözlenmiştir (83). Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde korelasyonun düzeyinde farklılıklar görülse de yapılan araştırmalarda çalışmamız bulgularıyla uyumlu olarak ilaç sayısı ile ilaç ilişkili sorun sayısı arasında pozitif yönlü korelasyon saptandığı vurgulanmaktadır. Kullanılan ilaç sayısının artmasıyla birlikte hastanın tedaviye uyumsuzluğu, advers ilaç reaksiyonları, ilaç uzlaşısında yaşanan sorunlar artış gösterebilmekte; bunlara bağlı olarak ilaç ilişkili sorun sayısı artabilmektedir.

Çalışmamıza katılan bütün hastalar değerlendirildiğinde yatış süresi ile ilaç ilişkili sorun sayısı arasında orta düzeyde korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$; r: 0.334). Abunahlah ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yatış süresi ile ilaç ilişkili sorun sayısı arasında orta düzeyde korelasyon tespit edilmiştir (82). Onkoloji servisinde yürütülen bir çalışmada hastanede yatış süresi ile potansiyel ilaç etkileşimleri arasında pozitif korelasyon görüldüğü bildirilmektedir (141). Literatürdeki araştırmalarda çalışmamız bulgularıyla uyumlu sonuçlar görülmektedir.

Çalışmamızda yatış süresi ile ilaç sayısı arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon gözlenmiştir (p<0.05, r: 0.292). Pediatrik nefroloji servisinde ilaç ilişkili sorunları değerlendiren bir araştırmada da yatış süresi ile ilaç sayısı arasında orta düzeyde pozitif korelasyon görüldüğü bildirilmektedir (120). Korelasyon düzeyinde farklılık görülse de literatürdeki bulguların çalışmamızın bulgularıyla paralel olduğu; ilaç sayısının artmasının ilaç ilişkili sorun sayısını, ilaç ilişkili sorun sayısının artmasının da yatış süresini artırdığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda polifarmasi hastanın eş zamanlı olarak 5 veya daha fazla ilaç kullanması olarak tanımlanmıştır. Polifarmasi varlığının hastada ilaç ilişkili sorun görülme durumu için bir risk faktörü (Odds oranı: 5.405, CI: 1.811-16.129) olduğu bulunmuş, ilaç ilişkili sorun görülme sıklığını 5.4 kat artırdığı gösterilmiştir. Leendertse ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada polifarmasi varlığının ilaç ilişkili sorun görülme durumu için önemli bir risk faktörü olarak tespit edilmiş, polifarmasi varlığının ilaç ilişkili sorun yaşanma riskini 2.7 kat artırdığı bildirilmiştir (12). Pediatrik nefroloji servisinde yürütülen bir çalışmada 2 veya daha fazla ilacın kullanılması polifarmasi olarak tanımlanmış, polifarmasi varlığının ilaç ilişkili sorun görülme riskini 9.3 kat artırdığı bildirilmiştir (120). Kaufmann ve arkadaşları tarafından *Delphi* tekniği kullanılarak, uzman görüşlerinin yorumlanmasıyla yapılan bir çalışmada polifarmasinin ilaç ilişkili sorun görülmesinde önemli risk faktörleri arasında yer aldığı vurgulanmaktadır (14). Bu bağlamda coğrafi ve sosyo-kültürel farklılıklardan bağımsız olarak polifarmasi varlığının ilaç ilişkili sorun yaşanmasını artıran bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.

Hiçbir hastaneye yatış nedeninin ilaç ilişkili sorun görülmesini artıran bir risk faktörü olmadığı tespit edilmiş, fakat dikkat çekici olarak akut böbrek hasarı nedeni ile yatışın ilaç ilişkili sorun görülme durumu için negatif risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Odds oranı: 0.355; CI: 0.126-0.996). Çalışmamızdaki bu bulgunun akut böbrek hasarı nedeni ile yatan hastalardaki ilaç sayısının diğer hastalara göre daha düşük olmasından kaynaklanıyor olduğu düşünülmektedir.

Eşlik eden hastalık varlığının ilaç ilişkili sorun görülmesi için risk faktörü (Odds oranı: 3.412, CI: 1.408-8.264) olduğu bulunmuş, ilaç ilişkili sorun görülme sıklığını 3.4 kat artırdığı gösterilmiştir. Leendertse ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada eşlik eden dört veya daha fazla hastalık varlığında ilaç ilişkili sorunlara bağlı hastaneye yatışın 8.1 kat arttığı bildirilmiştir (12). Bu çalışmadaki bulguların çalışmamızla uyumlu olduğu

görülmekte, aradaki rakamsal farkın metodolojiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Eşlik eden hastalıkların varlığı neticesinde hastanın kullandığı ilaç sayısı artabilmekte buna bağlı olarak da daha çok ilaç ilişkili soruna rastlanabilmektedir.

Çalışmamız kapsamında renal transplantasyon yapılmış olma durumunun ilaç ilişki sorun yaşanması için bir risk faktörü (Odds oranı: 7.751, CI: 1.009-58.823) olduğu bulunmuştur. Bilgilerimize göre literatürde renal transplantasyonun ilaç ilişkili sorun görülmesi için bir risk faktörü olup olmadığına dair bir bulguya rastlanmamıştır. Çalışmamızın bulguları göz önüne alındığında renal transplantasyon yapılmış hastalarda kullanılan ilaç sayısının daha fazla olmasının ve tedavideki immünsupresif ilaçların neden olduğu advers etkilere bağlı ilaç ilişkili sorunların sıklığının bu duruma sebep olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, antikoagülan kullanımının ilaç ilişkili sorun görülmesi için risk faktörü (Odds oranı: 4.424; CI: 1.470-13.333) olduğu bulunmuş, ilaç ilişkili sorun görülme sıklığını 4.4 kat artırdığı gösterilmiştir. Kaufmann ve arkadaşları tarafından yürütülen bir araştırmada antikoagülan kullanımı, ilaç ilişkili sorun görülmesinde önemli risk faktörleri arasında yer almıştır (14). Davies ve arkadaşlarının yatarak tedavi gören hastalarda advers ilaç reaksiyonlarını gözlemledikleri bir çalışmada antikoagülanların advers ilaç reaksiyonuna en sık neden olan üç ilaç sınıfı içinde yer aldığı tespit edilmiştir (142). Literatürdeki çalışmalarda; çalışmamız bulgularına benzer şekilde antikoagülanların ilaç ilişkili sorun görülmesinde bir risk faktörü olduğu bildirilmiş, fakat bu durum daha çok advers reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızın bulgularına dayanarak bu durum daha çok doz seçimi problemleri ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda doz seçimi başlığı altında sınıflandırılan ilaç ilişkili sorunların en sık antibakteriyeller ile ilişkili olduğu bulunmuş, bunu antikoagülanlar izlemiştir.

Çalışmamızda kortikosteroid kullanımı ilaç ilişkili sorun görülmesi açısından risk faktörü (Odds oranı: 4.184; CI: 1.207-14.492) olarak bulunmuştur. Kaufmann ve arkadaşlarının yürüttükleri çalışmada da çalışmamızla paralel olarak kortikosteroid kullanımının ilaç ilişkili sorun görülmesi için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (14). Çalışmamızın bulgularında renal transplantasyon varlığının ilaç ilişkili sorun görülmesinde bir risk faktörü olduğunun tespit edilmesi ve renal transplantasyon yapılmış hastaların büyük çoğunluğunda kortikosteroid kullanılmasının bu sonuca neden olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda hastanın tedavisinde antibakteriyel ilaç varlığının ilaç ilişkili sorun görülmesi için bir risk faktörü (Odds oranı: 2.912; CI: 1.355-6.256) olduğu bulunmuş, ilaç ilişkili sorun görülme sıklığını 2.9 kat artırdığı gösterilmiştir. Patel ve Zed'in yaptıkları bir derlemede antibiyotik kullanımına bağlı ilaç ilişkili sorunlar hastaların acil servise başvurularında bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (143). Field ve arkadaşlarının yürüttükleri bir çalışmada antibiyotik kullanımının advers ilaç olaylarının görülme sıklığını 3 kat artırdığı bildirilmiş, endikasyonsuz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesiyle bu olayların önlenebileceği vurgulanmıştır (144). Literatürdeki çalışmalarda; çalışmamız bulgularına benzer şekilde antibiyotiklerin ilaç ilişkili sorun görülmesinde bir risk faktörü olduğu bildirilmiş, fakat bu durum daha çok advers reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızın bulgularına dayanarak bu durum daha çok doz seçimi problemleri ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda doz seçimi başlığı altında sınıflandırılan ilaç ilişkili sorunların en sık antibakteriyeller ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

5.3. Farklı Hasta Gruplarında Demografik Özelliklerin ve İlaç İlişkili Sorunların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda en sık gözlenen üç farklı hasta grubu olan kronik böbrek hastalığı, akut böbrek hasarı ve kronik zeminde akut böbrek hasarı hastalarının demografik özellikleri karşılaştırılmıştır. Bu hasta grupları arasındaki yaş ve yatış süreleri benzer görülmekle birlikte ilaç sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir (p<0.05). Kronik böbrek hastalarının kullandıkları ilaç sayısının medyan değeri 8 (ÇAA: 8-11.25), kronik zeminde akut böbrek hasarı saptanan grupta 10 (ÇAA: 8-13), akut böbrek hasarında ise 6.5 (ÇAA: 4.75-9.25) olarak tespit edilmiştir. Akut böbrek hasarı hastalarında kronik bir hastalık zemini olmamasının ve dolayısıyla hastaların kronik olarak kullandığı ilaç sayısının azlığının, kullanıyor olduğu NSAİİ'ler gibi nefrotoksik ilaçların da kesilmesinin çalışmamızdaki bu bulgunun nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda renal transplantasyon yapılmış hastaların kullandıkları ilaç sayısının medyan değeri 12 (ÇAA: 10-14.25) iken; yapılmamış hastalarda bu değer 8 (ÇAA: 6-10) olarak tespit edilmiştir (p<0.05). Literatür incelendiğinde renal transplantasyon yapılmış hastaların dahil edildiği bir çalışmada bu popülasyonda çoklu immünsupresif ajanların yanında komplikasyonların önlenmesi için de çok sayıda ilacın kullanılmasının polifarmasiye neden olduğu bildirilmektedir (145).

Çalışmamızda renal transplantasyon yapılmış grupta "tedavinin etkililiği" (S1) ve "tedavi güvenliliği" (S2) başlığına dahil edilen ilaç ilişkili sorunların sayısı, diğer gruba göre daha yüksek çıkmıştır (p<0.05). İmmünsupresif ilaçların çoğu dar terapötik aralığa ve önemli ilaç etkileşimlerine sahip olduğundan bu ilaçlar tedavi izlemi gerektirmektedir (145). Taber ve arkadaşları renal transplantasyon yapılmış hastalarda sitopeni ve fırsatçı olmayan enfeksiyon gelişiminin ilaç ilişkili sorun nedenlerinden olduğunu bildirmişlerdir (146). Bu hastalardaki immünsupresif tedavi izlemi, serum ilaç düzeylerinin takibi ile kolaylıkla yapılabildiğinden ilaç tedavisinin etkisi daha net bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Ayrıca immünsupresif ilaçların yan etki profilleri göz önünde bulundurulduğunda bu hasta grubunda tedavi güvenliliği ile ilişkili sorunların daha sık yaşanabileceği beklenmektedir.

Çalışmamızda diyaliz tedavisi gören hastalardaki yatış süresinin medyan değeri 14 gün (ÇAA: 8.75-21), görmeyenlerde ise 11 (ÇAA: 7-15) gün olarak bulunmuştur (p<0.05). Diyaliz tedavisi gören hastalarda kateter enfeksiyonu, peritonit gibi komplikasyonların sık gözlenmesi ve bu komplikasyonların yönetimi için verilen tedavilerin yatış süresini uzatan nedenler olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olması, kontrol grubunun olmaması, tek merkezde yapılmış olması ve ilaç ilişkili sorunları değerlendirirken bu sorunların seviyelerinin değerlendirilmemesi kısıtlılıklarımız arasındadır.

Çalışmamızın güçlü tarafları arasında prospektif bir çalışma niteliğinde olması, dolayısıyla direk olarak hasta ve sağlık profesyonelleri ile iletişim kurulmasına imkân sunması, tüm nefroloji servisini kapsaması sayılabilir. Bu çalışma bilgilerimize göre nefroloji servisinde herhangi bir nedenle yatan tüm hastaların dahil edildiği, klinik eczacı tarafından ilaç ilişkili sorunların tespit edilerek önerilerin sunulduğu ve bunların PCNE v.9 sistemiyle sınıflandırıldığı ilk prospektif çalışmadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatür incelendiğinde çalışmamızın bulguları ile paralel olarak ilaç ilişkili sorunların önemli bir bölümünün önlenebilir olduğu görülmektedir. Klinik eczacının multidisipliner sağlık ekibi içinde yer alarak ilaç ilişkili sorunlara yönelik çözüm önerisinde bulunmasıyla bu sorunların önüne geçilebilmesinin klinik eczacıya duyulan ihtiyacı yansıttığı görülmektedir.

İlaç ilişkili sorunların nedenleri ve bu sorunlara yönelik çözüm önerileri göz önünde bulundurulduğunda, ilacın temininden hasta eğitimine ve hatta hasta nakline kadar geçen bütün süreçlerin klinik eczacının değerlendirme kapsamında olması gerektiği görülmektedir. Hastanın bulunduğu tüm ortam ve süreçlerde ilaç ilişkili sorunların görülebileceği prensibinden yola çıkarak klinik eczacının hastanın olduğu her ortam ve süreçte hizmet sunması hedeflenmelidir.

Literatürde kronik böbrek hastalarının dahil edilerek klinik eczacılık hizmetlerinin değerlendirildiği çalışma sayısı fazla iken; diğer renal hastalıkların da dahil edildiği, tüm nefroloji servisini kapsayan ve bu hasta grubundaki klinik eczacılık hizmetlerini değerlendiren çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu hasta grubunda ilaç ilişkili sorunları ve klinik eczacılık faaliyetlerini değerlendiren daha kapsamlı çalışmaların yapılması klinik eczacılık uygulamalarına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008, 102: 275-80.
2. Rabus S, Sahin Y. İlaçla-ilgili sorunlar için pcne sınıflandırması v9.00. https://www.pcne.org/upload/files/352_PCNEV9.0_Turkish.pdf 01 Mayıs 2021
3. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med*. 2003, 163: 2014-8.
4. 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: 1340-4.
5. Castelino R, Sathvik B, Parthasarathi G, Gurudev K, Shetty M, Narahari M. Prevalence of medication-related problems among patients with renal compromise in an indian hospital. *J Clin Pharm Ther*. 2011, 36: 481-7.
6. Cardone KE, Bacchus S, Assimon MM, Pai AB, Manley HJ. Medication-related problems in ckd. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010, 17: 404-12.
7. Ruths S, Viktil KK, Blix HS. Classification of drug-related problems. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2007, 127: 3073-6.
8. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc*. 2001, 41: 192-9.
9. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990, 47: 533-43.
10. AbuRuz SM, Bulatova NR, Yousef AM. Validation of a comprehensive classification tool for treatment-related problems. *Pharm world sci*. 2006, 28: 222-32.
11. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals. *Drug Saf*. 2007, 30: 379-407.
12. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM, Group HS. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the netherlands. *Arch Intern Med*. 2008, 168: 1890-6.

13. Koh Y, Kutty FBM, Li SC. Drug-related problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender. *Ther Clin Risk Manag*. 2005, 1: 39-48.
14. Kaufmann CP, Stämpfli D, Hersberger KE, Lampert ML. Determination of risk factors for drug-related problems: a multidisciplinary triangulation process. *BMJ open*. 2015, 5: e006376.
15. Maes KA, Bruch S, Hersberger KE, Lampert ML. Documentation of pharmaceutical care: development of an intervention oriented classification system. *Int J Clin Pharm.* 2017, 39: 354-63.
16. Hamada N, Quintana Bárcena P, Maes KA, Bugnon O, Berger J. Clinical pharmacy activities documented (ClinPhADoc): development, reliability and acceptability of a documentation tool for community pharmacists. *Pharmacy.* 2019, 7: 162.
17. 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: 43-52.
18. van Mil JF, Westerlund LT, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother*. 2004, 38: 859-67.
19. Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. An abc of drug-related problems. *Drug saf.* 2000, 22: 415-23.
20. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, Cohen HJ, Feussner JR. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992, 45: 1045-51.
21. Krska J, Jamieson D, Arris F, McGuire A, Abbott S, Hansford D, Cromarty J. A classification system for issues identified in pharmaceutical care practice. J *Pharm Pract*. 2002, 10: 91-100.
22. Schaefer M. Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of pi-doc. *Pharm world sci.* 2002, 24: 120-7.
23. Chalasani SH, Ramesh M, Gurumurthy P. Pharmacist-initiated medication error-reporting and monitoring programme in a developing country scenario. *Pharmacy.* 2018, 6: 133.
24. Westerlund T, Almarsdóttir AB, Melander A. Drug-related problems and pharmacy interventions in community practice. *Int J Pharm Pract*. 1999, 7: 40-50.

25. Westerlund LT, Björk HT. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in sweden. *Ann Pharmacother.* 2006, 40: 1162-9.
26. Kwint H-F, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML. Effects of medication review on drug-related problems in patients using automated drug-dispensing systems. *Drugs Aging.* 2011, 28: 305-14.
27. Hämmerlein A, Griese N, Schulz M. Medication safety: survey of drug-related problems identified by community pharmacies. *Ann Pharmacother.* 2007, 41: 1825-32.
28. Hohmann C, Eickhoff C, Klotz J, Schulz M, Radziwill R. Development of a classification system for drug-related problems in the hospital setting and assessment of the inter-rater reliability. *J Clin Pharm Ther.* 2012, 37: 276-81.
29. Gordon KJ, Smith FJ, Dhillon S. The development and validation of a screening tool for the identification of patients experiencing medication-related problems. *Int J Pharm Pract.* 2005, 13: 187-93.
30. Horvat N, Kos M. Development and validation of the slovenian drug-related problem classification system based on the pcne classification v6.2. *Int J Clin Pharm.* 2016, 38: 950-9.
31. 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: 726-30.
32. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality a cost-of-illness model. *Arch Intern Med.* 1995, 155: 1949-56.
33. Fryckstedt J, Asker-Hagelberg C. Drug-related problems common in the emergency department of internal medicine-the cause of admission in almost every third patient according to quality follow-up. *Lakartidningen.* 2008, 105: 894-8.
34. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, Cadoret C, Fish LS, Garber L, Kelleher M, Bates DW. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *Jama.* 2003, 289: 1107-16.
35. Baena MI, Faus MJ, Fajardo PC, Luque FM, Sierra F, Martinez-Olmos J, Cabrera A, Fernandez-Llimos F, Martinez-Martinez F, Jiménez J. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006, 62: 387-93.

36. Al-Eidan F, McElnay J, Scott M, McConnell J. Management of helicobacter pylori eradication–the influence of structured counselling and follow-up. *Br J Clin Pharmacol*. 2002, 53: 163-71.
37. Dudas V, Bookwalter T, Kerr KM, Pantilat SZ. The impact of follow-up telephone calls to patients after hospitalization. *Am J Med*. 2001, 111: 26-30.
38. Al-Rashed S, Wright D, Roebuck N, Sunter W, Chrystyn H. The value of inpatient pharmaceutical counselling to elderly patients prior to discharge. *Br J Clin Pharmacol*. 2002, 54: 657-64.
39. Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H, Kettis-Lindblad Å, Melhus H, Mörlin C. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2009, 169: 894-900.
40. Hawley CE, Triantafylidis LK, Paik JM. The missing piece: clinical pharmacists enhancing the interprofessional nephrology clinic model. *J Am Pharm Assoc*. 2019, 59: 727-35.
41. Wang H, Chan A, Chen M, Liao C, Tian Y. Effects of pharmaceutical care intervention by clinical pharmacists in renal transplant clinics. *Transplant Proc*. 2008, 40: 2319-23.
42. Pai AB, Boyd A, Depczynski J, Chavez IM, Khan N, Manley H. Reduced drug use and hospitalization rates in patients undergoing hemodialysis who received pharmaceutical care: a 2-year, randomized, controlled study. *Pharmacotherapy*. 2009, 29: 1433-40.
43. Stemer G, Lemmens-Gruber R. The clinical pharmacist's contributions within the multidisciplinary patient care team of an intern nephrology ward. *Int J Clin Pharm.* 2011, 33: 759-62.
44. Zillich AJ, Saseen JJ, DeHart RM, Dumo P, Grabe DW, Gilmartin C, Hachey DM, Hudson JQ, Pruchnicki MC, Joy MS. Caring for patients with chronic kidney disease: a joint opinion of the ambulatory care and the nephrology practice and research networks of the american college of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2005, 25: 123-43.
45. RK KSA, Hada R. Analysis of eight years data of renal disorders in a tertiary care hospital in nepal. *Post-Graduate Medical Journal of NAMS*. 2009, 9: 28-34.

46. Okyere P, Okyere I, Ephraim RKD, Attakorah J, Osafo C, Arhin B, Bachelle S, Abaka-Yawson A. Spectrum and clinical characteristics of renal diseases in ghanaian adults: a 13-year retrospective study. *Int J Nephrol*. 2020, 2020: 1-5.
47. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The lancet*. 2012, 379: 165-80.
48. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro III AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009, 150: 604-12.
49. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, Mensah GA, Norrving B, Shiue I, Ng M. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *The Lancet Neurol*. 2016, 15: 913-24.
50. Khwaja A. Kdigo clinical practice guidelines for acute kidney injury. N*ephron Clin Pract.* 2012, 120: 179-84.
51. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int*. 1996, 50: 811-8.
52. Erdbruegger U, Okusa MD. Etiology and diagnosis of prerenal disease and acute tubular necrosis in acute kidney injury in adults. https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-diagnosis-of-prerenal-disease-and-acute-tubular-necrosis-in-acute-kidney-injury-in adults?search=Etiology%20and%20diagnosis%20of%20prerenal%20disease%20and%20acute%20tubular%20necrosis%20in%20acute%20kidney%20injury%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 15 Haziran 2021.
53. Praga M, Appel GB. Clinical manifestations and diagnosis of acute interstitial nephritis. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acute-interstitial nephritis?search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20acute%20interstitial%20nephritis.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 17 Haziran 2021.
54. Goicoechea M, Rivera F, López-Gómez JM, Abaka-Yawson A. Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013, 28: 112-5.

55. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Nasr SH. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int.* 2015, 87: 458-64.

56. Okusa MD, Rosner MH. Overview of the management of acute kidney injury (aki) in adults. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-acute-kidney-injury-aki-in-adults?search=Overview%20of%20the%20management%20of%20acute%20kidney%20injury%20(aki)%20in%20adults.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 21 Haziran 2021.

57. Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic gfr when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol*. 2013, 24: 877-88.

58. Kwong YD, Chen S, Bouajram R, Li F, Matthay MA, Mehta KM, Glidden DV, Liu KD. The value of kinetic glomerular filtration rate estimation on medication dosing in acute kidney injury. *PloS one*. 2019, 14: e0225601.

59. Luk CC-W, Chow K-M, Kwok JS-S, Kwan BC-H, Chan MH-M, Lai K-B, Lai FM-M, Wang G, Li PK-T, Szeto C-C. Urinary biomarkers for the prediction of reversibility in acute-on-chronic renal failure. *Dis Markers*. 2013, 34: 179-85.

60. Prakash J, Rathore SS, Arora P, Ghosh B, Singh TB, Gupta T, Mishra RN. Comparison of clinical characteristics of acute kidney injury versus acute-on-chronic renal failure: our experience in a developing country. *Hong Kong J Nephrol* 2015, 17: 14-20.

61. Zhou Q, Zhao C, Xie D, Xu D, Bin J, Chen P, Liang M, Zhang X, Hou F. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: impact on outcomes. *BMC Nephrol*. 2012, 13: 1-10.

62. Bedford M, Farmer C, Levin A, Ali T, Stevens P. Acute kidney injury and ckd: chicken or egg? *Am J Kidney Dis*. 2012, 59: 485-91.

63. Sterns RH. Diagnostic evaluation of adults with hyponatremia. https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-adults-with-hyponatremia?search=Diagnostic%20evaluation%20of%20adults%20with%20hyponatremia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 23 Haziran 2021.

64. Sterns RH. Causes of hypotonic hyponatremia in adults. https://www.uptodate.com/contents/causes-of-hypotonic-hyponatremia-in-adults?search=Causes%20of%20hypotonic%20hyponatremia%20in%20adults.

&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8 24 Haziran 2021.

65. Tierney WM, Martin DK, Greenlee MC, Zerbe RL, McDonald CJ. The prognosis of hyponatremia at hospital admission. *J Gen Intern Med*. 1986, 1: 380-5.

66. Turgutalp K, Ozhan O, Oguz EG, Horoz M, Camsari A, Yilmaz A, Kiykim A, Arici M. Clinical features, outcome and cost of hyponatremia-associated admission and hospitalization in elderly and very elderly patients: a single-center experience in turkey. *Int Urol Nephrol*. 2013, 45: 265-73.

67. Sharabi Y, Illan R, Kamari Y, Cohen H, Nadler M, Messerli F, Grossman E. Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. *J Hum Hypertens*. 2002, 16: 631-5.

68. Leung AA, Wright A, Pazo V, Karson A, Bates DW. Risk of thiazide-induced hyponatremia in patients with hypertension. *Am J Med.* 2011, 124: 1064-72.

69. Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2012, 59: 222-8.

70. Saepudin S, Wang L, Ball P. Pharmacists' roles in the management of hyponatremia in patients with heart failure. *IJPTP.* 2013, 4: 850-7.

71. Howard K, Salkeld G, White S, Mcdonald S, Chadban S, Craig JC, Cass A. The cost-effectiveness of increasing kidney transplantation and home-based dialysis. *Nephrology.* 2009, 14: 123-32.

72. Lankarani MM, Noorbala MH, Assari S. Causes of re-hospitalization in different post kidney transplantation periods. *Ann Transplant*. 2009, 14: 14-9.

73. Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transplant*. 2001, 15: 330-6.

74. Gokoel SR, Gombert-Handoko KB, Zwart TC, van der Boog PJ, Moes DJA, de Fijter JW. Medication non-adherence after kidney transplantation: a critical appraisal and systematic review. *Transplant Rev.* 2020, 34: 100511.

75. Chisholm MA, Spivey CA, Mulloy LL. Effects of a medication assistance program with medication therapy management on the health of renal transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm*. 2007, 64: 1506-12.

76. Donghong Y, Guo Q, Xin G, Song Y, Junli S, Wang S, Li X, Jinju D. The effect of inpatient pharmaceutical care on nephrotic syndrome patients after discharge: a randomized controlled trial. *Int J Clin Pharm*. 2020, 42: 617-24.
77. Carpenter DM, Blalock SJ, DeVellis RF. Patients with rare diseases using pharmacists for medication information. *J Am Pharm Assoc*. 2012, 52: e175-e82.
78. Pepper JK, Carpenter DM, DeVellis RF. Does adherence-related support from physicians and partners predict medication adherence for vasculitis patients? *J Behav Med.* 2012, 35: 115-23.
79. Wolters Kluwer. Lexicomp® Drug Interactions. https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist 5 Temmuz 2021.
80. Chan D-C, Chen J-H, Kuo H-K, We C-J, Lu I-S, Chiu L-S, Wu S-C. Drug-related problems (drps) identified from geriatric medication safety review clinics. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012, 54: 168-74.
81. Artusi R, Verderio P, Marubini E. Bravais-pearson and spearman correlation coefficients: meaning, test of hypothesis and confidence interval. *Int J Biol Markers*. 2002, 17: 148-51.
82. Abunahlah N, Elawaisi A, Velibeyoglu FM, Sancar M. Drug related problems identified by clinical pharmacist at the internal medicine ward in turkey. I*nt J Clin Pharm*. 2018, 40: 360-7.
83. Belaiche S, Romanet T, Allenet B, Calop J, Zaoui P. Identification of drug-related problems in ambulatory chronic kidney disease patients: a 6-month prospective study. *J Nephrol*. 2012, 25: 782-8.
84. Huri HZ, Wee HF. Drug related problems in type 2 diabetes patients with hypertension: a cross-sectional retrospective study. *BMC Endocr Disord*. 2013, 13: 1-12.
85. Schmidt IM, Hübner S, Nadal J, Titze S, Schmid M, Bärthlein B, Schlieper G, Dienemann T, Schultheiss UT, Meiselbach H. Patterns of medication use and the burden of polypharmacy in patients with chronic kidney disease: the german chronic kidney disease study. *Clin Kidney J.* 2019, 12: 663-72.
86. Sommer J, Seeling A, Rupprecht H. Adverse drug events in patients with chronic kidney disease associated with multiple drug interactions and polypharmacy. *Drugs Aging* 2020, 37: 359-72.
87. Garedow AW, Mulisa Bobasa E, Desalegn Wolide A, Kerga Dibaba F, Gashe Fufa F, Idilu Tufa B, Debalke S, Kumela Goro K. Drug-related problems and

associated factors among patients admitted with chronic kidney disease at jimma university medical center, jimma zone, jimma, southwest ethiopia: a hospital-based prospective observational study. *Int J Nephrol*. 2019, 2019: 1-9.

88. Mirkov S. Implementation of a pharmacist medication review clinic for haemodialysis patients. *N Z Med J*. 2009, 122: 25-37.
89. Salgado TM, Moles R, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Pharmacists' interventions in the management of patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2012, 27: 276-92.
90. Roy DA, Shanfar I, Shenoy P, Chand S, Kc BR. Drug-related problems among chronic kidney disease patients: a clinical pharmacist led study. *Int J Pharm Res*. 2020, 12: 79-84.
91. Ramadaniati HU, Anggriani Y, Wowor VM, Rianti A. Drug-related problems in chronic kidneys disease patients in an indonesian hospital: do the problems really matter. *Int J Pharm Phar Sci*. 2016, 8: 298-302.
92. Sheleme T, Sahilu T, Feyissa D. Identification and resolution of drug-related problems among diabetic patients attending a referral hospital: a prospective observational study. *J Pharm Policy Pract*. 2021, 14: 1-10.
93. Low JK, Williams A, Manias E, Crawford K. Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2015, 30: 752-61.
94. Mason NA. Polypharmacy and medication-related complications in the chronic kidney disease patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011, 20: 492-7.
95. Manley HJ, Drayer DK, Muther RS. Medication-related problem type and appearance rate in ambulatory hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2003, 4: 1-7.
96. Possidente CJ, Bailie GR, Hood VL. Disruptions in drug therapy in long-term dialysis patients who require hospitalization. *Am J Health Syst Pharm*. 1999, 56: 1961-4.
97. Yokum D, Glass G, Cheung CF, Cunningham J, Fan S, Madden AM. Evaluation of a phosphate management protocol to achieve optimum serum phosphate levels in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2008, 18: 521-9.
98. Walton T, Holloway KP, Knauss MD. Pharmacist-managed anemia program in an outpatient hemodialysis population. *Hosp Pharm*. 2005, 40: 1051-6.

99. Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere M-C. The importance of bone health in end-stage renal disease: out of the frying pan, into the fire? *Nephrol Dial Transplant.* 2004, 19: 9-13.
100. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, Chon Y, Gales B, Segre GV, Salusky IB. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int*. 1994, 46: 1160-6.
101. Chisholm M, Vollenweider L, Mulloy L, Jagadeesan M, Martin B, DiPiro J. Pharmaceutical care services reduce adverse drug reactions in renal transplant patients. *Pharmacotherapy.* 2000, 20: 1270.
102. Dvořáčková E, Rychlíčková J, Pávek P, Hojný M, Vlček J. Analysis and management of drug related problems on a nephrology ward from a pharmacist's point of view. *Pharmazie*. 2019, 74: 625-9.
103. Lampert ML, Kraehenbuehl S, Hug BL. Drug-related problems: evaluation of a classification system in the daily practice of a swiss university hospital. *Pharm world sci.* 2008, 30: 768-76.
104. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL. 2013 Accf/aha guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the american college of cardiology foundation/american heart Association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2013, 128: 1810-52.
105. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams Jr KF, Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation.* 2006, 114: 397-403.
106. Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, Pezzullo L, Epplin JJ. American geriatrics society 2019 updated ags beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019, 67: 674-94.
107. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013, 39: 165-228.
108. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clin Proc*. 2011, 86: 1113-23.

109. Khasawneh F, Karim A, Mahmood T, Ahmed S, Jaffri S, Tate M, Mehmood M. Antibiotic de-escalation in bacteremic urinary tract infections: potential opportunities and effect on outcome. *Infection.* 2014, 42: 829-34.
110. Auerbach M. Treatment of iron deficiency anemia in adults. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults?search=Treatment%20of%20iron%20deficiency%20anemia%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 10 Temmuz 2021.
111. Highlights of prescribing information thymoglobulin® https://www.fda.gov/media/74641/download 15 Temmuz 2021.
112. Fatehi P, Hsu C-y. Evaluation of acute kidney injury among hospitalized adult patients. https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-acute-kidney-injury-among-hospitalized-adult patients?search=Evaluation%20of%20acute%20kidney%20injury%20among%20hospitalized%20adult%20patients.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 17 Temmuz 2021.
113. Alvarez M, Errasti P, Lavilla F. Acute tacrolimus nephrotoxicity in renal transplant patients treated with clarithromycin. *Transplant Proc.* 1999, 31: 2250-1.
114. Kunicki PK, Sobieszczanska-Malek M. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and clarithromycin in a heart transplant patient. *Ther Drug Monit* 2005, 27: 107-8.
115. Ibrahim RB, Abella EM, Chandrasekar PH. Tacrolimus—clarithromycin Interaction in a patient receiving bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother*. 2002, 36: 1971-2.
116. Kennedy DT, Hayney MS, Lake KD. Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug interaction. *Ann Pharmacother.* 1996, 30: 951-4.
117. Raman GV, Sharman V, Lee H. Azathioprine and allopurinol: a potentially dangerous combination. *J Intern Med*. 1990, 228: 69-71.
118. Nix DE, Watson WA, Lener ME, Frost RW, Krol G, Goldstein H, Lettieri J, Schentag JJ. Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther*. 1989, 46: 700-5.

119. Lenssen R, Heidenreich A, Schulz JB, Trautwein C, Fitzner C, Jaehde U, Eisert A. Analysis of drug-related problems in three departments of a german university hospital. *Int J Clin Pharm*. 2016, 38: 119-26.
120. Gün Z. Ü. Pediatrik nefroloji servisinde izlenen kronik böbrek hastalarında klinik eczacılık hizmetlerinin değerlendirilmesi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Klinik Eczacılık Anabilim Dalı. Doktora tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2021
121. Protonix IV prescribing information https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020988s043lbl.pdf 18 Temmuz 2021.
122. Nasser SC, Nassif JG, Dimassi HI. Clinical and cost impact of intravenous proton pump inhibitor use in non-icu patients. *World J Gastroenterol*. 2010, 16: 982.
123. Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, Peter WLS. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am J Kidney Dis*. 2005, 46: 669-80.
124. Roberts JA, Kumar A, Lipman J. Right dose, right now: customized drug dosing in the critically ill. *Crit Care Med*. 2017, 45: 331-6.
125. Ostermann M, Chawla LS, Forni LG, Kane-Gill SL, Kellum JA, Koyner J, Murray PT, Ronco C, Goldstein SL, workgroup A. Drug management in acute kidney disease–report of the acute disease quality initiative XVI meeting. *Br J Clin Pharmacol.* 2018, 84: 396-403.
126. Barra ME, Fanikos J, Connors JM, Sylvester KW, Piazza G, Goldhaber SZ. Evaluation of dose-reduced direct oral anticoagulant therapy. *Am J Med*. 2016, 129: 1198-204.
127. Fahimi F, Emami S, Farokhi FR. The rate of antibiotic dosage adjustment in renal dysfunction. *Iran J Pharm Res*. 2012, 11: 157.
128. Cook L, Kahn SR, Goodwin J, Kovacs MJ. Frequency of renal impairment, advanced age, obesity and cancer in venous thromboembolism patients in clinical practice. *J Thromb Haemost*. 2007, 5: 937-41.
129. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006, 144: 673-84.
130. Hui K, Nalder M, Buising K, Pefanis A, Ooi KY, Pedagogos E, Nelson C, Kirkpatrick CM, Kong DC. Patterns of use and appropriateness of antibiotics

prescribed to patients receiving haemodialysis: an observational study. *BMC Nephrol*. 2017, 18: 1-9.

131. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america and the american thoracic society. *Clin Infect Dis*. 2016, 63: e61-e111.
132. Hooton TM, Gupta K. Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults. https://www.uptodate.com/contents/acute-complicated-urinary-tract-infection-including-pyelonephritis-in-adults?search=Acute%20complicated%20urinary%20tract%20infection%20(including%20pyelonephritis)%20in%20adults%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 21 Temmuz 2021.
133. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect.* 2013, 14: 73-156.
134. Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, Schnipper JL. Hospital-based medication reconciliation practices: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2012, 172: 1057-69.
135. Khan MU, Ahmad A. The impact of clinical pharmacists' interventions on drug related problems in a teaching based hospital. *Int J Pharm Clin Res*. 2014, 63: 276-80.
136. Patel HR, Pruchnicki MC, Hall LE. Assessment for chronic kidney disease service in high-risk patients at community health clinics. *Ann Pharmacother.* 2005, 39: 22-7.
137. Argaw AM, Hiwet T, Derse BB. Drug therapy problems and determinants among ambulatory type 2 diabetes mellitus patients: pharmacists' intervention in South-East Ethiopia. *Endocrinol Metab Syndr*. 2019, 8: 2161-1017.
138. Salomon L, Deray G, Jaudon M, Chebassier C, Bossi P, Launay-Vacher V, Diquet B, Ceza J, Levu S, Brücker G. Medication misuse in hospitalized patients with renal impairment. *Int J Qual Health Care*. 2003, 15: 331-5.
139. Sweileh WM, Janem SA, Sawalha AF, Abu-Taha AS, Zyoud SeH, Sabri IA, Al-jabi SW, Jaradat NA, Zaid AANM. Medication dosing errors in hospitalized

patients with renal impairment: a study in palestine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007, 16: 908-12.

140. Hassan Y, Al-Ramahi RJ, Aziz NA, Ghazali R. Impact of a renal drug dosing service on dose adjustment in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother*. 2009, 43: 1598-605.
141. Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz Ò, Saad ED. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005, 56: 286-90.
142. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS one*. 2009, 4: e4439.
143. Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy*. 2002, 22: 915-23.
144. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, Benser M, Bates DW. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med.* 2001, 161: 1629-34.
145. Martin JE, Zavala EY. The expanding role of the transplant pharmacist in the multidisciplinary practice of transplantation. *Clin Transplant*. 2004, 18: 50-4.
146. Taber DJ, Spivey JR, Tsurutis VM, Pilch NA, Meadows HB, Fleming JN, McGillicuddy JW, Bratton CF, Treiber FA, Baliga PK. Clinical and economic outcomes associated with medication errors in kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014, 9: 960-6.

EKLER

EK 1. İnönü Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı

EK 2. Aydınlatılmış Onam Formu

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR VE YAYIN ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİCİ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sizi Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN tarafından yürütülen ' Nefroloji Servisinde Yatan Hastalarda 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 şâhısa verilmeyecektir**.

1. ARAŞTIRMANIN ADI: Nefroloji Servisinde Yatan Hastalarda Klinik Eczacılık Hizmetlerinin Değerlendirilmesi

2. KATILIMCI SAYISI: Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı en az 60'dır.

3.ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ: Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre hastanede yatış sürenizdir.

4. ARAŞTIRMANIN AMACI:
Bu araştırmanın amacı İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nefroloji servisinde yatan hastalara klinik eczacılık hizmetleri sunulması ve olası ilaç kaynaklı sorunların saptanarak sonuçların ilgili hekimle veya sağlık personeliyle sözlü ve yazılı olarak paylaşılmasıdır. Sonuçların olumlu olması halinde kalıcı çözümler üretilmesi planlanmaktadır.

EK 2. Aydınlatılmış Onam Formu (Devam)

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ .
SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR VE YAYIN ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİCİ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Bu araştırmaya dahil edilebilmek için sahip olmanız gereken koşullar şunlardır; Etik kurul onayını takip eden 7 ay içinde İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nefroloji servisinde yatıyor olmak.

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Bu araştırmada yapılacak işlemler şu şekildedir;
Hastalardan ad-soyad, yaş, eşlik eden hastalıklar, kullandığı ilaçlar ve kullanım süreleri; hasta profil kaydı yardımıyla toplanacaktır. Bu süreçte çalışma grubundaki hastalara klinik eczacılık hizmetleri sunulacak ve olası ilaç kaynaklı sorunlar değerlendirilecektir. Sonuçlar öneri olarak servis hekimlerine yazılı ve sözlü olarak sunulacak, hekimlerin kabul ve ret oranları kaydedilecektir.

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 Selim GÖK tarafından karşılanacaktır.

9. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırıcıyı 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.

İstediğinizde Günün 24 Saati Ulaşılabilecek Araştırmacınızın Adres ve Telefonları:

Selim GÖK

EK 2. Aydınlatılmış Onam Formu (Devam)

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR VE YAYIN 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 da 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 3. Hasta Profil Kaydı

HASTA PROFİL KAYDI		
Adı Soyadı (baş harfleri)		
Cinsiyet	☐ Kadın	☐ Erkek
Doğum tarihi		
Kronik Hastalıklar		
Hastanede yatış nedeni		
Hastanede yatış süresi		
Yatış Öncesi Kullandığı İlaçlar		
Klinik Seyir		

EK 4. Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Selim GÖK

Yabancı dili : İngilizce

Yazışma adresi : İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı Kat:3
Battalgazi/MALATYA

ÖĞRENİM

Uzmanlık : İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Klinik Eczacılıkta Uzmanlık Eğitimi, 2018-

Lisans : Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık, 2017

Lise : Salihli Anadolu Öğretmen Lisesi, Salihli/MANİSA

SINAVLAR

YDS (2017): 66.25

EUS (2017): 76.93

YÖKDİL (2019): 90.00

BULUNULAN GÖREVLER

İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde Klinik Eczacılıkta Uzmanlık Araştırma Görevlisi

2018-

EK 4. Özgeçmiş (Devam)

BİLİMSEL YAYINLAR

A. Makaleler

A1. Science Citation Index (SCI), Social Science Citation Index (SSCI), Arts and Humanities Citation Index (AHCI) tarafından taranan dergilerde yayımlanan teknik not, editöre mektup, tartışma, örnek olay/olgu sunumu ve özet türünden yayınlar dışındaki makaleler

Özdemir, Z., Alagöz, M. A., Bahçecioğlu, Ö. F., & **Gök, S.** (2021). Monoamine Oxidase-B (MAO-B) Inhibitors in the Treatment of Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Current Medicinal Chemistry*. 28(29), 6045-6065. https://doi.org/10.2174/0929867328666210203204710

A2. SCI-Expanded tarafından taranan dergilerde yayımlanan teknik not, editöre mektup, tartışma, örnek olay/olgu sunumu ve özet türünden yayınlar dışındaki makaleler

Sarıcı, A., Erkurt, M. A., Bahçecioğlu, Ö. F., Biçim, S., Berber, İ., **Gök, S**., ... & Kuku, İ. (2021). Lenograstim versus filgrastim in mobilization before autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and lymphoma-Single center experience. *Transfusion and Apheresis Science*, 60(2021) 103127. https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103127

Sarıcı, A., Erkurt, M. A., Bahçecioğlu, Ö. F., **Gök, S**., Kuku, İ., Biçim, S., ... & Özgül, M. (2021). Filgrastim alone versus cyclophosphamide and filgrastim for mobilization in multiple myeloma patients. *Transfusion and Apheresis Science*, 60(2021) 103159. https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103159

Sarici, A., Erkurt, M. A., Kuku, I., **Gök, S**., Bahcecioglu, O. F., Bicim, S., ... & Ozgul, M. (2021). Selection of the mobilization regimen in lymphoma patients: A retrospective cohort study. *Transfusion and Apheresis Science*, 60(2021) 103251. https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103251

Gök, S., Bahçecioglu, Ö. F., Durmuş, M., Gun, Z. U., Ersoy, Y., Aytemur Z.A., Ulutaş, Ö. (2021). The safety profile of favipiravir in COVID-19 patients with severe renal impairment. *International Journal of Clinical Practice*, https://doi.org/10.1111/ijcp.14938

A3. SCI, SCI-Expanded, SSCI ve AHCI dışındaki indeks ve özler tarafından taranan dergilerde yayımlanan teknik not, editöre mektup, tartışma, örnek olay/olgu sunumu ve özet türünden yayınlar dışındaki makaleler

Gun, Z. U., Bahcecioglu, O. F., **Gök, S**. (2020). Linezolid drug interactions: A retrospective study. *Medicine Science*, 9(2), 320-2. http://dx.doi.org/10.5455/medscience.2019.08.9190

Sarici, A., Erkurt, M. A., Kuku, I., **Gök, S.**, Bahcecioglu, O. F., Bicim, S., ... & Ozgul, M. (2021). FLAMSA vs BU-FLU in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Medical Science and Discovery*, 8(6), 348-52. https://doi.org/10.36472/msd.v8i6.545

Sarici, A., Erkurt, M. A., Kuku, I., Bahcecioglu, O. F., **Gök, S.**, Bicim, S., ... & Kaya, E. (2021). Comparison of efficacy and toxicity of treosulfan-fludarabine and busulfan-cyclophosphamide conditioning regimens in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Medicine Science*, 10(4), 1133-7. http://dx.doi.org/10.5455/medscience.2021.03.083

A4. ULAKBİM tarafından taranan ulusal hakemli dergilerde yayımlanan teknik not, editöre mektup, tartışma, örnek olay/olgu sunumu ve özet türünden yayınlar dışındaki makaleler

Bahcecioglu, O. F., **Gök, S.**, Arısoy, S. (2020). Mevcut COVID-19 Tedavisine Alternatif Olabilecek İlaçlar ve Kök Hücre Tedavisi. *Journal of Literature Pharmacy Sciences,* 9(3), 319-28. http://dx.doi.org/10.5336/pharmsci.2020-76186

Gök, S., Bahcecioglu, O. F., Arısoy, S. (2021). Erişkinlerde COVID-19' a Karşı Güncel Tedavi Yaklaşımları. *Journal of Literature Pharmacy Sciences,* 10(1). http://dx.doi.org/10.5336/pharmsci.2020-76188

A5. Teknik not, editöre mektup, tartışma, örnek olay/olgu sunumu ve özet türünden yayınlar

Memiş, H., Çakır, A., Durmuş, M., **Gök, S.**, & Bahçecioğlu, Ö. F. (2021). Is sitagliptin effective for the treatment of COVID-19. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 0(1). http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2021-002702,

Bahçecíoğlu, Ö. F., **Gök, S.**, & Durmuş, M. (2021). Is it safe to use remdesivir in combination with a combined p-glycoprotein and CYP3A4 inhibitor? *European Journal of Hospital Pharmacy*, *28*(2). http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2021-002680

Bahçecioğlu, Ö. F., **Gök, S.**, Durmuş, M., & Sarıcı, A. (2021). Is there any difference between busulfan-cyclophosphamide and cyclophosphamide-busulfan in patients underwent allogeneic transplantation? *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.06.005

Durmuş, M., Bahçecioğlu, Ö. F., & **Gök, S.** (2021). Daptomycin in combination with rosuvastatin induced blood creatine phosphokinase elevation. *European Journal of Hospital Pharmacy*, *28*(4), 234-236. http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002218

B. Bildiriler

B1. Uluslararası kongre, sempozyum, panel, çalıştay (workshop) gibi bilimsel, sanatsal toplantılarda sözlü veya poster olarak sunulan ve programda yer alan bildiriler

Gun, Z. U., **Gök, S**., Bahcecioglu, O. F. (2019). Determination of potential drug-drug interactions in nephrology clinic. ISOPS-12 (Poster)

Gun, Z. U., Tutuş, B., **Gök, S**., Bahcecioglu, O. F. (2019). Drug use evaluation in patients with hepatic impairment. ESCP Symposium 2019 in Ljubljana (Poster)

Gun, Z. U., Karaköy, Z., **Gök, S**., Bahcecioglu, O. F. (2019). A comparison of medication histories obtained by a health care professional versus clinical pharmacist in gastroenterology department. ESCP Symposium 2019 in Ljubljana (Poster)

Gun, Z. U., Bahcecioglu, O. F., **Gök, S**. (2020). Linezolid drug interactions: retrospective study. International Multidisciplinary Symposium on Drug Research & Development (DRD 2019) (Sözlü Sunum)

Gun, Z. U., Yüce, H., **Gök, S**., Bahcecioglu, O. F. (2020). A comparison of medication histories obtained by a health care professional versus clinical pharmacist in nephrology department. International Multidisciplinary Symposium on Drug Research & Development (DRD 2019) (Poster)

Durmus, M., Gok S., Bahcecioglu O. F., Gun Z. U., Hacıevliyagil S. S. (2021). Assessment of the Proper Inhaler Technique in Asthma and COPD Patients. 13th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-13) (Sözlü Sunum)