



BEZMİÂLEM
VAKIF ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ KLİNİK ECZACILIK UZMANLIK EĞİTİMİ
PROGRAMI

BÖBREK FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA İLAÇ
KULLANIMININ İNCELENMESİ VE KLİNİK ECZACILIK
HİZMETLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Özge ÖZMEN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fikret Vehbi İZZETTİN

Mayıs 2023

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ KLİNİK ECZACILIK UZMANLIK EĞİTİMİ
PROGRAMI

BÖBREK FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA İLAÇ
KULLANIMININ İNCELENMESİ VE KLİNİK ECZACILIK
HİZMETLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Özge ÖZMEN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fikret Vehbi İZZETTİN

Mayıs 2023

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Uzmanlık Programı öğrencisi Özge Özmen, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “BÖBREK FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA İLAÇ KULLANIMININ İNCELENMESİ VE KLİNİK ECZACILIK HİZMETLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı tezini 18.05.2023 tarihinde aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Fikret Vehbi İZZETTİN**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Mesut SANCAR**

Marmara Üniversitesi

Prof. Dr. V. Melih ALTAN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi



Canım aileme,

ÖNSÖZ

Klinik eczacılık ile tanışmamı sağlayan, uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca ilgisini ve desteğini eksik etmeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Fikret Vehbi İzzettin'e,

Klinik eczacı olma fikrinin aklıma yerleştiği ilk günden bu güne; ihtiyacım olan her alanda benden yardımlarını esirgemeyen, mesleki anlamda gelişmeye katkı sağlayan, ilgisini ve samimi desteğini her daim hissettiğim hocam Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Yunus Bektay'a,

Klinik ortamda tanıdığım ilk hekim olan; bakış açısı, hastalara yaklaşımı ve klinik tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, tez çalışmam süresince de desteğini ve ilgisini esirgemeyen Prof. Dr. Cumali Karatoprak'a, tez süresince çalışma fırsatı bulduğum Bezmialem Vakıf Üniversitesi Genel Dahiliye hekimleri ve servis ekibine,

Lisans eğitimimden bu yana üzerimde emeği olan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nin tüm hocalarına,

Uzmanlık eğitimine birlikte başladığım ve bu süreç boyunca hep yanımda olan, bana en güzel şekilde destek olan Ecz. Damla Sosyal'e,

Beni hep çok iyi anlayan, ihtiyacım olduğunda dinleyip motive eden, içtenliğini her zaman hissettiğim Uzm. Ecz. Derya Egeli'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca okuldaki ablam olan, beni hep iyiye yönlendiren ve destek olan Öğr. Gör. Dr. Betül Sömbül Şekerci'ye,

Enerjisi ve samimiyetiyle eğitim sürecime renk katan, ne zaman ihtiyacım olsa yanımda bulduğum Arş. Gör. Berre Mercümeke'e,

Varlıkları ve destekleri için Ecz. Tubanur Bekler, Ecz. Kadriye Coşkun ve Ecz. Şeyma Demirhan'a; güzel ortamımıza yeni dahil olan Ecz. Halime Yılmaz ve Ecz. Edanur Yusuf'a,

Bana benden daha çok inanan, her koşulda destekleyen ve yol gösteren ablalarım ve abime, varlığı ile bana sevmenin bambaşka boyutunu gösteren yeğenim Ahmet Selim'e, koşulsuz sevgileri ile hep yanımda olan anne ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Mayıs 2023

Özge ÖZMEN

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Özge ÖZMEN

İmza

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	iv
BEYAN.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Klinik Eczacılık.....	3
2.1.1 İlaç ile ilişkili sorunlar	4
2.1.2 İlaç ile ilişkili sorunların sınıflandırılması	5
2.2 Böbrek Fonksiyon Bozukluğu.....	6
2.2.1 Akut böbrek hasarı (ABH).....	9
2.2.2 Kronik böbrek hastalığı (KBH).....	11
2.3 Böbrek Fonksiyon Bozukluğunda İlaç Kullanımı.....	12
2.4 Böbrek Fonksiyon Bozukluğunda Klinik Eczacının Rolü	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1 Çalışma Tasarımı ve Popülasyonu	15
3.1.1 Çalışmaya dahil edilme kriterleri	16
3.1.2 Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	16
3.2 Veri toplama.....	17
3.3 Sonuçların Değerlendirilmesi	18
3.4 Etik Onay	18
3.5 Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması.....	18
3.6 İstatistiksel Analiz.....	19
4. BULGULAR.....	20
4.1 Demografik Bilgiler ve Hasta Verileri	20
4.2 Laboratuvar verileri.....	24
4.3 İlaç ile İlişkili Sorunlar	25
4.3.1 İlaç ile ilişkili sorunların sınıflandırılması	27
4.3.2 Tespit edilen ilaç ile ilişkili sorunlar	27
4.3.3 İLİS nedenleri.....	28
4.3.4 Klinik eczacı önerileri	36

5. TARTIŞMA ve SONUÇ	41
KAYNAKÇA	51
EKLER.....	57
ÖZGEÇMİŞ.....	73



KISALTMALAR LİSTESİ

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ACCP	: American College of Clinical Pharmacy
ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
AKIN	: Acute Kidney Injury Network
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ASHP	: American Society of Health-System Pharmacists
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BUN	: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)
CrCl	: Creatinine Clearance (Kreatinin klirensi)
CRP	: C-Reaktif Protein
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation
CAA	: Çeyrekler Arası Açıklık
d	: Etki Büyüklüğü
dk	: Dakika
DRPs	: Drug Related Problems
eGFR	: Estimated Glomerular Filtration Rate (Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı)
İLİS	: İlaç ile İlişkili Sorun
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
MDRD	: Modification of Diet in Renal Diseases Study
NCC-MERP	: National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
NSAİİ	: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PAS	: Problems, Assessment, and Solutions
PCNE	: Pharmaceutical Care Network Europe (Avrupa Farmasötik Bakım Ağı)
PI-Doc	: Problem-Intervention Documentation

RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RIFLE	: Risk, Injury, Failure; Loss, End-Stage Renal Disease
SHB-SEP	: Health Base Foundation Subjective Evaluation Plan
SPSS	: Statistical Package for Social Science
SS	: Standart Sapma



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1: Akut böbrek hasarının sınıflandırılması.	9
Tablo 2.2: GFR düzeyine göre KBH sınıflandırması.....	12
Tablo 4.1: Demografik veriler.....	21
Tablo 4.2: Hastaların çalışmaya dahil edildikleri sıradaki laboratuvar verileri.	24
Tablo 4.3: Gruplarda tespit edilen İLİS ile ilgili bilgiler.	26
Tablo 4.4: Üç gruptaki İLİS sınıflandırılması ile ilgili bilgiler.....	27
Tablo 4.5: Gruplardaki İLİS nedenleri ile ilgili bilgiler.....	28
Tablo 4.6: Gruplardaki ilaç-ilaç etkileşimlerine dair bilgiler.....	30
Tablo 4.7: Renal disfonksiyon ile ilişkili ilaçlar.	34
Tablo 4.8: İLİS ve renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS ile korelasyon gösteren bazı faktörler.	36
Tablo 4.9: Müdahale grubunda ilaç ile ilişkili sorunlara klinik eczacı tarafından yapılan girişimler.	37
Tablo 4.10: Müdahale grubunda yapılan girişimlerin kabul durumuna ait bilgiler.	38
Tablo 4.11: Müdahale grubundaki İLİS'lerin durumu ile bilgiler.	39
Tablo 4.12: Klinik eczacı tarafından yapılan önerilere örnekler.....	39

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 3.1: Çalışma tasarım şeması	17
Şekil 3.2: Güç grafiği	19
Şekil 4.1: Kontrol grubunda en sık kullanılan ilaçlar	22
Şekil 4.2: Eğitim grubunda en sık kullanılan ilaçlar.....	23
Şekil 4.3: Müdahale grubunda sık kullanılan ilaçlar	24
Şekil 4.4: İlaç-ilaç etkileşimleri.....	30
Şekil 4.5: Gruplardaki ilaç-ilaç etkileşimleri risklerinin karşılaştırılması.	31
Şekil 4.6: İLİS ve renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'in üç hasta grubunda karşılaştırılması	32
Şekil 4.7: Renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili İLİS detayları	32
Şekil 4.8: Kontrol grubundaki renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'lerin dağılımı	33
Şekil 4.9: Eğitim grubundaki renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'lerin dağılımı	33
Şekil 4.10: Müdahale grubundaki renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'lerin dağılımı	34

BÖBREK FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA İLAÇ KULLANIMININ İNCELENMESİ VE KLİNİK ECZACILIK HİZMETLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Bu çalışma ile genel dahiliye servisinde yatmakta olup böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç kullanımının incelenmesi, ilaç ile ilişkili sorunların (İLİS) tespiti ve çözümünde klinik eczacılık hizmetlerinin değerlendirilmesi ve renal doz ayarı gerektiren ilaçların kullanımında klinik eczacının bilgilendirme ve müdahalesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma, Kasım 2021-Kasım 2022 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin Genel Dahiliye servisinde yürütülen prospektif, yarı-deneysel bir çalışmadır. Araştırma üç ardışık dönemde alınan hasta grupları ile yapılmış olup hastalar İLİS tespiti, renal doz ayarı gerektiren ilaçların kullanımı ve uygunluğu açısından incelenmiştir. Klinik eczacı ilk grupta herhangi bir müdahalede bulunmazken ikinci grupta hastaların bakımından sorumlu hekimlere sık kullanılan ilaç gruplarında renal doz ayarlamaları ile ilgili bilgilendirme sunumu yapmış ve hastalar bu sunum sonrası çalışmaya dahil edilmiştir. Üçüncü grupta ise klinik eczacı doğrudan serviste yer alarak hastalardaki İLİS'leri tespit etmiş ve bunların çözümüne yönelik girişimlerde bulunmuştur. İLİS sınıflandırması, PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe) V9.1'e göre yapılmıştır.

Çalışmaya toplam 160 kişi dahil edilmiştir. Kontrol, eğitim ve müdahale grubundaki hastaların yaş ortalaması sırasıyla $73,1\pm 10,3$; $75,6\pm 8,49$ ve $74,5\pm 10,1$ olarak tespit edilmiştir. Hastalarda en sık görülen komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon ve kalp yetmezliği olmuştur. Gruplarda tespit edilen İLİS sayısı sırasıyla 238, 195 ve 169'dur. Çalışma sırasında müdahale grubundaki 80 İLİS'e yönelik 156 öneride bulunulmuştur. Bu önerilerin 154'ü (%98,71) hekimler tarafından kabul edilmiştir. Gruplar arasında toplam İLİS ve renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS sayısı açısından sayısal farklılıklar görülse de istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Kontrol ve müdahale grupları arasında renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS tespit edilen hasta sayısında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Çalışmamızda tespit edilen İLİS ve buna yönelik girişimlerin kabul oranının yüksek olması klinik eczacının, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç kullanımının ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesine katkısı olduğunu göstermektedir. Gruplar arasında toplam İLİS ve renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili İLİS açısından sayısal azalmalar gözlenmiştir. Kontrol ve müdahale grupları arasında renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS tespit edilen hasta sayısında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre klinik eczacının özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu

olan hastaların tedavisinde, sađlık ekibinin içinde yer almasının hasta sonuçlarının iyileřtirilmesine katkı sađlayacađı dűřunűlmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bűbrek fonksiyon bozukluđu, ilaç ile iliřkili sorun, klinik eczacı, farmasűtik bakım



INVESTIGATION OF DRUG USE AND EVALUATION OF CLINICAL PHARMACY SERVICES IN PATIENTS WITH RENAL IMPAIRMENT

SUMMARY

This study aims to assess drug use, identify, and resolve drug-related problems (DRPs) and evaluate clinical pharmacy services in patients with renal impairment who are admitted to the internal medicine ward. Additionally, the study aims to assess the involvement and education provided by the clinical pharmacist in the use of drugs that require renal dose adjustment.

The study is a prospective, quasi-experimental study conducted in the General Internal Medicine ward of a university hospital between November 2021 and November 2022. The study was conducted with patient groups taken in three consecutive periods, and the patients were evaluated regarding the DRPs, and the use of drugs that require renal dose adjustment. In the first group, the clinical pharmacist did not make any interventions. However, in the second group, patients were included in the study after an educational presentation about renal dose adjustments in the frequently used drug groups to the physicians responsible for the care of the patients. In the third group, the clinical pharmacist played an active role in the ward by identifying and resolving DRPs through direct interventions. DRPs were classified according to PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe) V9.1.

In this study, 160 patients with an average age of $73,1 \pm 10,3$; $75,6 \pm 8,49$ and $74,5 \pm 10,1$ in control, education, and intervention groups respectively. The most common comorbidities observed in patients were hypertension, diabetes, coronary artery disease, atrial fibrillation, and heart failure, respectively. A total of 238, 195, and 169 DRPs were detected in three groups, respectively. During the study, the clinical pharmacist made 156 recommendations for 80 DRPs in the intervention group. Of these recommendations, 154 (98.71%) were accepted by the physicians. Numeric differences were observed between the groups in terms of the total number of DRPs and DRPs related to renal dysfunction; however, no significant difference was found statistically ($p > 0.05$). However, there was a statistically significant difference in the number of patients with DRPs associated with renal dysfunction between the control and intervention groups ($p < 0.05$).

The high acceptance rate of DRPs and interventions detected in our study shows that the clinical pharmacist contributes to the improvement of patients' drug use and patient outcomes. Numerical reductions in total DRPs and DRPs associated with renal dysfunction were observed between groups. There was a significant difference between the control and intervention groups in the number of patients associated with

renal dysfunction. According to these results, it is thought that the clinical pharmacist's involvement in the healthcare team, especially in the treatment of patients with kidney dysfunction, will contribute to improving patient outcomes.

Keywords: Renal impairment, drug-related problems (DRPs), clinical pharmacist, pharmaceutical care



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrekler vücutta birçok önemli göreve sahip olup temel fonksiyonları; vücuttaki sıvı-elektrolit dengesinin ve asit-baz dengesinin regülasyonunu sağlamak, metabolik atıkların ve ilaç gibi ekzojen maddelerin vücuttan uzaklaştırılmasını sağlamak, endokrin ve metabolik fonksiyonları yürütmektir. Böbrekler bu fonksiyonları glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorpsiyon ve sekresyon gibi temel işlemler ile gerçekleştirirler [1,2].

Çeşitli sebeplerden dolayı böbrek fonksiyonlarında azalma görülebilmektedir. Bu azalma, böbrek fonksiyonlarını değerlendirmeyi mümkün kılan çeşitli parametreler ile saptanabilir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), renal fonksiyonları değerlendirmek açısından önemli bir yere sahiptir. Serum kreatinin değeri kullanılarak tahmini GFR hesaplanması pratikte sık kullanılan bir yöntem olup hastaların değerlendirilmesinde, ilaç dozlarının ayarlanmasında yararlı olmaktadır [1].

GFR değeri düşük olan hastalarda mevcut durum akut bir böbrek hasarını veya kronik böbrek hastalığını işaret edebilir. Akut böbrek hasarı (ABH), glomerüler filtrasyon hızında ani azalma ile gelişen bir tablodur. Çeşitli durumlar akut böbrek hasarına neden olabilmektedir. İlaçlara bağlı akut böbrek hasarı da karşılaşılan durumlardan olup non-steroid antiinflatuar ilaçlar, kalsinörin inhibitörleri ve ACE inhibitörleri akut böbrek hasarı ile ilişkili olabilecek ilaçlardandır. ABH, öncesinde renal fonksiyonları normal olanlarda gelişebileceği gibi kronik böbrek hastalığı zemininde de ortaya çıkabilmektedir [1,3].

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrekteki yapısal veya işlevsel bozukluğun en az 3 ay süre ile devam etmesi durumudur. Prevalansı %10-15 arasında değişmekte olup hastaların yaşam kalitesini ciddi olarak etkilemektedir. Diyabet, hipertansiyon ve glomerüler hastalıklar kronik böbrek hastalığına neden olabilecek durumlardandır [1].

Kronik böbrek hastalığı takip edilmesi gereken, mortalite ve morbidite oranları yüksek bir durumdur. Hastalığın son dönem böbrek hastalığına ilerlememesi ve renal replasman tedavi gerekliliğini minimum düzeye indirmek adına çeşitli önlemler

alınmalı, hastalar yakından takip edilmelidir. Kronik böbrek hastaları, ilaç kullanımı açısından oldukça hassas bir popülasyon olduklarından bu hastalarda muhtemel nefrotoksik ajanlardan mümkün olduğunca kaçınmak gereklidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastada akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığı ayrımını yapmak önemlidir. Bu doğrultuda hastaların önceki sonuçları yol gösterici olabilmektedir. Ancak genel olarak akut veya kronik fark etmeksizin böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ilaç kullanımı açısından dikkat gösterilmesi gereken hastalardır. Renal fonksiyonlarda kötüleşmeye neden olabilecek ilaçlardan uzak durulmalı, özellikle eliminasyonu renal yoldan olan ilaçların dozlarının hasta özelinde ayarlanması gerekmektedir.

Klinik eczacılık hasta odaklı bir eczacılık hizmetidir. ACCP (American College of Clinical Pharmacy), klinik eczacılığı akılcı ilaç kullanımının bilimi ve pratiği ile ilgilenen eczacılık alanı olarak tanımlamıştır. Başka bir ifade ile klinik eczacılık, eczacının sahip olduğu bütün farmasötik bilgileri hasta bakımı yararına kullandığı bir sağlık bilimi uzmanlığıdır [4,5].

İlaç ile ilişkili sorunların (İLİS) tespiti, çözümü ve önlenmesi; terapötik etkiyi optimize etmek ve muhtemel advers etkileri minimize etmeyi amaçlayan klinik eczacıların en önemli görevlerindedir [5]. PCNE (The Pharmaceutical Care Network Europe)'ye göre İLİS, arzu edilen sağlık çıktısına etki eden veya potansiyel olarak etki edebilecek olay ya da durumlar olarak tanımlanmaktadır [6].

İlaç incelemesi (Medication review) hastaların ilaç kullanımını optimize etmek ve sonuçları iyileştirmek amacı ile yapılan bir değerlendirmedir. Bu değerlendirme içerisinde ilaç ile ilişkili sorunların tespiti ve çözüm önerileri yer almaktadır [5]. İlaç tedavisi alan bütün hastalarda ilaç ile ilişkili sorunlar ile karşılaşmak mümkün olmakla birlikte bazı hastalarda bu risk daha yüksek olabilmektedir. Yaşlı hastalar, böbrek fonksiyon bozukluğu veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar, çok sayıda ilaç kullanımı olan hastalar ilaç ile ilişkili sorun görülme olasılığı yüksek olan hasta gruplarına örnek olarak verilebilir. Bu hastalarda klinik eczacı tarafından yapılan ilaç incelemesi ilaç ile ilişkili sorunların saptanması ve çözümünde önemli role sahip olabilir. Literatürde ilaç ile ilişkili sorunların tespiti ve yönetiminde eczacının rolünü araştıran çalışmalar mevcut olup klinik eczacının diğer sağlık profesyonelleri ile

işbirliği içerisinde çalışması ile ilaç ile ilişkili sorunların tespiti ve çözümünde önemli rol oynayacağı düşünülmektedir.

Bu araştırma ile Genel Dahiliye servisinde yatan ve böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalardaki ilaç kullanımını incelemek, ilaç ile ilişkili problemlerin tespit ve çözümünde klinik eczacının rolünü değerlendirmek amaçlanmıştır. Ayrıca Genel Dahiliye servisinde sık kullanılan ve böbrek fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması gerektiren ilaçlarda klinik eczacı tarafından yapılan bilgilendirme toplantılarının ve klinik eczacı müdahalesinin etkisini araştırmak hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Klinik Eczacılık

Klinik eczacılık, akılcı ilaç kullanımının bilimi ve uygulaması ile ilgili eczacılık alanıdır. Aynı zamanda, eczacıların ilaç tedavisini optimize ederek sağlık ve iyilik halinin devamını sağlamaya, hastalıkları önlemeye katkıda bulunduğu sağlık bilimi disiplini [7].

Klinik eczacılık disiplininin sağlık ve yaşam kalitesini iyileştiren yeni bilgilerin üretimine katkı sağlama yükümlülüğü bulunmaktadır. Bu doğrultuda klinik eczacılık alanındaki araştırmacılar, ilaçların kullanımına ilişkin olarak klinik açıdan karar vermeyi destekleyecek, sağlık ve yaşam kalitesinin artmasına katkıda bulunacak yeni bilgilerin üretilmesinde, yayılmasında ve uygulamasında görev alırlar [7,8].

Sağlık bakımı sisteminde klinik eczacılar, ilaçların terapötik kullanımı konusunda uzman olup ilaçların güvenli, uygun ve maliyet-etkili şekilde kullanımında bilimsel açıdan geçerli bilgi ve öneriler için birincil kaynaktır. Klinik eczacılar, hasta bakımında istenen terapötik hedeflere ulaşmak amacı ile kanıta dayalı terapötik kılavuzları, gelişmekte olan bilim ve teknolojileri, ilgili yasal, etik ve mesleki prensipleri takip eder ve uygular [7]. Tüm sağlık hizmeti merkezlerinde hastalara kapsamlı ilaç yönetimi ve ilgili konularda hizmet sağlar ve hasta sonuçlarını optimize etmek amacı ile bireysel veya diğer sağlık profesyonelleri ile işbirliği içerisinde çalışır, ilaç tedavisini yönetme sorumluluğunu üstlenirler [7,9].

Klinik eczacılık ifadesindeki klinik kelimesi, eczacı tarafından sağlanan hizmetin sadece hastanelerde olabileceği şeklinde yanlış anlamalara sebebiyet verebilmektedir ancak klinik eczacı ifadesindeki klinik kelimesi hasta odaklı eczacılık hizmetini ifade etmektedir. Dolayısıyla klinik eczacının hasta için vereceği hizmet, sadece klinik servislerde değil serbest eczaneler dahil eczacının olduğu tüm sağlık bakımı merkezlerinde verilebilmektedir [4,7].

Klinik eczacılık, farmasötik bakım hizmetinin çok önemli bir bileşenidir ve klinik eczacılığı anlamak, farmasötik bakım kalitesini iyileştirebilir. Farmasötik bakım fikrini anlamak ise klinik eczacılık felsefesini ve uygulamasını zenginleştirebilir [10].

2.1.1 İlaç ile ilişkili sorunlar

İlaç ile ilişkili sorun (İLİS); arzu edilen sağlık çıktılarını etkileyen veya etkileme potansiyeli bulunan, ilaç tedavisi ile ilişkili olay ya da durum olarak tanımlanmakta olup başta ilaç hataları, advers ilaç olayı ve advers ilaç reaksiyonu olmak üzere hastadaki ilaç tedavisinin başarısını etkileme potansiyeli olan tüm sorunları kapsamaktadır [6,11].

İlaç ile ilişkili sorunlar hastane başvurularında ve sağlık hizmeti maliyetinde artış, hastane yatış süresinde uzama, yaşam kalitesinde azalma ve mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir [12]. Hastanede yatan hastalar, yatışa neden olan akut durumları ve ilaç rejiminde sık değişiklikler (örn; ilaca başlama veya bırakma, doz değişikliği) olması sebebi ile İLİS açısından riskli bir gruptur. Çalışmalarda hastanede yatan hastalardaki İLİS insidansı %15,5-81 aralığında olup bunların yarısı önlenebilir sorunlar olarak belirtilmiştir [13].

İLİS açısından riskli bir diğer grup yaşın ilerlemesine bağlı olarak ortaya çıkan farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler sebebi ile geriatric popülasyondur. Bu hasta grubunda hastalık sayısının ve buna bağlı olarak kullanılan ilaç sayısının fazla olması da İLİS için risk oluşturan bir diğer etmendir [12]. İleri yaş, polifarmasi durumlarına ek olarak böbrek fonksiyon bozukluğu da özellikle renal eliminasyona uğrayan ilaç kullanımında İLİS için risk oluşturmaktadır. Hepatik fonksiyon bozukluğu, terapötik aralığı dar olan ilaç kullanımı da diğer risk faktörlerindedir.

İlaç ile ilişkili sorunlar; ilaçların birbirleri ile uygun olmayan kombinasyonu, doz yüksekliği, uygun olmayan dozaj formu gibi birçok sebep ile ilişkili olup ilacın reçetelenmesi, hastaya sunulması ve uygulanması evrelerinin tümünde ortaya çıkabileceğinden ilacın yazımından uygulanmasına kadar bütün süreçte İLİS açısından dikkatli olmak gerekmektedir [14,15].

İLİS'leri önlemek veya minimize etmek için öncelikle bu sorunların belirlenmesi için etkili bir yöntem gerekmektedir. Klinik eczacılık uygulamaları içerisinde yer alan ilaç uzlaşısı, ilaç değerlendirmesi gibi uygulamalar ve klinik eczacının sağlık ekibine dahil

edilmesi, ilaç ile ilişkili sorunların tanımlanması ve çözümlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda hasta bakımına klinik eczacının ve hasta odaklı klinik eczacılık uygulamalarının dahil edilmesi ile İLİS sayısında azalma, hasta güvenliğinde iyileşme sağlandığı gösterilmiştir[13].

İlaç ile ilişkili sorunların önlenmesi ve çözümünde hekim, klinik eczacı ve diğer sağlık profesyonellerinin işbirliği içerisinde olduğu multidisipliner yaklaşım İLİS sayısının azalmasında fayda sağlayacak, hasta sonuçlarının iyileşmesine katkı sağlayacaktır [16].

2.1.2 İlaç ile ilişkili sorunların sınıflandırılması

İLİS'lerin tanımlanması, çözümü ve önlenmesi, farmasötik bakımın temel süreci olarak tanımlanmıştır [12]. Farmasötik bakımın yaygın olarak kabul edilen tanımı Hepler ve Strand tarafından 'hastanın yaşam kalitesini iyileştiren kesin sonuçlara ulaşmak amacı ile ilaç tedavisinin sorumlu şekilde sağlanması' şeklinde yapılmış olup üç ana fonksiyonu içerir [17]:

1. İlaç ile ilişkili mevcut ve olası sorunları tanımlamak
2. İlaç ile ilişkili mevcut sorunları çözmek
3. İlaç ile ilişkili olası sorunları önlemek

İlaç ile ilişkili sorunların çözümünde sorun tespiti sonrasında uygun şekilde sınıflandırma yapmak, sorunlara sistematik bir yaklaşım oluşturulması açısından önemlidir. İLİS için birçok sınıflandırma yöntemi mevcut olsa da dünya genelinde tek bir standart sınıflandırma yöntemi bulunmamaktadır[12].

Literatürde yer alan İLİS sınıflandırma örnekleri aşağıda sıralanmıştır [18]:

- ABC sınıflandırması
- ASHP (American Society of Health-System Pharmacists) Sınıflandırması
- Cipolle/Morley/Strand Sınıflandırması
- Granada Consensus
- Hanlon Yaklaşımı
- Hepler-Strand Sınıflandırması
- Krska ve ark. Sınıflandırması
- Mackie Sınıflandırması

- NCC-MERP (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention) Sınıflandırması
- PAS (problems, assessment, and solutions) Kodlama Sistemi
- PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe) Sınıflandırması
- PI-Doc (Problem-Intervention Documentation) Sınıflandırması
- SHB-SEP (Health Base Foundation Subjective Evaluation Plan) Sınıflandırması
- Westerlund Sınıflandırması

2.1.2.1 Avrupa farmasötik bakım ağı (PCNE) sınıflandırması

Avrupa Farmasötik Bakım Ağı tarafından oluşturulmuş ve hiyerarşik şekilde yapılandırılmış bu sınıflandırma sistemi düzenli olarak valide edilmekte ve güncellenmektedir. Şu an mevcut en güncel sürüm 9.1'dir. Sınıflandırmada sorunlar ile ilgili 3 temel alan, nedenler ile ilgili 9 temel alan, planlanan girişimler ile ilgili 5 alan, girişimlerin kabul durumuna yönelik 3 alan ve sorunun durumu ile ilgili 4 alan yer almaktadır. Her bir parametre ayrı şekilde kodlanmıştır. Temel başlıklar da alt gruplar şeklinde kendi içerisinde sınıflandırılmıştır [6]. Sınıflandırmanın kapsamlı olması, güncel olması ve hiyerarşik şekilde yapılandırılmış olması PCNE sınıflandırmasının tercih edilme sebepleridir.

2.2 Böbrek Fonksiyon Bozukluğu

Böbreklerin vücuttaki temel fonksiyonları; vücuttaki sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması ve düzenlenmesi, ekstraselüler sıvı volümünün sağlanması, endokrin fonksiyonlar, kan pH'ı ve basıncının düzenlenmesi, metabolizma sonucu oluşan atık ürünlerin vücuttan uzaklaştırılması ve metabolik aktivitelerde rol almasıdır. Böbreklerin normal fonksiyonunu sürdürmesinde yeterli kan akışı ve perfüzyonun sağlanması önemlidir [2,19,20].

Böbrekler ilaçlar ve çeşitli toksinlerin metabolizması ve eliminasyonundan sorumlu olduğundan hasar ve toksisite açısından riskli organlardır. Kardiyak outputun yaklaşık %25'i kadar bir kan akışının sağlandığı böbreklerde bu duruma bağlı olarak kandaki ilaç ve toksinlere maruziyet oranı yüksektir. Renal kan akımının fazla olması, yabancı maddelerin idrar yolu ile vücuttan uzaklaştırılmasında böbreklerin önemli rol oynaması, bu uzaklaştırmada etkili olan glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon işlemlerinden sonra proksimal tübüllerde madde birikme ihtimali nedeni ile

böbreklerde hasar ortaya çıkabilmektedir [2,21]. Hepatik metabolizmaya ek olarak bazı ilaçların böbreklerdeki enzim sistemleri ile metabolize edilmesi de nefrotoksik metabolitlerin ve reaktif oksijen türlerinin oluşmasına neden olabilmektedir [19,21]. Böbreklerde oluşan toksisite veya hasar; ilacın fizikokimyasal özelliklerine ve dozuna, farklı bir madde ise o maddenin toksikokinetik özelliklerine, renal klirensine, böbrekteki konsantrasyonuna ve maruziyet süresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir [2].

İlaçlar, böbrek hasarının yaygın bir nedeni olup hastanede yatan hastalarda daha sık görülmektedir. İlaç kaynaklı nefrotoksisite; söz konusu ilacın nefrotoksisite potansiyeli, hastaya bağlı özellikler ve böbreklerin ilacı metabolize ve elimine etme faktörlerinin tümü ile yakından ilişkili olan kompleks bir durumdur [21].

Hastaların tedavisinde kullanılan, özellikle büyük oranda renal eliminasyon gösteren ilaçların vücuttan uzaklaştırılmasında renal fonksiyonların normal olması büyük önem taşımaktadır. İlaçlar kullanılırken sağlık profesyonellerinin; hastanın renal fonksiyonlarını gözden geçirmesi, hasta için en uygun farmakolojik tedaviyi belirlemesi, ilacın böbrek toksisitesini ortadan kaldırmak için gerekli önlemleri alması ve ilacın renal doz ayarlaması gerektirip gerektirmediğini belirlemesi ilaç tedavisi ile ilgili olası sorunları önlemek veya minimize etmek açısından çok önemlidir [22].

Renal fonksiyonların değerlendirilmesi kompleks bir işlemdir. Glomerüler filtrasyon, böbreklerin temel fonksiyonlarından bir tanesidir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), renal fonksiyonları belirleme açısından önemli bir parametre olarak kabul edilir ve genellikle böbreklerin diğer fonksiyonları da GFR'deki azalma ile korelasyon gösterir [23]. GFR, fonksiyonel nefronlardaki filtrasyon hızına eşit olup normal değeri yaşa, cinsiyete ve vücut büyüklüğüne göre değişmektedir. Sağlıklı, genç yetişkinlerdeki normal değeri çalışmalarda 100-125 ml/dk/1,73 m² aralığında olarak belirtilmiştir. GFR direkt olarak ölçülemediğinden tam değerini kesin olarak bilmek mümkün olmayıp ideal ekzojen bir filtrasyon belirtecinin klirensinin ölçümü ile belirlenebilmektedir. Bu filtrasyon belirteci glomerüllerden serbest şekilde filtre edilmeli, proteinlere bağlanmamalı, tübüllerde sekresyona ve reabsorpsiyona uğramamalı ve sadece böbrekler yolu ile vücuttan uzaklaştırılmalıdır [23,24]. Birbirlerine göre çeşitli avantaj ve dezavantajları bulunan ekzojen filtrasyon belirteçleri bulunmakta olup inülin, iyotalamat ve iyoheksol bu belirteçlere örnektir.

Özellikle inülin GFR ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir ancak inülin kullanılarak yapılan GFR ölçümü zahmetli bir işlem olduğundan klinik uygulamada yaygın olarak tercih edilmemektedir [23]. GFR ölçümü için bir diğer yöntem, kreatinin klirensi ölçümüdür. Kreatinin, glomerül boyunca serbestçe filtrelenir ve böbrek tarafından ne geri emilir ne de metabolize edilir. Bununla birlikte idrar kreatininin %10-40'ı proksimal tübüldeki sekretuar yolaklardan elde edilir. Bu durum önemsenmediği takdirde; filtre edilen kreatininin tamamının atılacağı düşünülür. Kreatinin klirensi (CrCl) genellikle 24 saat idrar toplanarak belirlenir [25]. Klinik uygulamada bu işlem de zahmetli olabilmektedir. Bundan dolayı GFR daha sık endojen filtrasyon belirteçlerinin kandaki konsantrasyonları kullanılarak tahmini şekilde ölçülür. GFR ölçümünde en sık kullanılan endojen filtrasyon belirteci kreatinindir. Serumdaki filtrasyon belirtecinin konsantrasyonu GFR ile ters orantılı, belirteci etkileyen GFR dışındaki diğer fizyolojik süreçler ile doğrudan bağlantılıdır. Bu fizyolojik süreçler arasında; belirtecin üretimi, renal tübüllerde reabsorpsiyonu ve sekresyonu, ekstrarenal eliminasyonu yer almaktadır. GFR dışındaki bu süreçlerin ölçülmesi zor olup demografik değişkenler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bundan dolayı endojen filtrasyon belirteci kullanılarak yapılan tahmini GFR ölçüm denklemlerinde cinsiyet, ırk, yaş, kilo gibi bazı değişkenler de yer almaktadır [26]. GFR ölçümde en yaygın kullanılan yöntemler: Cockcroft-Gault denklemi, MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases Study), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation) denklemi gibi serum kreatininine dayalı tahmin denklemleridir [27].

Kreatinin üzerinden hesaplanan GFR değerine ek olarak üre, kan üre azotu (BUN) ürik asit ve elektrolitler gibi laboratuvar parametreleri de renal fonksiyonlar ile yakından ilişkilidir. Yine idrar analizi, böbrek fonksiyonlarını değerlendirme açısından önemli ipuçları verebilmektedir. İdrarın protein ve elektrolit içeriği, dansitesi, görünümü gibi parametreler değerlendirmede kullanılmaktadır [2]. Yapılan değerlendirmeler sonucunda hastada renal fonksiyon bozukluğu düşünüldüğünde bu durumun nedeni ve akut veya kronik olup olmadığını saptamak önemli hale gelmektedir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu advers ilaç olayları açısından bilinen bir risk faktörüdür. [28]. İlaçların önemli bir kısmı böbrekler yolu ile elimine olduğundan renal disfonksiyon varlığında dozlarının ayarlanması gerekmektedir [29].

2.2.1 Akut böbrek hasarı (ABH)

Akut böbrek hasarı, böbreğin yapısını ve fonksiyonlarını etkileyen yaygın durumlardan biri olup böbrek fonksiyonlarındaki ani azalma olarak tanımlanmaktadır. Hastalıktan ziyade birden fazla etiyojiye sahip klinik bir sendrom olarak kabul edilmektedir [30,31].

Böbrek fonksiyonlarındaki akut, hafif bir azalma dahi advers prognoza sahip olabileceğinden hasarın ve renal fonksiyonlardaki azalmanın erken tespiti ve tedavisi sonuçları iyileştirebilmektedir. ABH olan hastalardaki tedavi hedefleri böbrek hasarını ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ile ilişkili komplikasyonları azaltmaktır. Akut böbrek hasarı için; serum kreatinini ve idrar çıkışına bağlı, RIFLE (Risk, Injury, Failure; Loss, End-Stage Renal Disease) ve AKIN (Acute Kidney Injury Network) kriterlerini temel alarak iki benzer tanımlama yapılmıştır. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 kılavuzuna göre ABH, aşağıdaki durumlardan herhangi biri olarak tanımlanmaktadır [30]:

- 48 saat içerisinde serum kreatinin değerinde ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$) artış; veya
- Önceki 7 gün içerisinde meydana geldiği bilinen veya tahmin edilen serum kreatinin bazal değerinde $\geq 1,5$ kat artış; veya
- İdrar volümünün 6 saat boyunca 0,5 ml/kg/saat'ten düşük olması.

Akut böbrek hasarının şiddetine göre sınıflandırılması Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1: Akut böbrek hasarının sınıflandırılması [30].

Düzy	Serum kreatinin	İdrar çıkışı
1	Bazal değerden 1,5-1,9 kat artış <i>veya</i> ≥ 0.3 mg/dL ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$) artış	6-12 saat boyunca $<0,5$ ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2.0-2,9 kat artış	12 saat veya daha uzun süre ile $<0,5$ ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış <i>veya</i> ≥ 4 mg/dL ($\geq 353,6$ $\mu\text{mol/l}$) artış <i>veya</i> renal replasman tedavisi başlanması <i>veya</i> 18 yaşın altındaki hastalarda eGFR değerinin 35 ml/dk/1,73 m ² altına düşmesi	24 saat veya daha uzun süre ile $<0,3$ ml/kg/saat <i>veya</i> 12 saat veya daha uzun süre anüri

Akut böbrek hasarı, patofizyolojik açıdan üç şekilde sınıflandırılabilen olup bunlar; prerenal, intrinsik ve postrenal akut böbrek hasarıdır. Prerenal akut böbrek hasarında hipovolemi, kardiyak outputta azalma, böbrek vazomodülasyonunda bozulma ve/veya vazodilatasyon gibi nedenler ile renal perfüzyonda azalma söz konusu olmaktadır. ACE (Angiotensin Converting Enzyme) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri, non steroid antiinflamatuar ilaçlar renal perfüzyonda azalmaya neden olabilecek ilaçlardır [31].

İntrinsik akut böbrek hasarı; böbrekteki hasar gören bölgeye göre kategorize edilmekte olup vasküler, glomerüler, tübüler veya interstisyel bölümler ile ilişkili spesifik durumlar nedeni ile ortaya çıkabilmektedir. Sistemik hastalıklardaki immün kompleksler glomerüllerde akut inflamasyon ve yapısal hasara neden olabilmektedir. En yaygın intrinsik böbrek hasarı olan akut tübüler nekroz, iskemik veya nefrotoksik sebepler sonucunda böbrek tübüllerinde ortaya çıkan hasar olarak tanımlanmaktadır. İlaç kaynaklı tübüler hasar ile ilişkilendirilmiş ilaçlara örnek olarak aminoglikozitler, sisplatin ve kalsinörin inhibitörleri verilebilmektedir. İntravasküler volüm kaybı, altta yatan böbrek hastalığı, idrar pH'sinde değişikliğe neden olan metabolik durumlar; maddelerin tübüllerde birikimi ve böbrek hasarına neden olması açısından risk faktörleridir. ABH'nin diğer bir yaygın nedeni olan akut interstisyel nefrit, genellikle ilaçlara bağlı hipersensitivite reaksiyonları sonucunda ortaya çıkmaktadır. ABH'nin vasküler sebepleri arasında ise renal arter trombozu, vaskülit veya vasküler stenoz gibi durumlar yer almaktadır.

Postrenal ABH ise üriner akışın ekstrarenal tıkanıklığından kaynaklanmakta olup sebepleri arasından mesane obstrüksiyonu veya üriner taşlar yer almaktadır [2,31].

Akut böbrek hasarına neden olabilecek veya hastayı ABH gelişmesine yatkın hale getiren faktörler varlığında ABH riski artmaktadır. Bu faktörler arasında dehidrasyon, genetik yatkınlıklar, eşlik eden hastalık ve tedaviler yer almaktadır.

ABH varlığında renal fonksiyonlardaki azalmanın ve ilişkili komplikasyonların önlenmesi için klinik açıdan doğru değerlendirme yapılması önem taşımaktadır. Değerlendirme yapılırken hastanın eşlik eden hastalıkları, kullandığı bütün ilaçlar, bitkisel ürün ve gıda takviyeleri sorgulanmalıdır. Özellikle akut böbrek hasarı ile ilişkilendirilebilecek nefrotoksisite potansiyeli olan ilaç kullanımı, radyokontrast madde maruziyeti önemli olabilecek faktörlerdir [30,31].

Akut böbrek hasarı olan hastaların değerlendirilmesi ve doğru şekilde yönetimi, ABH açısından riskli olan hastalarda renal fonksiyonların korunması adına dikkatli

davranılması, nefrotoksik ilaçlardan mümkün olduğunca kaçınılması önem taşımaktadır. ABH, kronik böbrek hastalığı için de bir risk faktörü olması sebebiyle dikkatli şekilde yönetilmesi gereken bir klinik durumdur[30,31].

2.2.2 Kronik böbrek hastalığı (KBH)

Kronik böbrek hastalığı; böbrek yapısı veya fonksiyonlarını etkileyen, üç aydan uzun süredir mevcut olan bozukluklar için kullanılan genel bir ifadedir. Böbrek yetmezliği, kronik böbrek hastalığının en ciddi sonucu olarak bilinmektedir. Semptomları, böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı olarak görülen komplikasyonlar ile ilişkili olup şiddetli olgularda diyaliz veya transplantasyon tedavisi gerekli olabilmektedir. Diyaliz tedavisi veya transplantasyon ihtiyacı KBH hastalarının sadece %1’lik kısmında görülmesine rağmen KBH, kronik hastalıklar içerisinde maliyeti en yüksek hastalık olarak bilinmekte olup yaşam süresini önemli ölçüde azaltmaktadır [32].

Böbrek hastalığının erken evrelerinde hastalar genellikle asemptomatik olup eşlik eden hastalıkları değerlendirilirken böbrek hastalığı tanısı alabilmektedirler [33]. Hastaların çoğunda KBH yaşam boyu süren bir hastalık olup tedavide hastalığın progresyonunun yavaşlatılması amaçlanmaktadır. Hızlı progrese olan durumlarda hastada aylar içerisinde böbrek yetmezliği gelişebilir ancak çoğu durumda progresyon daha yavaştır. Diyabet hastaları, aile öyküsünde böbrek yetmezliği olanlar, ileri yaştaki hastalar ve nefrotoksik ilaç kullanımı olanlar gibi yüksek riskli grupların böbrek hastalığı açısından düzenli şekilde değerlendirilmesi hastalığın erken tespiti ve doğru yönetimi açısından fayda sağlayabilmektedir.

Böbrek fonksiyonlarını göstermede en iyi parametre olarak kabul edilen GFR değerinin 60 ml/dk/1.73 m² altında olması azalmış GFR, 15’in altında olması ise böbrek yetmezliği olarak tanımlanmaktadır. GFR değerinin üç aydan uzun süre 60 altında olması kronik böbrek hastalığını işaret etmektedir [32]. Kronik böbrek hastalığında GFR düzeyleri Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2: GFR düzeyine göre KBH sınıflandırması [32].

GFR kategorisi	GFR	Tanım
G1	≥ 90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif derecede azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ciddi düzeyde azalmış
G4	15-29	Ciddi derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

Kronik böbrek hastalığının sık görülen komplikasyonları ve komorbiditeleri arasında sıvı ve elektrolit bozuklukları, anemi, sekonder hiperparatiroidizm ve renal osteodistrofi, malnütrisyon, hipertansiyon ve metabolik asidoz yer almaktadır. Kronik böbrek hastaları kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve mortalite açısından da yüksek risk altındadırlar [34,35]. Komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıkların yönetimine ek olarak hastalığın son dönem böbrek yetmezliğine progresyonunun önlenmeye çalışılması KBH hastalarının tedavisini kompleks hale getirmektedir. Ayrıca KBH hastalarının genellikle yaşlı ve birden fazla komorbiditeye sahip olmaları hem tedaviyi hem de tedavi ile ilişkili sorunların yönetimini zorlaştırmaktadır [36]. Kronik böbrek hastaları; ilaçların advers etkileri, intravasküler radyokontrast madde uygulaması ve invazif cerrahi girişimler açısından daha yüksek risk altındadırlar [32].

Kronik böbrek hastalığı yönetimi, progresyonla ilişkili faktörlere ve komplikasyonlara yönelik olarak yürütülmektedir. Tedavide amaç; hastalığın progresyonunu yavaşlatmak, olası ve mevcut komplikasyonları mümkün olduğunca azaltmaktır.

2.3 Böbrek Fonksiyon Bozukluğunda İlaç Kullanımı

İlaç kullanımının, terapötik etkinlik üst düzeyde iken yan etki minimum olacak şekilde planlanması gerekmektedir. Bu amaç doğrultusunda ilaç kullanımında tedavi bireyselleştirilmeli ve özellikle ilaç dozu hastanın farmakokinetik parametreleri göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da bu duruma dikkat edilerek potansiyel toksisiteler hesaba katılmalı ve gerekli durumlarda alternatif tedaviler düşünülmelidir [37]. Bu hastalar genellikle eşlik eden hastalıkları sebebi ile çok sayıda ilaç kullanmakta olduğundan ilaç ile ilişkili sorunlar

açısından risk altındadırlar. Ancak uygun ilaç ve doz seçiminin sağlanması halinde bu hastalardaki ilaç ile ilişkili sorunların birçoğu önlenilecektir [38].

Renal disfonksiyon varlığında glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalır ve böbrekler kandaki toksin ve atık ürünleri yeterli şekilde filtre edemez. Özellikle böbrekler yolu ile vücuttan uzaklaştırılan ilaçların farmakokinetik özellikleri ve etkileri renal disfonksiyon durumundan fazlasıyla etkilenmektedir. Bu hastalarda kullanılan ilaçlar, hastanın renal disfonksiyon durumu göz önünde bulundurularak değerlendirilmeli, kullanımlarının ve dozlarının uygunluğu gözden geçirilmelidir [39]. GFR değeri 60'ın altında olan hastalarda, eşlik eden ve akut böbrek hasarı riskini artıran ciddi hastalık mevcut ise potansiyel nefrotoksik ilaç kullanımının geçici olarak kesilmesi önerilmektedir. Bu ilaçlara örnek olarak renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokerleri, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), metformin, lityum ve digoksin verilebilir [32]. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların doktor veya eczacısına danışmadan herhangi bir reçetesiz ilaç, gıda takviyesi veya bitkisel ürün kullanması önerilmemektedir. Nefrotoksite potansiyeli olan ilaçlardan kullanan hastalarda renal fonksiyon takibinin düzenli olarak takip edilmesi önerilmektedir [32]. Özet olarak renal disfonksiyonu olan hastalardaki ilaç değerlendirmesinde; öncelikle ilaç dozlarının değerlendirilmesi açısından GFR değerinin belirlenmesi, sonrasında hastanın kullandığı bütün reçeteli veya reçetesiz ilaçların, gıda takviyeleri veya bitkisel ürünlerin öğrenilmesi, ilaç alerji öyküsünün ve özellikle renal disfonksiyon nedeni ile kesilmiş veya ayarlanmış ilaçları hakkında bilgi alınması, kapsamlı şekilde ilaç incelemesinin yapılması, doz rejiminin renal fonksiyonlara uygun şekilde ayarlanması ve son olarak ilaç tedavisinin takibi yer almalıdır [40].

2.4 Böbrek Fonksiyon Bozukluğunda Klinik Eczacının Rolü

İlaçların birçoğu ve aktif metabolitleri böbrekler yolu ile eliminasyona uğramakta olup nefrotoksiteye neden olabilmektedirler. Çoklu ilaç kullanımı, ilaç kullanımına hasta uyumunun düşük olması, ilaç-ilaç etkileşimleri gibi durumlar ilaç ile ilişkili sorun riskini artırmaktadır. Klinik eczacılar bu ilaç ile ilişkili sorunlarının görülme oranını azaltmada, dolayısı ile klinik sonuçları ve yaşam kalitesini iyileştirmede çok önemli rol oynamaktadır [41].

Çeşitli çalışmalarda böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dozlama güçlükleri ve bunu takiben yapılan ilaç hataları bildirilmiştir [28]. Hastanın renal fonksiyonlarına

göre kullanması uygun olmayan ilaçların kullanımı, yanlış dozda ilaç kullanımı, diyaliz tedavisi alan hastalarda ilaç dozları, advers olaylar gibi sorunlar araştırılmıştır. Farmakokinetik konusunda klinik bilgi ve becerisi, eğitimi olan klinik eczacılar, sağlık ekibine renal disfonksiyonu olanlarda ilaç seçimi, doz ayarlaması, advers etki gibi konularda önerilerde bulunma ve çoğunlukla karşılanmamış ihtiyaçları ele almada önemli bir role sahip olabilir. Önceki çalışmalar eczacılar tarafından yapılan doz ile ilişkili önerilerin, dozlama yönergelerine uyumu önemli ölçüde iyileştirdiğini, advers ilaç reaksiyonlarının insidansını azalttığını ve önemli ölçüde maliyet tasarrufu sağladığını göstermiştir. Sukkha ve ark. tarafından yapılan çalışmada klinik eczacılar tarafından GFR değeri 60 ml/dk/1,73 m²'nin altında olan hastaların kullandığı ilaçlar, yatış süresi boyunca renal fonksiyonlar takip edilerek incelenmiş, gerekli görülen doz önerileri yapılmıştır. Bu çalışma; eğitilmiş klinik eczacıların, hekimlere geçerli doz referansları ile tutarlı olan doz önerilerini etkili bir şekilde sunduğunu, hekimlerin de bu önerileri yüksek oranda kabul ettiğini göstermektedir. Aynı zamanda eczacı müdahaleleri, hem doğrudan maliyet tasarrufundan hem de advers ilaç reaksiyonlarının önlenmesinden kaynaklanan maliyetten kaçınarak önemli bir ekonomik fayda sağlamıştır [42].

Literatürde klinik eczacının renal fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki ilaç kullanımı üzerine etkilerini inceleyen daha birçok çalışma mevcuttur. Genel olarak bu çalışmalardan çıkan sonuçlar da klinik eczacıların ilaç kullanımı açısından hassas bir grup olan böbrek hastalarında sağlık ekibi içerisinde yer almasını ve diğer sağlık uzmanları ile iş birliği içerisinde çalışmasını destekler niteliktedir. Klinik eczacıların sahip oldukları farmakoterapi bilgilerini kullanarak renal replasman tedavisi alan hastalar da dahil olmak üzere böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda ilaç kullanımını incelemesi, tedaviyi takip etmesi, sağlık ekibinin içinde yer alması ve gerekli durumlarda önerilerde bulunmasının ilaç ile ilişkili sorunları azaltmada fayda sağlayacağı düşünülmektedir [40].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı ve Popülasyonu

Çalışma Kasım 2021-Kasım 2022 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Dahiliye servisinde yürütülen, yarı-deneysel prospektif bir çalışmadır. Araştırma, üç ardışık dönem ve hasta grubundan oluşmakta olup toplam 12 ay sürmüştür. Hastaların ilaç kullanımlarının ve renal fonksiyonlarının daha doğru şekilde değerlendirilmesi amacı ile serviste en az 48 saat süre ile yatışı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Birinci grup (Kontrol Grubu):

Çalışmanın birinci döneminde; kontrol grubu olarak tasarlanan gruba 59 hasta dahil edilmiştir. Klinik eczacı tarafından hastaların kullandığı ilaçlar, ilaç ile ilişkili sorunlar açısından incelenmiş, renal doz ayarı gerektiren ilaçların dozları ve kullanımlarının uygunluğu değerlendirilmiş, ancak herhangi bir girişimde bulunulmamıştır. Yapılan tespitlerin tümü değerlendirilmek üzere kayıt altına alınmıştır.

İkinci grup (Eğitim grubu):

Çalışmanın ikinci döneminde; eğitim grubu olarak tasarlanan gruba 51 hasta dahil edilmiştir. Bu grupta; klinik eczacı tarafından direkt bir müdahalede bulunulmamış olup hastaların takibinden sorumlu olan hekimlere klinik eczacı tarafından sık kullanılan ilaç gruplarında renal doz ayarlamaları ile alakalı bilgilendirme toplantıları yapılmıştır. Bilgilendirme toplantısına ilişkin bilgiler Ek A'da verilmiştir. Bunun sonrasında çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiş, kullandığı ilaçlar incelenerek ilaç ile ilişkili sorunlar tespit edilmiştir. Özellikle bilgilendirme toplantılarının konusu olan renal doz ayarı gerektiren ilaç kullanımının uygunluğu değerlendirilmiş, yapılan tespitlerin tümü değerlendirilmek üzere kayıt altına alınmıştır.

Üçüncü grup (Müdahale grubu):

Çalışmanın üçüncü döneminde; müdahale grubu olarak tasarlanan gruba 50 hasta dahil edilmiştir. Bu grupta klinik eczacı, servisteki günlük vizitlere katılmış, hastaların ilaç tedavilerini yakından takip etmiş ve ilaç incelemesi (Medication Review- İlaç ile ilişkili sorunların belirlenmesi, kullanımı uygun olmayan ilaçların tespiti), ilaç uygunluğu, doz ve uygulama yolu tavsiyesi, kullanılan ilaçlar ile ilişkili sorunların çözümü ve renal doz ayarlaması gerektiren ilaçların uygun kullanımı konularında sorumlu hekimlere öneriler yapmıştır. Öneriler, multidisipliner bir yaklaşım ile değerlendirilmiş olup yapılan incelemeler değerlendirilmek üzere kayıt altına alınmıştır.

3.1.1 Çalışmaya dahil edilme kriterleri

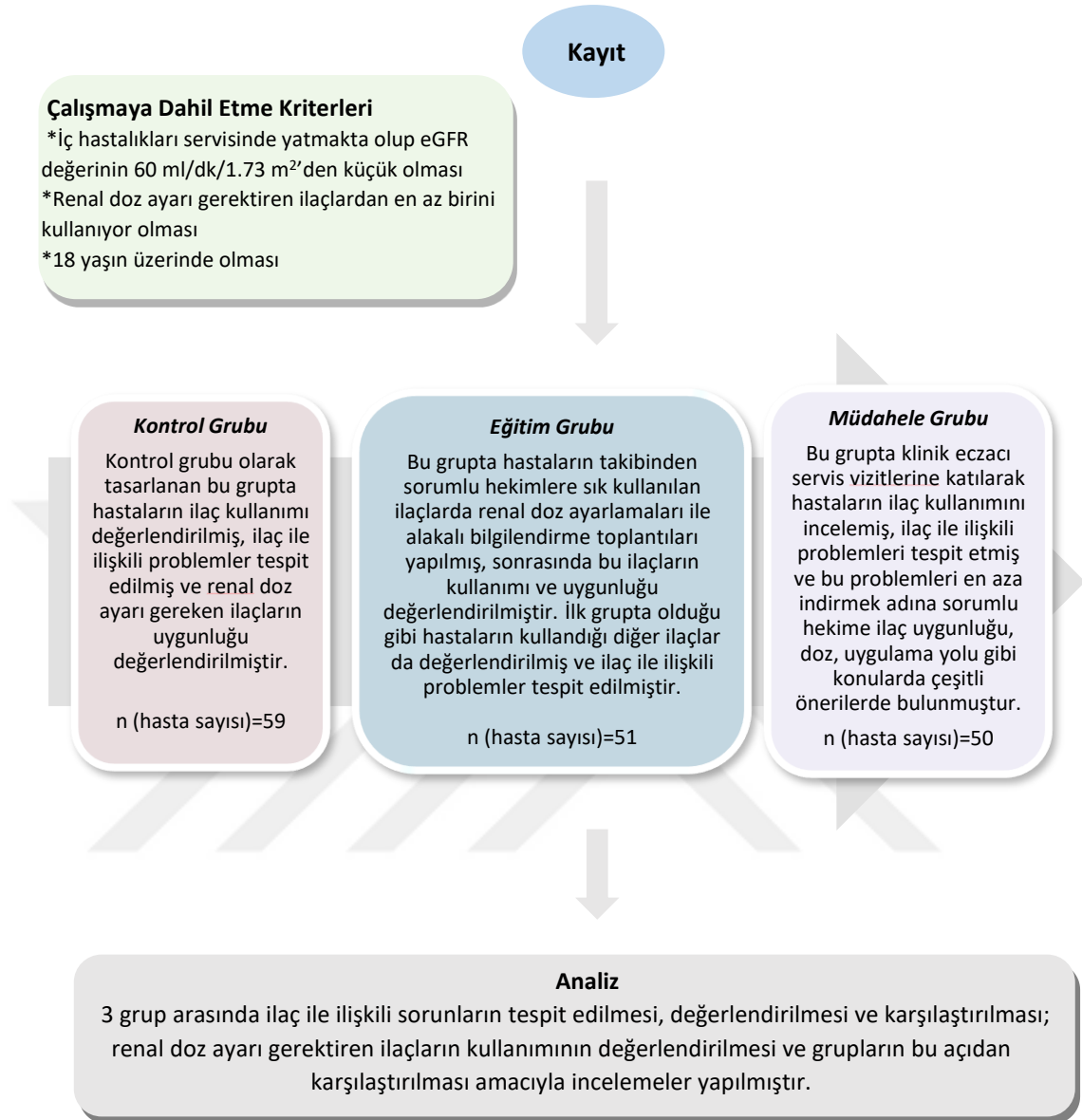
- Genel dahiliye servisinde yatmakta olup eGFR değerinin 60 ml/dk/1.73 m²'den düşük olması
- Yatış süresinin en az 48 saat olması
- Renal yetmezlikte doz ayarı gereken en az bir ilaç kullanıyor olması
- 18 yaşın üzerinde olması
- Çalışmaya katılmayı onaylamış olması

3.1.2 Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- eGFR değerinin 60 ml/dk/1.73 m² veya daha yüksek olması
- Renal yetmezlikte doz ayarı gereken bir ilaç kullanmıyor olması
- Yatış süresinin 48 saatten daha az olması
- 18 yaşın altında olması
- Çalışmaya katılmayı onaylamaması
- Gerekli bilişsel yeteneklere sahip olmaması

Çalışmanın genel tasarım şeması Şekil 3.1'de verilmiştir.

Çalışma 3 aşamalı olarak yürütülmüştür:



Şekil 3.1: Çalışma tasarım şeması

3.2 Veri toplama

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, mevcut hastalıkları, yatış süresi boyunca kullandıkları ilaçlar ve bu ilaçların uygulanma bilgileri (doz, uygulama yolu ve sıklığı), laboratuvar bulguları oluşturulmuş hasta profil kaydına uygun şekilde kayıt altına alınmıştır (Ek B).

3.3 Sonuçların Değerlendirilmesi

İlaç ile ilişkili sorunların belirlenmesi ve ilaç kullanımının uygunluğu değerlendirilirken UpToDate® klinik karar destek veri tabanı, Medscape®, Sanford Antimicrobial Therapy Guide, RxMediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, güncel kılavuz ve literatürlerden yararlanılmıştır. İlaç-ilaç etkileşimlerinin tespitinde kaynak olarak UpToDate® kullanılmıştır. Etkileşimler değerlendirilirken yalnızca X ve D kategorisindeki etkileşimlere yer verilmiştir. X kategorisindeki etkileşimler, birlikte kullanımından kaçınılması önerilen etkileşimleri; D kategorisindeki etkileşimler ise tedavinin değerlendirilmesini, gerekli görülmesi durumunda tedavi değişikliğinin önerildiği etkileşimleri ifade etmektedir.

Antimikrobiyal ilaçlar ile ilişkili sorunların belirlenmesinde temel kaynak olarak Sanford Antimicrobial Therapy Guide kullanılmıştır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç ile ilişkili sorunların tespitinde başlıca UpToDate®, Sanford Antimicrobial Therapy Guide ve daha az oranda RxMediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı'ndan yararlanılmıştır.

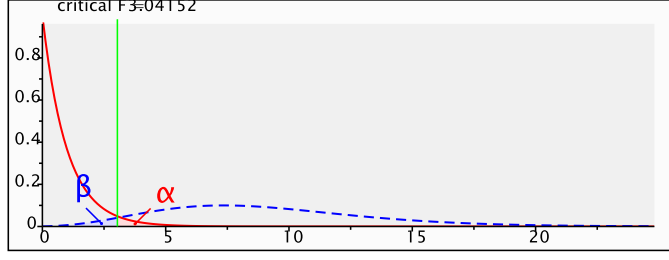
Tespit edilen ilaç ile ilişkili sorunların sınıflandırılmasında Pharmaceutical Care Network Europe tarafından hazırlanan PCNE V9.1 Sınıflandırma Kılavuzu (Ek C) kullanılmıştır.

3.4 Etik Onay

Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 20.10.2021 tarihli toplantısında görüşülmüş ve 18/12 karar numarası ile kabul edilmiştir. Etik Kurul karar yazısı Ek D'de verilmiştir.

3.5 Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması

Referans alınan çalışmalar göz önünde bulundurularak ilaç ile ilişkili sorunlar üzerinden yapılan güç analizi hesaplamalarına göre, etki büyüklüğü (d) 0,2814 olarak hesaplanmıştır. Alfa (α) 0,05, Beta (β) 0,87 olarak alınması durumunda her bir grup için en az 50 hasta alınması gerekmekte olup çalışmamızın gücü 0,8727 olarak hesaplanmıştır. Örneklem büyüklüğüne dair güç analizi grafiği Şekil 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.2: Güç grafiği

3.6 İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda veri analizleri, İstatistiksel Analizler Statistical Package for Social Science (SPSS) 22 bilgisayar yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Demografik veriler yüzde değerleri ile; sürekli ve kesikli değişkenler ise ortalama, standart sapma, medyan, çeyrekler arası dağılım ile; ilaç ilişkili sorunlar ise yüzde ve sayısal değerlerle ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlenmiştir. Kategorik değişkenler için ki kare testi, sürekli değişkenler için ANOVA testi kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P < 0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Bilgiler ve Hasta Verileri

Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 160 olup hastaların 59'u kontrol grubu, 51'i eğitim grubu, 50'si ise müdahale grubunda yer almaktadır. Hastaların yaş ortalaması kontrol grubunda $73,1 \pm 10,3$; eğitim grubunda $75,6 \pm 8,49$; müdahale grubunda ise $74,5 \pm 10,1$ olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktur. Hasta gruplarının tümünde kadın hasta sayısı erkeklere göre daha fazladır. Ortalama komorbidite sayıları kontrol grubunda $3,37 \pm 1,36$; eğitim grubunda $3,35 \pm 1,60$; müdahale grubunda $3,38 \pm 1,47$ olup istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Hastalardaki en sık komorbidite; kontrol grubundaki hastaların %88,13'ünde, eğitim grubundaki hastaların %74,5'inde, müdahale grubundaki hastaların ise %88'inde mevcut olan hipertansiyondur. Diğer sık görülen komorbiditeler üç hasta grubunda da benzer olup sırasıyla diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon ve kalp yetmezliğidir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 'nin altında olup hastaların çalışmaya dahil edildikleri esnadaki eGFR ortalaması kontrol grubunda $35,91 \pm 15$, eğitim grubunda $36,98 \pm 14,1$, müdahale grubunda $36,96 \pm 13,2$ olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Kontrol grubundaki hastaların %25,42'sinde, eğitim grubundaki hastaların %15,68'inde, müdahale grubundaki hastaların ise %24'ünde yatış sırasında akut böbrek hasarı mevcuttur. Bilinen kronik böbrek hastalığı varlığı, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemekte olup kontrol grubundaki hastaların %22,03'ünde, eğitim grubundaki hastaların %25,49'unda, müdahale grubundaki hastaların %28'inde kronik böbrek hastalığı mevcuttur.

Hastaların ortalama yatış süreleri gün üzerinden incelendiğinde kontrol grubundaki ortalama yatış süresi $10,28 \pm 5,63$ gün, eğitim grubunda $9,82 \pm 5,57$ gün, müdahale grubunda ise $10,28 \pm 6,45$ gündür. Ortalama yatış süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

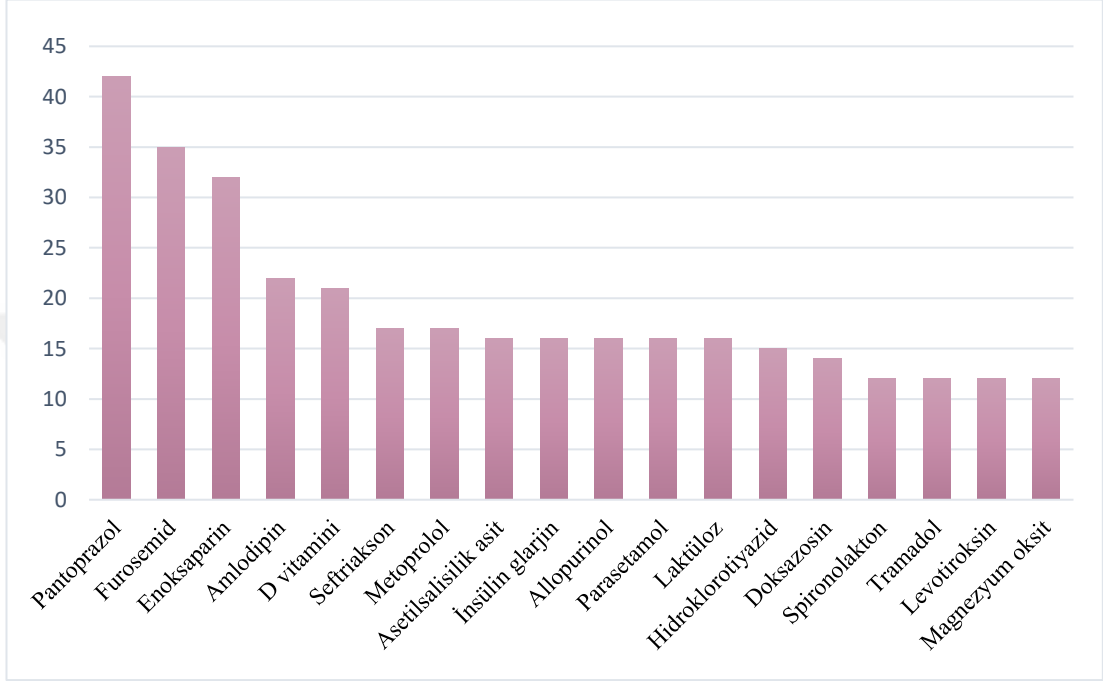
Hastanede yatış süreleri boyunca hastalarda kullanılan tüm ilaçların değerlendirilmesi ile kontrol grubundaki toplam ilaç sayısı (ortalama) $14,23 \pm 4,78$, eğitim grubunda $15,39 \pm 5,61$ ve müdahale grubunda $13,24 \pm 5,13$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında kullanılan ilaç sayısı açısından da anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Hastalara ait demografik bilgiler Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1: Demografik veriler.

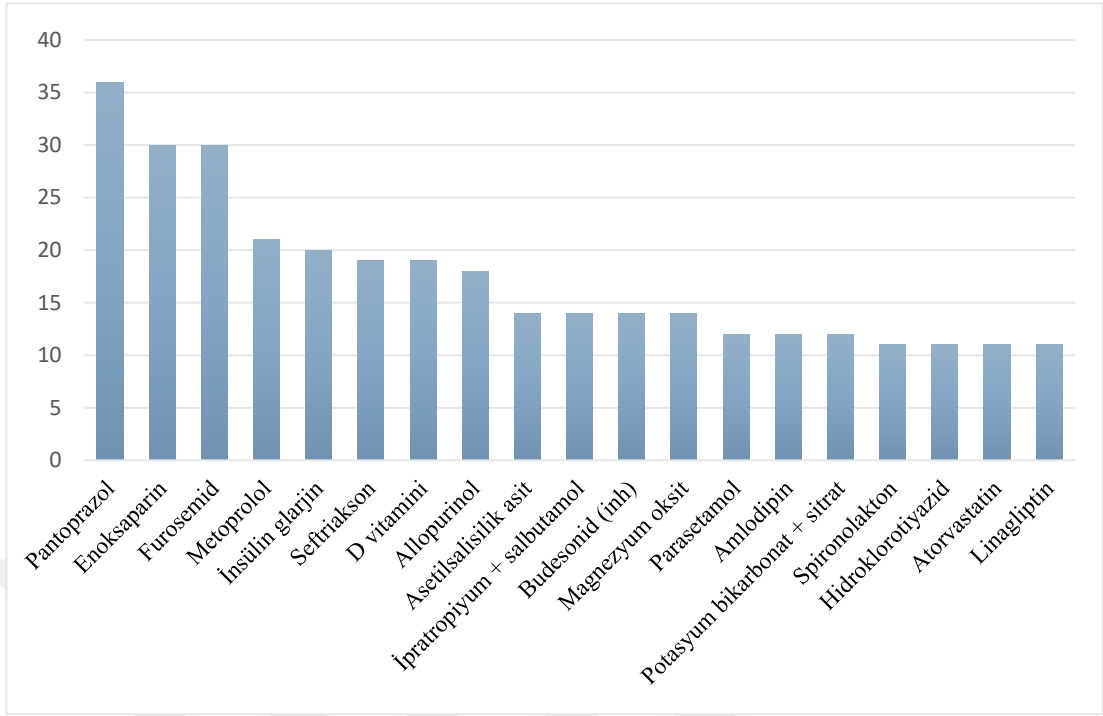
	Kontrol Grubu	Eğitim Grubu	Müdahale Grubu	p değeri
<i>Hasta sayısı</i>	59	51	50	-
<i>Yaş, ortalama \pm SS</i>	$73,1 \pm 10,3$	$75,6 \pm 8,49$	$74,5 \pm 10,1$	0,518
<i>Cinsiyet</i>				0,595
▪ <i>Kadın, n (%)</i>	39 (%66,1)	34 (%66,67)	29 (%58)	
▪ <i>Erkek, n (%)</i>	20 (%33,9)	17 (%33,33)	21 (%42)	
<i>Komorbidite/hasta \pm SS</i>	$3,37 \pm 1,36$	$3,35 \pm 1,60$	$3,38 \pm 1,47$	0,999
<i>En sık görülen komorbiditeler, n (%)</i>				
▪ <i>Hipertansiyon</i>	52 (%88,13)	38 (%74,5)	44 (%88)	
▪ <i>Diabetes Mellitus</i>	32 (%54,23)	29 (%56,86)	25 (%50)	
▪ <i>Koroner Arter Hastalığı</i>	18 (%30,5)	16 (%31,37)	21 (%42)	
▪ <i>Atrial Fibrilasyon</i>	11 (%18,64)	15 (%29,41)	9 (%18)	
▪ <i>Kalp Yetmezliği</i>	11 (18,64)	9 (%17,64)	9 (%18)	
<i>eGFR ortalaması (mL/min/1.73 m²)</i>	$35,91 \pm 15$	$36,98 \pm 14,1$	$36,96 \pm 13,2$	0,908
<i>Akut böbrek hasarı varlığı, n (%)</i>	15 (%25,42)	8 (%15,68)	12 (%24)	0,836
<i>Kronik böbrek hastalığı varlığı, n(%)</i>	13 (%22,03)	13 (%25,49)	14 (%28)	0,771
<i>Bilinen renal disfonksiyon durumu olmayan hasta sayısı, n(%)</i>	38 (%64,4)	30 (%58,82)	24 (%48)	
<i>Ortalama yatış süresi (gün) \pm SS</i>	$10,28 \pm 5,63$	$9,82 \pm 5,57$	$10,28 \pm 6,45$	0,853
<i>Toplam ilaç sayısı, ortalama \pm SS</i>	$14,23 \pm 4,78$	$15,39 \pm 5,61$	$13,24 \pm 5,13$	0,089

Hastaların yatış süreleri boyunca en sık kullandığı ilaçlar incelenmiştir. Buna göre, kontrol grubunda en sık kullanılan ilaç, hastaların %71,18'inin ilaç listesinde yer alan pantoprazol olmuştur. İkinci sırada hastaların %59,3'ünde kullanılan furosemid yer almıştır. En sık kullanılan üçüncü ilaç ise %54,23 kullanım oranı ile enoksaparin olmuştur. Kontrol grubunda en sık kullanılan ilaçlar Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



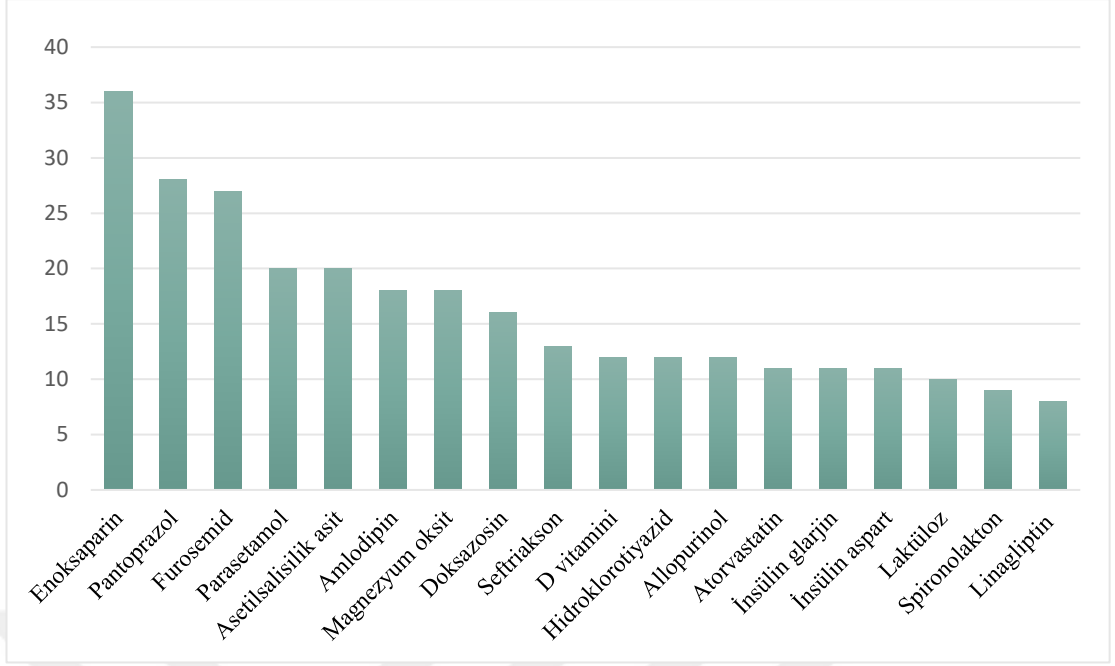
Şekil 4.1: Kontrol grubunda en sık kullanılan ilaçlar

Eğitim grubunda en sık kullanılan ilaç, kontrol grubundakine benzer şekilde %70,58 kullanım oranı ile pantoprazol olmuştur. Furosemid ve enoksaparin, hastaların %58,8'inde kullanılarak en sık kullanılan ilaçlarda ikinci sırada yer almıştır. Eğitim grubunda en sık kullanılan ilaçlar Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2: Eğitim grubunda en sık kullanılan ilaçlar

Müdahale grubunda diğer iki gruptan farklı olarak en sık kullanılan ilaç, hastaların %72'sinde kullanılan enoksaparin, ikinci en sık kullanılan ilaç %54,9 oranı ile pantoprazol olmuştur. Hastaların %52,9'unda kullanılan furosemid ise en sık kullanılan üçüncü ilaç olarak tespit edilmiştir. Müdahale grubunda en sık kullanılan ilaçlar Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3: Müdahale grubunda sık kullanılan ilaçlar

4.2 Laboratuvar verileri

Böbrek fonksiyon bozukluğu laboratuvar bulgularını etkileyen bir durum olup özellikle kreatinin, üre, BUN (kan üre azotu), ürik asit ve elektrolitler gibi parametreler renal fonksiyonlar ile yakından ilişkilidir. Hastaların çalışmaya dahil edildikleri sıradaki laboratuvar verileri Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2: Hastaların çalışmaya dahil edildikleri sıradaki laboratuvar verileri.

Test adı	Referans aralık	Kontrol (n=59)		Eğitim (n=51)		Müdahale (n=50)	
		Ort.	Medyan, ÇAA	Ort.	Medyan, ÇAA	Ort.	Medyan, ÇAA
Biyokimya Değerleri							
Kreatinin	0,7-1,3	1,91	1,57 [1,10-2,21]	1,74	1,65 [1,14-2,03]	1,71	1,56 [1,23-2,10]
eGFR mL/dk/1,73 m ²	>90	35,9	34 [25-50]	37	39 [26,5-50,5]	37	36,5 [27,3-45]
Üre mg/dl	17-49	86,7	79 [57,5-106]	89,4	71 [54,5-128]	75,8	64,5 [49,5-93,5]
BUN	8-23	40,5	36,9 [26,9-49,5]	41,8	33,2 [25,5-59,8]	35,4	30,2 [23,3-43,8]
Ürik asit	3,7-9,2	8,05	7,45 [5,6-9,95]	8,08	7,30 [5,95-10,3]	8,73	7,40 [6,32-9,07]
Albümin	3,2-4,8	3,30	3,30 [2,80-3,70]	3,23	3,20 [2,80-3,70]	3,63	3,60 [3,20-4,18]
Sodyum mmol/L	135-145	136	138 [134-139]	138	137 [134-140]	134	136 [131-138]

Tablo 4.2 (devam) : Hastaların çalışmaya dahil edildikleri sıradaki laboratuvar verileri.

Test adı	Referans aralık	Kontrol (n=59)		Eğitim (n=51)		Müdahale (n=50)	
		Ort.	Medyan, ÇAA	Ort.	Medyan, ÇAA	Ort.	Medyan, ÇAA
Potasyum mmol/L	3,5-5,1	4,48	4,49 [3,97-4,89]	4,17	4,19 [3,75-4,63]	4,40	4,37 [3,91-4,75]
Kalsiyum mg/dL	8,3-10,6	9,33	9,06 [8,71-9,37]	9,12	9,10 [8,80-9,27]	9,40	9,36 [8,96-9,60]
Magnezyum mg/dL	1,6-2,6	1,81	1,82 [1,63-2,01]	1,82	1,82 [1,57-2,01]	1,73	1,73 [1,58-1,90]
Fosfor mg/dL	2,4-5,1	3,74	3,60 [3,10-4,30]	3,73	3,60 [3,35-4,00]	3,79	3,80 [3,23-4,45]
AST U/L	5-34	28,3	19 [16-33]	50	22 [16,5-30,5]	33	19 [15-28,8]
ALT U/L	10-49	18,2	15 [10,5-23,5]	40,9	13 [9-24,5]	28,6	17 [10,3-24]
LDH U/L	125-220	274	217[185-305]	428	241 [190-323]	218	187 [160-262]
Hemogram Değerleri							
Lökosit $10^3/uL$	4,5-11	10,7	8,50 [6,46-12,4]	9,81	8,38 [6,38-11,1]	8,47	8,54 [6,00-10,7]
Eritrosit $10^6/uL$	4-5,2	3,71	3,67 [3,21-4,15]	3,57	3,57 [3,06-4,96]	3,80	3,66 [3,27-4,31]
Hemoglob in g/dL	K:12,2-16,2 E:14-17,5	9,84	9,43 [8,63-11]	10,1	9,60 [8,71-11,3]	10,2	9,90 [9,13-11,2]
Trombosit $10^3/uL$	142-424	240	215 [150-296]	220	189 [146-254]	251	228 [184-198]
Seroloji							
CRP mg/L	0-5	50,3	14,5 [3,21-73]	47	28,4 [5,58-79,8]	44,5	20,7 [9,26-66,6]

Ort: Ortalama; ÇAA: Çeyrekler arası açıklık

4.3 İlaç ile ilişkili Sorunlar

İlaç ile ilişkili sorunların (İLİS) tespit edilmesi amacı ile yapılan değerlendirmeler sonucunda kontrol grubundaki hastaların %94,91’inde; eğitim grubundaki hastaların %88,23’ünde ve müdahale grubunun %88’inde İLİS tespit edilmiştir. Toplam İLİS sayısı kontrol grubunda 238, eğitim grubunda 195, müdahale grubunda 169’dur. Hasta başına düşen ortalama İLİS sayısı kontrol grubunda $4,03 \pm 2,98$, eğitim grubunda $3,82 \pm 3,03$, müdahale grubunda ise $3,38 \pm 2,90$ olarak tespit edilmiştir. İLİS varlığı ve toplam İLİS sayısı açısından gruplar arasında sayısal farklılıklar olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Çalışmada hastalar renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS açısından da ayrıca değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelere göre kontrol grubundaki hastaların %61,01'inde, eğitim grubundaki hastaların %45,09'unda, müdahale grubundaki hastaların %38'inde renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS tespit edilmiştir. İstatistiksel açıdan yapılan post-hoc testlerinde renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS tespit edilen hasta sayısında kontrol grubu ve müdahale grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS sayısı kontrol grubundan müdahale grubuna doğru sayısal olarak azalma göstermiştir. Toplam ilaç ile ilişkili sorunların; kontrol grubunda %21'i, eğitim grubunda %17,94'ü, müdahale grubunda ise %17,75'i renal disfonksiyon ile ilişkilidir. Hasta başına ortalama renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS sayısı kontrol grubunda $0,89 \pm 0,86$, eğitim grubunda $0,77 \pm 0,98$, müdahale grubunda ise $0,68 \pm 0,92$ olarak tespit edilmiştir. Hasta gruplarındaki İLİS sayısı ve oranları ile ilgili detaylı bilgiler Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3: Gruplarda tespit edilen İLİS ile ilgili bilgiler.

	Kontrol Grubu, (n=59)	Eğitim Grubu, (n=51)	Müdahale Grubu, (n=50)	p değeri
<i>İLİS tespit edilen hasta sayısı (%)</i>	56 (%94,91)	45 (%88,23)	44 (%88)	0,953*
<i>Toplam İLİS sayısı</i>	238	195	169	0,383
<i>Hasta başına ortalama İLİS sayısı \pm SS</i>	$4,03 \pm 2,98$	$3,82 \pm 3,03$	$3,38 \pm 2,90$	
<i>Renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS tespit edilen hasta sayısı (%)</i>	36 (%61,01)	23 (%45,09)	19 (%38)	0,046*
<i>Renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS sayısı (%)</i>	50 (%21)	35 (%17,94)	30 (%17,75)	
<i>Hasta başına ortalama renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS sayısı \pm SS</i>	$0,89 \pm 0,86$	$0,77 \pm 0,98$	$0,68 \pm 0,92$	0,109

*Ki-kare test uygulanmıştır.

4.3.1 İlaç ile ilişkili sorunların sınıflandırılması

Tespit edilen ilaç ile ilişkili sorunların sınıflandırılmasında PCNE V9.1 Sınıflandırma Kılavuzu kullanılmıştır.

4.3.2 Tespit edilen ilaç ile ilişkili sorunlar

Tespit edilen ilaç ile ilişkili sorunların PCNE V9.1 kullanılarak sınıflandırılmasına göre; grupların tümünde en fazla sayıda İLİS ‘tedavi güvenliği’ kategorisinde olup bunu sırasıyla ‘tedavi etkililiği’ ve ‘diğer’ kategorisi takip etmektedir. Kontrol grubundaki İLİS’lerin %76,47’si, eğitim grubundakilerin %72,30’u, müdahale grubundakilerin %69,23’ü tedavi güvenliliği ile ilişkili olup olası veya mevcut advers ilaç olayı ile ilişkilidir. Tedavi etkililiği ile ilişkili sorunlar, grupların tümünde en sık, ilaç tedavisinin etkisinin istenilen düzeyde olmaması ile ilişkilidir. Gruplardaki İLİS sınıflandırılmalarına dair detaylar Tablo 4.4’te sunulmuştur.

Tablo 4.4: Üç gruptaki İLİS sınıflandırılması ile ilgili bilgiler.

	Kontrol Grubu	Eğitim Grubu	Müdahale Grubu
Toplam Sorun Sayısı	238	195	169
Tedavi Etkililiği	53 (%22,26)	49 (%25,12)	45 (%26,62)
S1.1. Doğru kullanılmamasına rağmen ilaç tedavisi etkili olmamış	1 (%0,42)	0	0
S1.2. İlaç tedavisinin etkisi istenilen düzeyde değil	28 (%11,76)	31 (%15,89)	26 (%15,38)
S1.3. Tedavi edilmemiş belirtiler veya endikasyon mevcut	24 (%10,08)	18 (%9,23)	19 (%11,24)
Tedavi Güvenliği	182 (%76,47)	141 (%72,30)	117 (%69,23)
S2.1. (Olası veya mevcut advers ilaç olayı)	182 (%76,47)	141 (%72,30)	117 (%69,23)
Diğer	3 (%1,26)	5 (%2,56)	7 (%4,14)
S3.1. Gereksiz ilaç-tedavi	2 (%0,84)	4 (%2,05)	7 (%4,14)
S3.2. Net olmayan sorun/şikayet. Daha ileri düzeyde açıklama gerekli	1 (%0,42)	1 (%0,51)	0

4.3.3 İLİS nedenleri

Grupların tümünde ilaç ile ilişkili sorun nedenlerinin PCNE sınıflandırma kılavuzuna göre değerlendirilmesi ile; her üç grupta da nedenlerin çoğunluğu ‘ilaç seçimi’ kategorisi altında yer almakta olup yine tüm gruplarda nedenlerin yaklaşık yarısı ilaçların diğer ilaçlarla veya bitkisel vb gıda takviyeleri ile uygun olmayan kombinasyonu olarak tespit edilmiştir. İlacın doz seçimi ile ilişkili nedenler kontrol grubundaki sorun nedenlerinin %20,59’unu, eğitim grubundaki nedenlerin %20,51’ini ve müdahale grubundaki nedenlerin %18,34’ünü oluşturmuştur. Doz seçimi ile ilişkili nedenler arasında en yaygın olan tüm gruplarda doz yüksekliği olmuştur. Gruplardaki İLİS nedenleri ile ilgili detaylı bilgiler Tablo 4.5’te verilmiştir.

Tablo 4.5: Gruplardaki İLİS nedenleri ile ilgili bilgiler.

	Kontrol Grubu	Eğitim Grubu	Müdahale Grubu
Toplam neden sayısı	238	195	169
1. İlaç seçimi	186 (%78,15)	150 (%76,92)	132 (%78,10)
1.1. Kılavuzlara / formülere göre uygun olmayan ilaç	45 (%18,91)	18 (%9,23)	22 (%13,01)
1.2. İlaç için endikasyon yok	2 (%0,84)	2 (%1,02)	2 (%1,18)
1.3. İlaçların diğer ilaçlarla veya bitkisel vb gıda takviyeleri ile uygun olmayan kombinasyonu	110 (%46,22)	106 (%54,35)	85 (%50,29)
1.4. Terapötik grup veya etkin maddenin uygun olmayan tekrarı	4 (%1,68)	3 (%1,53)	2 (%1,18)
1.5. Mevcut bir endikasyon için ilaç tedavisi verilmemekte	24 (%10,08)	17 (%8,71)	19 (%11,24)
1.6. Endikasyon için çok fazla sayıda ilaç reçete edilmiş	1 (%0,42)	3 (%1,53)	2 (%1,18)
2. Dozaj formu	0	0	1 (%0,59)
2.1. (Bu hasta için) uygun olmayan dozaj şekli	0	0	1
3. Doz seçimi	49 (%20,59)	40 (%20,51)	31 (%18,34)
3.1. İlaç dozu çok düşük	14 (%5,88)	7 (%3,58)	9 (%5,32)
3.2. İlaç dozu çok yüksek	27 (%11,34)	25 (%12,82)	13 (%7,69)
3.3. Doz rejimi yeterli sıklıkta değil	4 (%1,68)	3 (%1,53)	7 (%4,14)

Tablo 4.5 (devam): Gruplardaki İLİS nedenleri ile ilgili bilgiler.

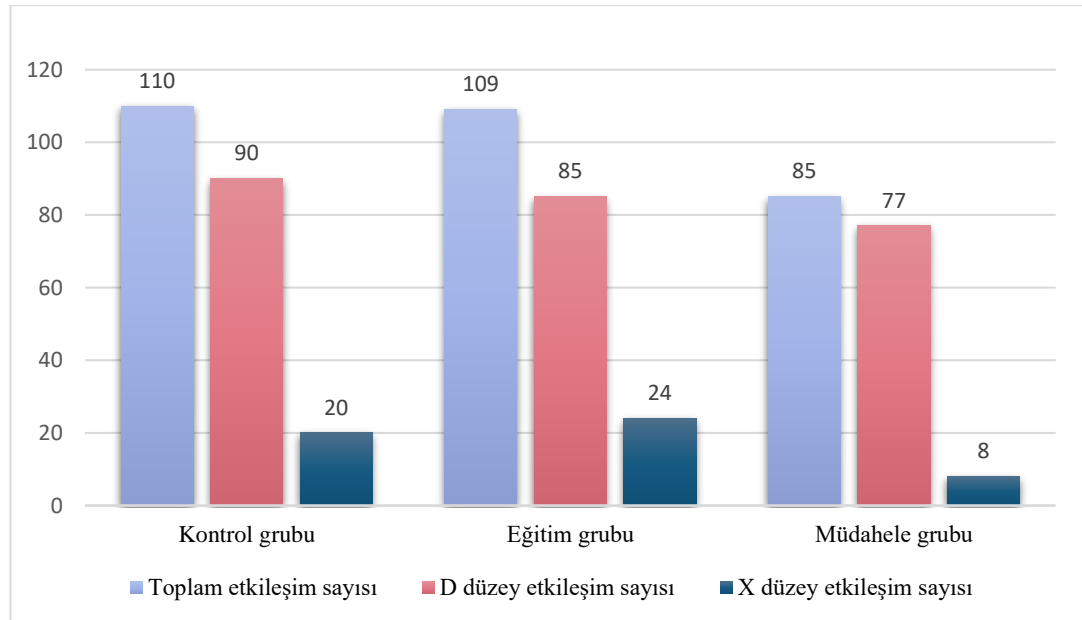
	Kontrol Grubu	Eğitim Grubu	Müdahale Grubu
3.4. Doz rejimi çok sık	4 (%1,68)	5 (%2,56)	2 (%1,18)
3.5. Dozun zamanlaması ile ilgili talimatlar açık değil, yanlış veya eksik	0	0	0
4. Tedavi süresi	0	2 (%1,02)	1 (%0,59)
4.1. Tedavi süresi çok kısa	0	0	0
4.2. Tedavi süresi çok uzun	0	2	1
5. Dağıtım (sunum)	0	0	1 (%0,59)
5.4. Yanlış ilaç veya potens dağıtılmış (verilmiş)	0	0	1
6. İlaç kullanım süreci	0	0	1 (%0,59)
6.1. Uygulama ve/veya doz aralıklarının zamanlaması uygun değil	0	0	1
7. Hastayla ilgili	1 (%0,42)	0	1 (%0,59)
7.1. Hasta reçetede yazılmış olandan daha az ilaç kullanıyor/alıyor veya ilacını hiç kullanmıyor	1	0	0
7.8. Hasta ilacı bilmeyerek yanlış şekilde uygulamakta/kullanmakta	0	0	1
8. Hasta nakli ile ilgili	1 (%0,42)	1 (%0,51)	1 (%0,59)
8.1. İlaç uzlaşısı problemi	1	1	1
9. Diğer	1 (%0,42)	2 (%1,02)	0
9.1. Tedavi sonucu (terapötik ilaç izlemi de dahil olmak üzere) izlenmemiş veya uygun olmayan şekilde izlenmiş	1	0	0
9.2. Diğer neden	0	2	0

Kontrol grubunda ilaç ile ilişkili sorunların %46,22'si, eğitim grubundaki sorunların %55,89'u, müdahale grubundaki sorunların %50,29'u ilaç-ilaç etkileşimleri ile ilişkilidir. Grupların tamamında; tedavinin yakın takibi ve gerekirse tedavi değişikliğinin düşünülmesi önerildiği (D düzey) etkileşim sayısı, söz konusu ilaçların birlikte kullanımından kaçınılmasının önerildiği (X düzey) etkileşim sayısından fazladır. Kontrol grubundaki etkileşimlerin %18,18'i, eğitim grubundaki

etkileşimlerin %22,02'si ve müdahale grubundaki etkileşimlerin %9,41'i X düzey (birlikte kullanımından kaçınılması önerilen) ilaç-ilaç etkileşimidir. Yapılan istatistiksel analizlerde, eğitim ve müdahale grubu arasında X düzey etkileşim sayısı açısından istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir. Gruplardaki ilaç-ilaç etkileşimlerine dair bilgiler ve gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılıkları gösteren p değerleri Tablo 4.6'da verilmiştir. İlaç-ilaç etkileşimlerinin grafiksel gösterimi Şekil 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.6: Gruplardaki ilaç-ilaç etkileşimlerine dair bilgiler.

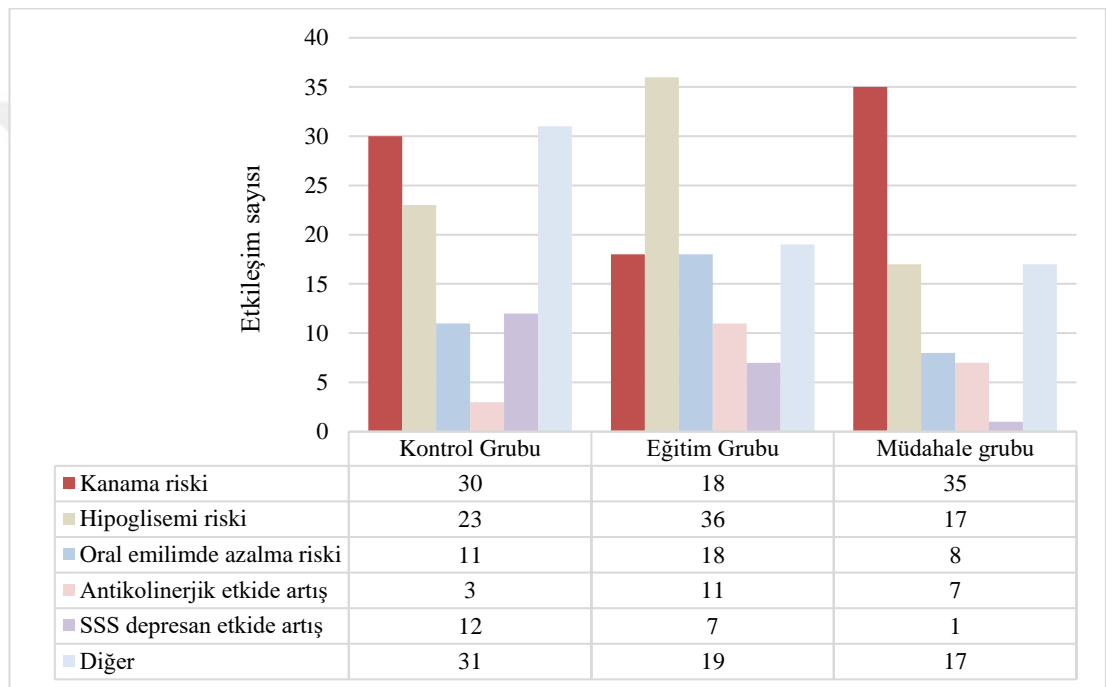
	Kontrol grubu	Eğitim grubu	Müdahale grubu	p değeri
Toplam İLİS sayısı	238	195	169	-
İlaç-ilaç etkileşimi ile ilişkili İLİS, n (%)	110 (%46,22)	109 (%55,89)	85 (%50,29)	0,620
X düzey etkileşim sayısı	20 (%18,18)	24 (%22,02)	8 (%9,41)	0,034
D düzey etkileşim sayısı	90 (%81,82)	85 (%77,98)	77 (%90,58)	0,972



Şekil 4.4: İlaç-ilaç etkileşimleri

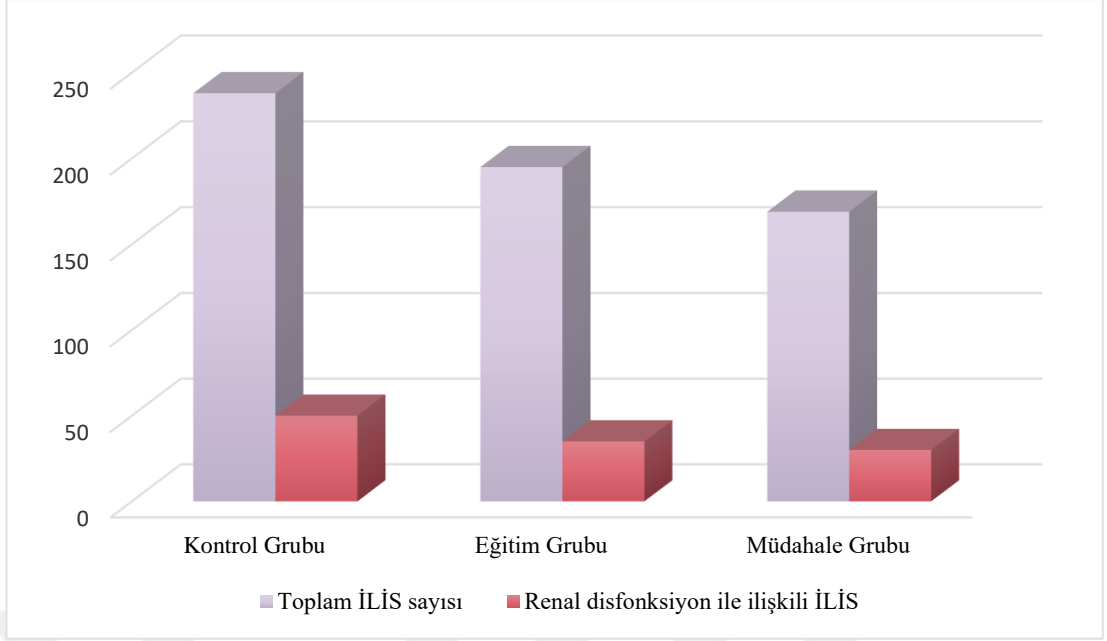
Gruplardaki ilaç-ilaç etkileşimlerine bağlı olarak ortaya çıkabilecek olası sorunlardan en yaygın olanları arasında kanama, hipoglisemi, oral emilimde ve dolayısı ile

biyoyararlanımda azalma, antikolinergic etki ve santral sinir sistemini (SSS) deprese edici etkide artış olarak tespit edilmiştir. Hasta gruplarında kanama riski ile ilişkilendirilen ilaç-ilaç etkileşimine örnek olarak enoksaparin-aspirin etkileşimi; hipoglisemi riskine örnek olarak insülin ve oral antidiyabetik etkileşimi; oral emilimde azalmaya neden olan etkileşime örnek olarak siprofloksasin-magnezyum oksit etkileşimi, antikolinergic etkide artış riskine örnek olarak ipratropiyum-ketiapin etkileşimi, SSS deprese edici etkide artış riskine örnek olarak ise tramadol-pregabalin etkileşimi verilebilir. Gruplardaki ilaç-ilaç etkileşimlerine bağlı olarak görülebilecek yaygın riskler ve sayıları ile ilgili detaylı bilgiler Şekil 4.5'te verilmiştir.



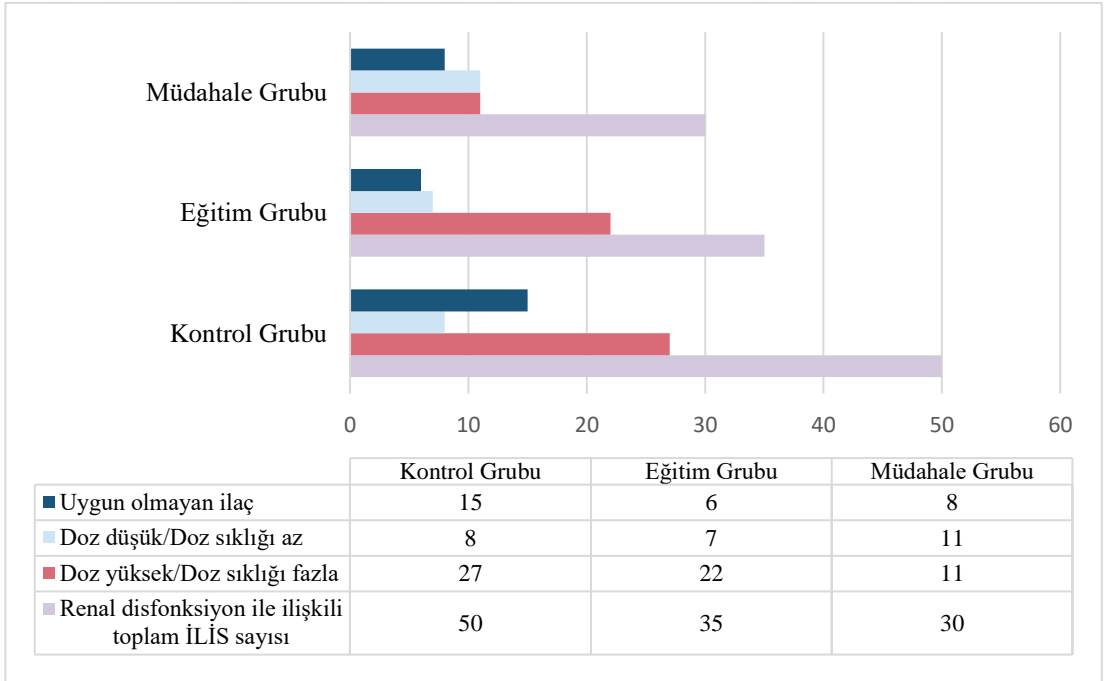
Şekil 4.5: Gruplardaki ilaç-ilaç etkileşimleri risklerinin karşılaştırılması.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde renal fonksiyonlarda azalma söz konusu olduğundan ve bu durumun ilaç ile ilişkili sorunlar açısından risk oluşturması sebebi ile çalışmada özellikle renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili sorunlar da değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelere göre; kontrol grubundaki İLİS'lerin %21'i, eğitim grubunda %17,94'ü ve müdahale grubunda ise İLİS'lerin %17,75'i renal disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir. Hasta gruplarındaki İLİS ve renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS arasındaki ilişki Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



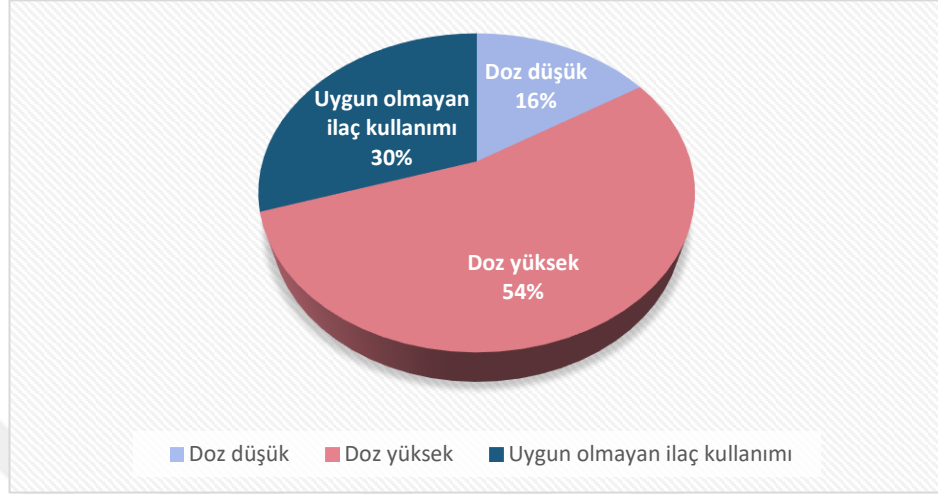
Şekil 4.6: İLİS ve renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'in üç hasta grubunda karşılaştırılması

Renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'ler incelendiğinde; bu sorunların nedenleri olarak doz yüksekliği veya sıklığının fazla olması, doz düşüklüğü veya sıklığının az olması ve renal disfonksiyonda uygun olmayan ilaç kullanımı belirlenmiştir. Gruplardaki renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili İLİS detayları Şekil 4.7'de verilmiştir.



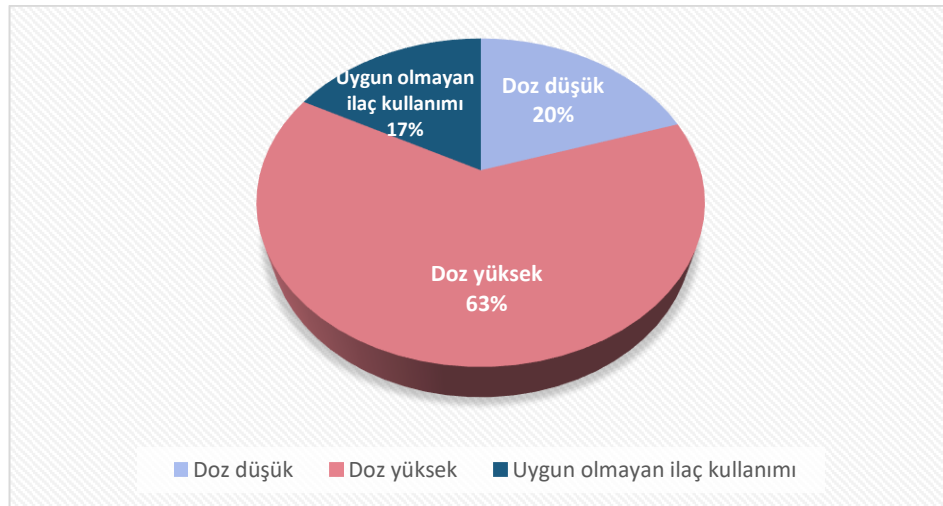
Şekil 4.7: Renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili İLİS detayları

Kontrol grubundaki renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'lerin sınıflandırılması Şekil 4.8'de verilmiştir. Buna göre renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'lerin %54'ü doz yüksekliği, %16'sı doz düşüklüğü ve %30'u uygun olmayan ilaç kullanımı ile ilişkilidir.



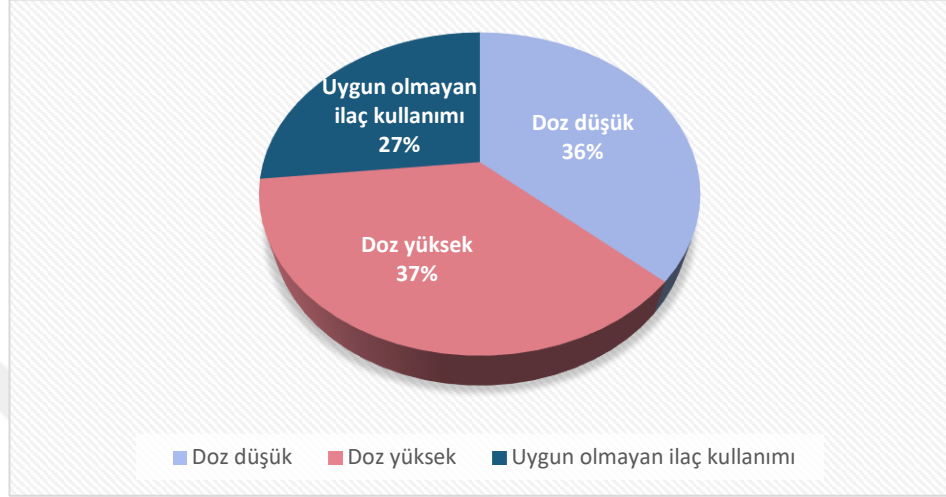
Şekil 4.8: Kontrol grubundaki renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'lerin dağılımı

Eğitim grubundaki renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'lerin sınıflandırılması Şekil 4.9'da verilmiştir. Buna göre renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'lerin %63'ü doz yüksekliği, %20'si doz düşüklüğü ve %17'si uygun olmayan ilaç kullanımı ile ilişkilidir.



Şekil 4.9: Eğitim grubundaki renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'lerin dağılımı

Müdahale grubundaki renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'lerin sınıflandırılması Şekil 4.10'da verilmiştir. Buna göre renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'lerin %37'si doz yüksekliği, %37'si doz düşüklüğü ve %27'si uygun olmayan ilaç kullanımı ile ilişkilidir. Diğer gruplardan farklı olarak bu gruptaki doz düşüklüğü ve yüksekliği ile ilgili sorun sayısı eşit orandadır.



Şekil 4.10: Müdahale grubundaki renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'lerin dağılımı. Gruplardaki renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS ile ilişkili olan ilaçlar ve sayılarına dair bilgiler Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7: Renal disfonksiyon ile ilişkili ilaçlar.

Doz düşük / doz sıklığı az					
Kontrol Grubu		Eğitim Grubu		Müdahale Grubu	
Etken madde	n=8	Etken madde	n=7	Etken madde	n=11
Ertapenem	2	Ampisilin-sulbaktam	1	Ertapenem	1
Meropenem	1	Meropenem	1	Meropenem	2
Piperasilin-tazobaktam	1	Piperasilin-tazobaktam	1	Piperasilin tazobaktam	1
Ampisilin-sulbaktam	1	Enoksaparin	3	Siprofloksasin	2
Enoksaparin	2	Dabigatran	1	Valasiklovir	1
Dabigatran	1			Enoksaparin	4
Doz yüksek / doz sıklığı fazla					
Etken madde	n=27	Etken madde	n=22	Etken madde	n=11
Meropenem	2	Meropenem	2	Piperasilin tazobaktam	1
Ampisilin-sulbaktam	1	Metformin	3	Ampisilin sulbaktam	1
Klaritromisin	1	Setirizin	2	Teikoplanin	1

Tablo 4.7 (devam): Renal disfonksiyon ile ilişkili ilaçlar.

Doz yüksek / doz sıklığı fazla					
Linezolid	1	Silodosin	2	Flukonazol	1
Teikoplanin	1	Fenofibrat	2	Silodosin	2
Metformin	2	Enoksaparin	2	Enoksaparin	1
Vildagliptin	1	Rivaroksaban	1	Edoksaban	1
Sitagliptin	1	Trimetazidin	1	Furosemid	1
Tramadol	2	Asetilsalisilik asit	1	Allopurinol	1
Gabapentin	2	Kolşisin	1	Gabapentin	1
Levetirasetam	1	Spirolakton	1		
Duloksetin	1	Pregabalin	1		
Setirizin	1	Pirasetam	1		
Digoksin	1	Famotidin	1		
Asetilsalisilik asit	1	Feksofenadin	1		
Pentoksifilin	1				
Enoksaparin	1				
Rosuvastatin	2				
Kolşisin	2				
Spirolakton	2				
Uygun olmayan ilaç kullanımı					
Etken madde	n=15	Etken madde	n=6	Etken madde	n=8
ACE inhibitörü/Anjiotensin reseptör blokeri	4	ACE inhibitörü/Anjiotensin reseptör blokeri	3	ACE inhibitörü/Anjiotensin reseptör blokeri	2
NSAİİ	4	Trimetazidin	2	NSAİİ	2
Ranolazin	1	Metformin	1	Metformin	2
Metformin	1			Amikasin	1
Edoksaban	2			Gentamisin	1
Pitavastatin	1				
Rosuvastatin	1				
Spirolakton	1				

Hastalarda tespit edilen ilaç ile ilişkili sorunların hastadaki çeşitli faktörler ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. İLİS ve renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS ile korelasyon gösteren bazı faktörler ve detayları Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8: İLİS ve renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS ile korelasyon gösteren bazı faktörler.

<i>Faktörler</i>	İLİS Sayısı		Renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS sayısı	
	<i>R</i>	<i>P değeri</i>	<i>R</i>	<i>P değeri</i>
Yaş	-0.154	-	-0.203	<0,05
Yatış süresi	0.312	<0,001	0.197	<0,05
Komorbidite	0.262	<0,001	0.099	-
İlaç sayısı	0.510	<0,001	0.102	-
Toplam etkileşim sayısı	0.805	<0,001	0.234	<0,01
eGFR	-0.249	<0,01	-0.263	<0,001

R: korelasyon katsayısı

4.3.4 Klinik eczacı önerileri

Kontrol grubu ve eğitim grubunda ilaç ile ilişkili sorunların tespiti ve sınıflandırılması yapılmış ancak sorunların çözümü adına girişimde bulunulmamıştır. Müdahale grubunda ise serviste bulunan ve günlük vizitlere katılan klinik eczacı tarafından tespit edilen ilaç ile ilişkili sorunlara çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Gruptaki toplam sorun sayısı 169 olup bunlardan 80 tanesinde sorunu çözmek adına klinik eczacı tarafından çeşitli önerilerde bulunulmuştur. Tek sorun için birden fazla girişim yapılabildiğinden girişim sayısı 156 olarak tespit edilmiştir. Yapılan girişimler PCNE'ye göre sınıflandırıldığında; girişimlerin %43,58'inde klinik eczacı tarafından sorumlu hekime girişim teklif edilmiş, %18,58'inde doz değişikliği önerisi, %16,02'sinde ilaç kullanımına ara verme veya kesme önerisi, %8,33'ünde ise yeni ilaca başlama önerisi yapılmıştır. Yapılan girişimlerin sınıflandırılmasına dair bilgiler Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9: Müdahale grubunda ilaç ile ilişkili sorunlara klinik eczacı tarafından yapılan girişimler.

Toplam İLİS sayısı, n=169		
Girişim yapılmayan İLİS sayısı (G0)	89	%52,66
Girişim yapılan İLİS sayısı	80	%47,34
<i>Yapılan girişim</i>	<i>n (sayı)</i>	<i>% (Girişimler üzerinden)</i>
G1. Reçeteyi yazan hekim düzeyinde, n=79 (%50,64)		
G1.1: Reçeteyi yazan hekim yalnızca bilgilendirildi	8	%5,12
G1.2: Reçeteyi yazan hekimden bilgi alındı	1	%0,64
G1.3: Reçeteyi yazan hekime girişim teklif edildi	68	%43,58
G1.4: Girişim reçeteyi yazan hekim ile tartışıldı	2	%1,28
G3. İlaç düzeyinde, n=77 (%49,36)		
G3.1: İlaç olarak değiştirildi	3	%1,92
G3.2: Doz olarak değiştirildi	29	%18,58
G3.3: Formülasyon olarak değiştirildi	1	%0,64
G3.4: Kullanma talimatı olarak değiştirildi	6	%3,84
G3.5: İlaç kullanımına ara verildi veya ilaç kesildi	25	%16,02
G3.6: Yeni ilaca başlandı	13	%8,33
Toplam girişim sayısı		156
<i>* 'Hasta düzeyinde' ve 'Diğer' kategorilerinden girişim yapılmamıştır.</i>		

Müdahale grubunda klinik eczacı tarafından yapılan girişimlerin kabul durumuna ilişkin bilgiler Tablo 4.10'da verilmiştir. Buna göre yapılan 156 girişimin 143'ü (%91,67) kabul edilip tamamen uygulanmıştır. Kabul edilip kısmen uygulanan veya uygulanmayan girişimlerin dahil edilmesi ile klinik eczacı girişimlerinin toplam kabul oranı %98,71 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.10: Müdahale grubunda yapılan girişimlerin kabul durumuna ait bilgiler.

Girişimlerin kabul durumu (n=156)		
	Sayı	Yüzde
1. Girişim kabul edildi	154	98,72
K1.1 Girişim kabul edildi ve tamamen uygulandı	143	91,67
K1.2 Girişim kabul edildi ve kısmen uygulandı	7	4,48
K1.3 Girişim kabul edildi fakat uygulanmadı	4	2,56
K1.4 Girişim kabul edildi uygulanma durumu hakkında bilgi yok	0	0
2. Girişim kabul edilmedi	2	1,28
K2.1 Girişim kabul edilmedi: uygulanması mümkün değil	0	0
K2.2 Girişim kabul edilmedi: mutabakata varılamadı	2	1,28
K2.3 Girişim kabul edilmedi: diğer neden (belirtiniz)	0	0
K2.4 Girişim kabul edilmedi: nedeni bilinmiyor	0	0
3. Diğer	0	0
K3.1 Girişim önerildi, kabul durumu bilinmiyor	0	0
K3.2 Girişim önerilmedi	89	-

Müdahale grubunda tespit edilmiş olan İLİS'lerin durumuna dair bilgiler Tablo 4.11'de verilmiştir. Buna göre tespit edilmiş 169 sorunun 76'sı (%44,97) tamamen çözümlenmiş, 1 (%0,59) tanesi kısmen çözümlenmiş, 92 tanesi (%54,43) ise çözümlenmemiştir. Çözümlenmeyen sorunların 91 tanesi (%53,84) sorunu çözümlenmeye olanak veya gerek yok kategorisinde değerlendirilmiştir.

Tablo 4.11: Müdahale grubundaki İLİS'lerin durumu ile bilgiler.

İLİS'in durumu (n=169)		
	Sayı	Yüzde
0. Bilinmiyor		
Ç0.1 Sorunun durumu bilinmiyor	0	0
1. Çözümlendi		
Ç1.1 Sorun tamamen çözümlendi	76	44,97
2. Kısmen çözümlendi		
Ç2.1 Sorun kısmen çözümlendi	1	0,59
3. Çözülenmedi		
Ç3.1 Sorun çözümlenmedi, hasta yeterince işbirliği yapmadı	0	0
Ç3.2 Sorun çözümlenmedi, reçeteyi yazan hekim yeterince işbirliği yapmadı	1	0,59
Ç3.3 Sorun çözümlenmedi, girişim etkili olmadı	0	0
Ç3.4 Sorunu çözümlenmeye olanak veya gerek yoktu	91	53,84

Müdahale grubunda klinik eczacı tarafından ilaç ile ilişkili sorunları önlemek amacı ile çeşitli önerilerde bulunulmuştur. Bu önerilere çeşitli örnekler Tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.12: Klinik eczacı tarafından yapılan önerilere örnekler.

İLİS nedeni	Klinik eczacı önerisi
N1.1 Uygun olmayan ilaç kullanımı	
<i>eGFR değeri 26 olan hastada metformin kullanımı</i>	İlacın bu düzeyde renal disfonksiyonda kullanımı kontrendike olduğundan kesilmesi önerildi.
<i>Hiperürisemi ve hiperkalsemisi olan hastada tiyazid diüretici kullanımı</i>	Tiyazid diüreticinin yan etkileri arasında hiperürisemi ve hiperkalsemi olduğundan kesilmesi önerildi.
<i>Renal fonksiyon bozukluğu olan hastada analjezi için diklofenak kullanımı</i>	İlacın kesilmesi, analjezi ihtiyacı mevcutsa farklı bir analjezik tercih edilmesi önerildi.

Tablo 4.12 (devam): Klinik eczacı tarafından yapılan önerilere örnekler.

İLİS nedeni	Klinik eczacı önerisi
N1.3 İlaç-ilaç etkileşimi <i>Esomeprazol-rifampisin etkileşimi (X düzey: birlikte kullanımından kaçınılması önerilen ilaçlar)</i>	Esomeprazolün pantoprazol ile değiştirilmesi önerildi.
<i>Doksisiklin ile magnezyum oksit etkileşimi (D düzey: tedavi değişikliği düşünülmesi önerilen ilaçlar)</i>	Magnezyum oksit ile doksisiklin kullanımı arasında en az 4 saat olması önerildi.
N1.5 <i>Ürik asit yüksekliği (Ürik asit= 12,6 mg/dL)</i>	Tedaviye allopurinol eklenmesi önerildi.
<i>Atrial fibrilasyonu olan ve yatış öncesinde de antikoagülan kullanımı olan hastada antikoagülan kullanımı mevcut değil</i>	Tedavi dozunda enoksaparin başlanması önerildi.
N3.1 <i>eGFR>30 olan hastada ertapenem dozu 1x500 mg</i>	Ertapenem dozunun 1x1000 mg dozuna artırılması önerildi.
<i>Daha önce hastanın renal fonksiyonlarına uygun şekilde düşük dozda verilen siprofloksasin renal fonksiyonlardaki düzelmeye rağmen düşük doz</i>	Siprofloksasin dozunun artırılması önerildi.
N3.2 <i>eGFR değeri 23 olan hastada ampicilin/sulbaktam dozu 4x2 g</i>	Ampicilin/sulbaktam dozunun 2x2 g şeklinde ayarlanması önerildi.
N3.3 <i>Hastanın günde 3 defa kullandığı levodopa/benserazid dozu günde 1 defa şeklindeydi.</i>	Dozun günde 3 defa şeklinde düzenlenmesi önerildi.
N3.4 <i>Renal fonksiyon durumuna göre gün aşırı uygulanması gereken teikoplaninin daha sık uygulanması</i>	Dozun gün aşırı uygulanacak şekilde takibi sağlandı.
N4.2 <i>Metronidazol ve amoksisilin/klavulanik asit tedavisinin 11.gününde olan ve tedavi gerekliliği olmayan hastada antibiyoterapiye devam ediliyor</i>	Antibiyotiklerin kesilmesi önerildi.
N6.1 <i>Parenteral flukonazolün kısa sürede uygulanması</i>	İlacın 200 mg/saat dozunu geçmeyecek sürede uygulanması önerildi.
N7.8 <i>Doksisiklin oral kullanımı ile ilgili öneriler</i>	Özofajial hasara neden olma potansiyelini azaltmak adına hastaya ilacı aldıktan sonra yaklaşık yarım saat kadar dik pozisyonda durması önerildi.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Böbrek fonksiyon bozukluğu, ilaç ile ilişkili sorunlar açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu hastaların ilaç kullanımında dikkatli olunması, özellikle primer olarak renal yol ile elimine edilen veya renal fonksiyonlar üzerine toksik etkileri olabilecek ilaçların kullanımında gerekli değerlendirmelerin ve düzenlemelerin yapılması önem taşımaktadır. Böbrek fonksiyon bozukluğunda ilaç kullanımının ve klinik eczacılık hizmetlerinin değerlendirilmesi fikrinden yola çıkılarak tasarlanan bu çalışmaya renal fonksiyon bozukluğu olan toplam 160 hasta dahil edilmiştir. Kontrol, eğitim ve müdahale grubu olmak üzere toplam 3 hasta grubunun yer aldığı çalışmada; bütün gruplarda ilaç ile ilişkili sorunlar tespit edilmiş, sorunların sınıflandırılması yapılmış ve elde edilen sonuçlar birbiri ile karşılaştırılmıştır. Müdahale grubunda hastanede olan ve günlük vizitlere katılan klinik eczacı tarafından ilaç ile ilişkili sorunların çözülmesi adına çeşitli önerilerde bulunulmuştur.

Araştırmamızda hasta başına ortalama ilaç sayıları kontrol grubunda $14,23 \pm 4,78$, eğitim grubunda $15,39 \pm 5,61$ ve müdahale grubunda $13,24 \pm 5,13$ olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Literatürdeki benzer bir çalışmada ortalama ilaç sayısı $10,2 \pm 4,7$; diğer bir çalışmada ise $8,08 \pm 3,81$ olarak görülmüştür [43,44]. Türkiye’de Göğüs Hastalıkları servisinde yürütülen bir başka çalışmada ise kontrol grubundaki ortalama ilaç sayısı $14,45 \pm 7,59$, müdahale grubunda ise $15,5 \pm 6,18$ olarak bulunmuştur [14]. Çalışmamızdaki ilaç sayısının diğer çalışmalara göre yüksek olması İLİS açısından daha fazla risk oluşturmaktadır [45]. Polifarmasi varlığı genellikle komplikasyonlar, yan etki riskinde ve tedavi maliyetinde artış ile ilişkilendirilmiştir. İsveç’te yapılan bir çalışma, kullanılan ilaç sayısı ile potansiyel ilaç-ilac etkileşimleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir [46]. Bizim çalışmamızda da ilaç sayısı ile toplam etkileşim sayısı arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (r: 0,605; p<0,001). İlaç sayısı aynı zamanda yatış süresi (r: 0,400; p<0,001), komorbidite (r: 0,248; p<0,001), toplam İLİS sayısı ile de (r: 0,510; p<0,001) korelasyon göstermektedir.

Çalışmada tüm gruplarda en sık kullanılan ilaçlar incelenmiştir. Grupların tamamında kullanılan ilaçlar benzerlik göstermekte olup en sık kullanılan ilk 3 ilaç, gruplar arası ufak değişiklikler olmakla birlikte pantoprazol, enoksaparin ve furosemid olarak tespit edilmiştir. Çalışma gruplarının tamamında D vitamini en sık kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Böbreklerin aktif D vitamini sentezinde rol alması ve azalmış böbrek fonksiyonlarının D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilmiş olması hasta gruplarında en sık kullanılan ilaçlardan birisinin D vitamini olmasını açıklamaktadır [47]. Ürik asit yüksekliği de renal fonksiyonlardaki bozulma ile ilişkili olarak ortaya çıkabilen bir durum olup tüm gruplarda en sık kullanılan ilaçlardan biri allopurinol olarak tespit edilmiştir [48]. Grupların tümünde kullanılan amlodipin, metoprolol, seftriakson, parasetamol, doksazosin gibi ilaçların böbrek fonksiyon bozukluğunda doz ayarı gerektirmeyen ilaçlar olması dikkat çekmektedir. Antidiyabetik ilaçlardan insülin glarjin, tüm gruplarda en sık kullanılan ilaçlar arasında yer almakta olup insülin aspart ve linagliptin de en sık kullanılan antidiyabetik ilaçlar olarak tespit edilmiştir. Antidiyabetik ilaçlar açısından değerlendirildiğinde çalışmamızda renal fonksiyonlar dikkate alınarak genellikle insülin ve linagliptin gibi renal fonksiyon bozukluğunda kullanımı güvenli olan ilaçların tercih edildiği görülmektedir [40]. Çalışmadaki diğer sık kullanılan ilaçlar arasında asetilsalisilik asit, hidroklorotiyazid, laktüloz, magnezyum oksit ve spironolakton yer almaktadır.

Çalışmamızdaki hasta başına ortalama İLİS sayısı en yüksek $4,03 \pm 2,98$ (kontrol grubu) en düşük $3,38 \pm 2,90$ (müdahale grubu) olarak tespit edilmiştir. Bu sayı literatürdeki benzer çalışmalara göre daha yüksek olup hasta başına ortalama İLİS sayısı, Albayrak ve ark. tarafından yapılan çalışmada 1,36; Abunahlah ve ark.'nın çalışmasında ise 1,61 olarak belirtilmiştir [43,49]. Ancak çalışmamıza benzer şekilde böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların yer aldığı başka bir çalışmada hasta başına ortalama İLİS sayısı $3,8 \pm 1,8$ olarak tespit edilmiştir [50]. Çalışmamızdaki hasta başına ortalama İLİS yüksekliğinin sebebi olarak; araştırmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamasının (gruplar arasında en düşük $73,1 \pm 10,3$), kullandıkları ilaç sayısının ve toplam yatış süresinin (gruplar arasında en az $9,82 \pm 5,57$) diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek olması ve hastaların tümünde renal fonksiyon bozukluğu olması gösterilebilir. Çalışmamızda toplam İLİS sayısı ile komorbid hastalık sayısı (r: 0,262; $p < 0,001$), ilaç sayısı (r: 0,510; $p < 0,001$), ortalama yatış günü (r: 0,312; $p < 0,001$) ve hastaların GFR değeri (r: -0,249; $p < 0,01$) arasında anlamlı korelasyon olduğu

görülmüştür. Yatış günü ile İLİS sayısı arasındaki nedensellik için net bir yorum yapılamamaktadır. Yatış süresinin artması ile İLİS artabileceği gibi İLİS'in artmasına bağlı olarak da yatış süresi uzayabilmektedir. Bu konuda net kanıya varabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastaların en az %88'inde ilaç ile ilişkili sorun tespit edilmiştir. Abunahlah ve ark. tarafından yürütülen çalışmada hastaların %80'inde, diğer bir çalışmada hastaların %71,5'inde İLİS tespit edilmiştir [43,49]. Nefroloji servisinde yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %77'sinde İLİS tespit edilmiştir [51]. Bizim çalışmamızda İLİS tespit edilen hasta sayısının daha yüksek olma sebeplerinin, ortalama İLİS sayısının yüksek olma sebepleri ile benzer sebepler olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda hasta başına komorbidite sayısı en düşük müdahale grubunda olmak üzere $3,38 \pm 1,47$ olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de göğüs hastalıkları servisinde yürütülen bir başka çalışmada müdahale grubundaki hasta başına komorbidite sayısı 3.66 ± 1.67 olup çalışmamızdaki ile benzerdir [14]. Hastaların eşlik eden hastalıkları değerlendirildiğinde en sık görülen komorbidite; kontrol grubunda %88,13; eğitim grubunda %74,5 ve müdahale grubunda %88 oran ile hipertansiyon olmuştur. Sık görülen diğer komorbiditeler sırasıyla diyabet, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliğidir. Kronik böbrek hastalarının dahil edildiği başka bir çalışmada en sık görülen komorbiditeler çalışmamıza benzer şekilde sırasıyla hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığı şeklindedir [52]. Prediyaliz KBH hastalarının dahil edildiği bir başka çalışmada en yaygın 3 komorbidite hipertansiyon (%72,3), diyabet (%49,5) ve koroner arter hastalığı (%33) olarak tespit edilmiştir [53]. Kronik böbrek hastalığının komplikasyonları veya ilişkili olduğu hastalıklar düşünüldüğünde çalışmamızda ve söz konusu diğer çalışmalarda en sık görülen komorbiditelerin hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığı olması anlamlı olmaktadır.

Çalışma gruplarının tümünde tespit edilen ilaç ile ilişkili sorunlar PCNE V9.1 sınıflandırma kılavuzuna göre sınıflandırılmıştır. Sorunların sınıflandırılmasında en yaygın sorun 'tedavi güvenliliği' ile ilişkili olup toplam sorunların kontrol grubunda %76,47'si, eğitim grubunda %72,30'u ve müdahale grubunda %69,23'ü olası veya mevcut advers ilaç olayı ile ilişkilidir. Tüm gruplarda tedavi güvenliğinden sonra

‘tedavi etkililiği’ ve ‘diğer’ kategorisindeki sorunlar gelmektedir. Türkiye’de yürütülen ve İLİS sınıflandırmasında PCNE kullanılan iki çalışmada da sorunlar daha çok tedavi güvenliği ile ilişkilendirilmiştir [14,49]. Cheng ve ark. tarafından yürütülen başka bir çalışmada da bizimkine benzer şekilde en yaygın sorunlar tedavi güvenliği (%66,9) ile ilişkili olup takiben tedavi etkililiği (%30,7) ve diğer (%2,4) kategorisindeki sorunlar gelmektedir [54].

İlaç ile ilişkili sorun nedenleri incelendiğinde sorunların en yaygın nedeni kontrol grubunda %78,15, eğitim grubunda %76,92, müdahale grubunda %78,10 oran ile ‘ilaç seçimi’ olarak tespit edilmiştir. İlaç seçimi alanındaki nedenlerin yaklaşık yarısını ilaç-ilaç etkileşimleri oluşturmaktadır. En yüksek ilaç-ilaç etkileşimi oranı eğitim grubundadır. Etkileşimlerin büyük çoğunluğu tüm gruplarda D düzeyindedir. Eğitim ve müdahale grupları arasında X düzey etkileşim sayısı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç seçiminden sonra tüm gruplarda en yaygın neden doz seçimi ile ilişkili olup dozla ilişkili en yaygın neden dozun yüksekliği olmuştur. Tedavi süresi ve diğer kategoriler ile ilişkili nedenler yok denecek kadar azdır. Çalışma İLİS nedenleri açısından literatürdeki benzer çalışmalar ile kıyaslanacak olursa Albayrak ve ark. tarafından yapılan çalışmada İLİS nedenleri daha çok doz seçimi (%54,36) ile ilişkili olmuştur. İlaç seçimi ile ilgili nedenler arasında en yaygın neden, çalışmamıza benzer şekilde ilaç-ilaç etkileşimleri olmuştur [49]. Türkiye’de onkoloji hastaları ile yapılan bir çalışmada en yaygın İLİS nedeni ilaç seçimi (%89,2) olup bunların %73,2’si ilaç-ilaç etkileşimidir [55]. Bu çalışmaya benzer şekilde çalışmamızdaki İLİS nedenleri arasında ilaç seçiminin bu kadar yüksek olmasının sebebinin ilaç-ilaç etkileşim sayısının fazlalığı olduğu düşünülmektedir. Çalışma gruplarındaki hastaların komorbidite sayılarının fazla olması, renal disfonksiyon varlığı, ilaç sayısının fazla olması ve dolayısıyla tedavi rejimlerinin kompleks olması ilaç-ilaç etkileşim sayısının artması açısından risk faktörleridir [56]. Çalışmamızda toplam etkileşim sayısı ile komorbidite ($r: 0,265$; $p<0,001$), ilaç sayısı ($r: 0,605$; $p<0,001$), yatış günü ($r: 0,192$; $p<0,05$) ve eGFR ($r: -0,170$; $p<0,05$) arasında korelasyon görülmüştür.

Çalışmanın müdahale grubunda klinik eczacı tarafından tespit edilen 169 İLİS’in 80 tanesine yönelik girişimde bulunulmuştur. Girişim önerilmeyen 89 İLİS’in 78 tanesi ilaç-ilaç etkileşimi olup bunların 46 (%58,9) tanesine tedavide gerekli olması ve klinik açıdan anlamlı olarak değerlendirilmemesi sebebi ile klinik eczacı tarafından girişim

yapma gerekliliği görülmemiştir. Girişim yapılmayan ilaç-ilaç etkileşimlerinin %21,79'u insülin ile oral antidiyabetik ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilecek hipoglisemi riski ile ilişkilidir. Ancak hastalarda bu ilaç kombinasyonu diyabet tedavisinde yeterli terapötik etkiyi sağlamak adına özellikle tercih edilmiştir. Klinik eczacı tarafından girişim gerekliliği görülmemiş diğer bir etkileşim, girişim yapılmayan etkileşimlerin %29,48'ini oluşturan, endikasyon dahilinde kullanılması gerekli olan antikoagölan ve antiplatelet ilaçların birlikte kullanımındır. Bu etkileşimde de hastalar kanama riski açısından yatış süreleri boyunca takip edilmiş ancak herhangi bir girişimde bulunulmamıştır. Girişim yapılmayan etkileşimler arasında yer alan spironolakton ve potasyum preparatlarının birlikte kullanımı (%3,84) da hastalarda potasyum düşüklüğü olmasından ve tedavide potasyum düzeyini artırmak amaçlandığından bu etkileşimlere de herhangi bir girişimde bulunulmamıştır.

Müdahale grubunda klinik eczacı tarafından tespit edilen ilaç ile ilişkili sorunların çözümü adına çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Bir sorun için genellikle hem hekim düzeyinde hem de ilaç düzeyinde olmak üzere birden fazla girişim yapılmıştır. Tespit edilen 169 sorunun 80 tanesine toplam 156 tane girişim yapılmış olup bu girişimlerin %50,64'ü reçeteyi yazan hekim düzeyinde iken %49,36'sı ilaç düzeyindedir. Hekim düzeyinde yapılan en sık girişim, %43,58 oranı ile hekime girişim teklif edilmesidir. İlaç düzeyinde yapılan girişimler değerlendirildiğinde; en sık girişimler doz değişikliği (%18,58), ilaç kullanımına ara verilmesi veya kesilmesi (%16,02) ve yeni ilaca başlanması (%8,33) olmuştur.

Klinik eczacı tarafından İLİS'lerin 80 tanesine toplam 156 girişim önerilmiş, bunlardan 143 tanesi kabul edilmiş ve tamamen uygulanmıştır (%91,67). Tamamen uygulanan girişimlere ek olarak kabul edilip kısmen uygulanan veya uygulanmayan girişimlerin de dahil edilmesiyle klinik eczacı tarafından yapılan girişimlerin kabul oranı %98,71 olarak tespit edilmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların dahil edildiği başka bir çalışmada klinik eczacı müdahalelerinin kabul oranı %95,7 olup kabul edilip uygulanan girişim oranı %69,6 olarak belirtilmiştir [44]. Türkiye'de dahiliye yoğun bakım ünitesinde yapılan bir başka çalışmadaki girişimlerin kabul oranı %90,8 olup bunların tümü tamamen uygulanmıştır [49]. Kabul edilip kısmen uygulanan veya uygulanmayan girişimlerin dahil edilmesiyle kabul oranı %96,54 olmuştur. Çalışmamızdaki kabul oranının literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla yüksek olmasının sebepleri arasında; Genel Dahiliye servisindeki hekimlerin klinik

eczacı ile işbirliğine açık olması, klinik eczacı tarafından yapılan önerilerin kanıta dayalı, klinik açıdan anlamlı ve uygulanabilir olması, klinik eczacının serviste bulunması ve dolayısıyla ilacın reçetelenmesinden hasta tarafından kullanımına kadar olan bütün süreçlerde aktif olarak rol alması olduğu düşünülmektedir.

Kronik böbrek hastalığı olanlar başta olmak üzere böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar genellikle diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, anemi, kemik ve mineral hastalığı gibi çeşitli komorbiditelere sahip olduklarından polifarmasi açısından yüksek risk altındadır [57]. Böbrek fonksiyonlarında azalma olması, primer olarak renal yol ile elimine olan ilaçlar ile ilişkili sorunlar açısından risk oluşturmaktadır. Bu ilaçların renal fonksiyonlara uygun şekilde kullanılmaması durumunda advers etkiler ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca bazı ilaçların nefrotoksisite potansiyeli olduğundan renal disfonksiyonda kullanılmaları önerilmemektedir. Dolayısıyla bu grup hastalarda ilaç seçimi, ilaç etkileşimleri ve doz ayarlaması açısından özel önlemler alınması gerekmektedir. Renal disfonksiyonu olan hastalarda ilaç kullanımı ile alakalı tüm konularda klinik eczacılar sorumluluk üstlenebilmektedir [51].

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsinde tahmini glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk/1,73 m²'nin altındadır. Hastaların ortalama eGFR değerleri kontrol grubunda 35,91 ± 15, eğitim grubunda 36,98 ± 14,1, müdahale grubunda ise 36,96 ± 13,2 olarak tespit edilmiş olup istatistiksel açıdan aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Kontrol grubundaki hastaların %25,42'sinde, eğitim grubundaki hastaların %15,68'inde ve müdahale grubundaki hastaların %24'ünde yatış sırasında akut böbrek hasarı mevcuttu. Bilinen kronik böbrek hastalığı olan hastaların oranı kontrol grubunda %22,03, eğitim grubunda %25,49, müdahale grubunda ise %28'dir. Klinik eczacı tarafından uygulanan renal doz protokolü ile ilgili bir çalışmada; çalışmaya dahil edilen hastaların %25,3'ünde akut böbrek hasarı, %22,4'ünde kronik böbrek hastalığı mevcut iken hastaların %62,8'inde bilinen renal disfonksiyon durumu mevcut olmayıp bu veriler bizim çalışmamızdaki değerler ile benzerlik göstermektedir [58]. Grupların tümünde; hastaların yaklaşık yarısında bilinen herhangi bir renal disfonksiyon durumunun olmaması hastaların yatış öncesinde bu açıdan takip altında olmadığını, kronik böbrek hastalığı mevcut ise buna yönelik tanı ve tedavide yetersizlikler olabileceğini göstermektedir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada, nefrotoksisite potansiyeli olan ve renal yoldan elimine edilen ilaç kullanımını incelenmiş ve sonucunda bu ilaçların %34'ünün kullanımının uygun olmadığı tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada doz aşımı açısından ciddi ve orta derecedeki renal bozuklukta fark olmadığı ancak kontrendike ilaç kullanımı ile daha sık ciddi renal disfonksiyonda karşılaşıldığı gösterilmiştir. Bu çalışma da renal disfonksiyonda ilaçların kullanımında hatalar olabildiğini ve ilaçların bu hassas grupta kullanımına dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır [41].

Çalışmaya dahil edilen hastalarda renal fonksiyon bozukluğu olduğu ve renal disfonksiyonda doz ayarlaması gerektiren en az bir tane ilaç kullandıkları için bu hastalardaki renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS ayrıca incelenmiştir. Bu doğrultuda değerlendirildiğinde; kontrol grubunda renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'in toplam İLİS'e göre yüzdesi %21, eğitim grubu olarak adlandırılan ve klinik eczacı tarafından sık kullanılan ilaç gruplarında renal doz ayarlamaları ile alakalı bilgilendirme toplantıları yapılan grupta %17,94, klinik eczacının servis vizitlerine katıldığı ve direkt hekime ve servis ekibine önerilerde bulunduğu müdahale grubunda ise bu oran %17,75'tir. Bu oranlar arasında sayısal olarak azalmalar mevcut olsa da istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Gruplardaki renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS tespit edilen hasta sayısı yüzdesi kontrol grubunda %61,01, eğitim grubunda %45,09, müdahale grubunda ise %38 olup kontrol grubu ve müdahale grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).

Çalışmamızda renal disfonksiyon ile ilişkili tespit edilen İLİS üç kategoride değerlendirilmiş olup bu kategoriler: doz düşük veya doz sıklığı az, doz yüksek veya doz sıklığı fazla, uygun olmayan ilaç kullanımı şeklindedir. Uygun olmayan ilaç kullanımı kategorisine renal disfonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanımı önerilmeyen ve kontrendike olan ilaçlar dahil edilmiştir. Bu doğrultuda bakıldığında kontrol grubunda renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'lerin %54'ü doz yüksekliği ile, %16'sı doz düşüklüğü ve %30'u uygun olmayan ilaç kullanımı ile ilişkilidir. Eğitim grubunda renal disfonksiyon ile ilişkili ilaçların %63'ü doz yüksekliği, %20'si doz düşüklüğü ve %17'si uygun olmayan ilaç kullanımı ile ilişkilidir. Müdahale grubunda ise renal disfonksiyon ile ilişkili ilaçların %36,67'si doz yüksekliği, %36,67'si doz düşüklüğü ve %26,66'sı uygun olmayan ilaç kullanımı ile ilişkilidir. Yapılan bir

çalışmada renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'lerin %45,5'i doz ile ilişkili sorunlar iken %41'i uygun olmayan ilaç kullanımını ile ilişkilidir [44].

Çalışmamızın kontrol grubunda renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'ler (n=50) arasında dozu düşük veya doz sıklığı az olan ilaçlar antibakteriyel (%62,5) ve antikoagülan ilaçlardan (%37,5) oluşmaktadır. Doz yüksekliği veya doz sıklığının fazlalığı ile ilişkilendirilen İLİS sayısı, doz düşüklüğüne göre daha fazladır. Bu grupta sayıca diğerlerine göre daha fazla sorun ile ilişkilendirilmiş ilaçlar meropenem, metformin, tramadol, gabapentin, rosuvastatin, kolşisin ve spironolaktondur. Kontrol grubundaki hastalarda renal fonksiyonlarına göre kullanılması önerilmeyen veya kontrendike olan ilaçlar; ACE inhibitörü/anjiotensin reseptör blokerleri, non-steroid antiinflatuar ilaçlar, ranolazin, metformin, edoksaban, rosuvastatin ve spironolakton olarak tespit edilmiştir.

Eğitim grubundaki renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS'ler (n=35) incelendiğinde toplam sorun sayısının kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür. Bu grupta doz düşüklüğü veya doz sıklığının az olması ile ilişkilendirilen ilaçlar, kontrol grubundakine benzer şekilde antibakteriyel ilaçlar ve antikoagülan ilaçlardan oluşmaktadır. Doz yüksekliği ile ilişkili İLİS sayısı, bu grupta da doz düşüklüğüne göre daha fazladır. Dozunun yüksek olması sebebi ile en fazla sayıda İLİS ile ilişkilendirilen ilaçlar metformin, meropenem, setirizin, silodosin, fenofibrat ve enoksaparinidir. Bu grupta kullanımları uygun olmayan ilaçlar arasında ise yine ACE inhibitörü/anjiotensin reseptör blokerleri, trimetazidin ve metformin yer almaktadır.

Müdahale grubundaki renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS sayısı 30 olup bunların tamamına klinik eczacı tarafından girişimde bulunulmuştur. Girişim yapılan sorunların %96,67'sinde öneri kabul edilip tamamen uygulanmıştır. Kalan 1 sorunda ise yapılan girişim kabul edilmiş ancak uygulanmamıştır. Müdahale grubundaki dozun düşük olması ile ilişkili sorun sayısı ile dozun yüksek olması ile ilişkili sorun sayısı diğer gruplardan farklı olarak birbirine eşittir. Dozun düşük olması nedeni ile en sık sorunla ilişkilendirilen ilaçlar enoksaparin, meropenem ve siprofloksasindir. Doz yüksekliği ile ilişkili sorun oluşturan ilaçlar arasında ise silodosin, antibakteriyel ilaçlar, furosemid, gabapentin, allopurinol vardır. Kullanımı uygun olmayan ilaçlar arasında ise kontrol ve eğitim grubundakine benzer şekilde ACE inhibitörleri/ARB'ler, non-steroid antiinflatuar ilaçlar, metformin ve aminoglikozitler yer almıştır.

Çalışmamızda renal disfonksiyonla ilişkili sorunlara neden olan ilaçlar tüm grupları açısından değerlendirildiğinde dozu düşük olan ilaçlarda daha çok antibiyotikler göze çarpmaktadır. Doz yüksekliğinde öne çıkan ilaçlar arasında metformin, silodosin, meropenem, enoksaparin mevcuttur. Kullanımı uygun olmayan ilaçlar arasında ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri, NSAİ ilaçlar ve metformin göze çarpmaktadır. ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri, kronik böbrek hastalığında faydalı etkileri gösterilmiş olan ancak hastanın renal fonksiyonlarında akut bir azalma tablosu olduğunda kullanımından kaçınılması önerilen ilaçlardır [40]. Çalışmamızda da bu doğrultuda değerlendirme yapılmıştır. Non steroid antiinflamatuvar ilaçların kronik böbrek hastalığında veya akut böbrek hasarı durumunda kullanımından mümkün olduğunca kaçınılması, alternatif tedaviler düşünülmesi önerilmektedir [59]. Tüm gruplarda karşılaşılan, tedavi dozunda kullanılması gereken enoksaparinin renal fonksiyonlara göre ayarlanması ile ilişkili sorunlar ortaya çıkmıştır. Özellikle renal fonksiyonları stabil olmayan ve bu açıdan sürekli takip gereken hastalarda renal doz ayarı gereken ilaçlar ile ilgili sorunların arttığı ve klinik eczacı girişimlerinin bu noktada hasta sonuçlarını iyileştirmede fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu ve buna ek olarak çeşitli komorbiditeleri olan hastalarda kullanılan ilaç sayısı da artacağından ilaç ile ilişkili sorun riski artmaktadır. Çalışmamızı yaptığımız dahiliye servisindeki hastaların yaş ortalamalarının, kullandıkları ilaç sayılarının ve ortalama yatış sürelerinin yüksek olması da ilaç ile ilişkili sorunların tespitini ve çözümünü zorlaştırmaktadır. Çalışmamızdaki sorunların tespiti ve çözümünü zorlaştıran faktörler arasında dahiliye hekimlerinin iş yüklerinin fazla olması, hastaların mevcut klinik durumları ve tedavilerinin ilaç ile ilişkili sorunlar açısından çok kompleks olması ve bu sorunların çözümü için ekstra dikkat gerekmesi gibi faktörlerin olduğu düşünülmektedir. Yaptığımız bu çalışma ile klinik eczacının sağlık bakım ekibine dahil edilmesi ile ilaç ile ilişkili sorunların tespiti ve çözümü açısından hasta sonuçlarında iyileşmeler sağlayacağı görülmektedir. Bu doğrultuda özellikle renal fonksiyon bozukluğu gibi ilaç kullanımını doğrudan etkileyen, birçok komplikasyon ve dolayısı ile ilaç kullanımı ile ilişkili olan durumlarda klinik eczacılık hizmetlerinin uygulanması tedavide fayda sağlayacaktır.

Çalışmamız klinik eczacılık uygulamalarının renal disfonksiyonu olan genel dahiliye hastalarında fayda sağlayacağını göstermiş olsa da belirli kısıtlılıklara sahiptir. En

temel kısıtlılık çalışmanın tek bir merkez ve bölümde yapılmış olmasıdır. Bu durum çalışmamızda bulaştırıcı faktörlerin oluşmasına imkan sağlamış olabilir. Genel Dahiliye servisindeki hasta bakımından sorumlu ekibin belirli aralıklar ile değişiyor olması ve doktorların bilgi düzeylerinin, hastaya ve ilaç ile ilişkili sorunlara yaklaşımlarının birbirinden farklılık göstermesi çalışmamızın kısıtlılıkları arasında kabul edilebilir. Eğitim grubunda bu kısıtlılığı mümkün olduğunca azaltmak adına klinik eczacı tarafından yapılan bilgilendirme toplantıları servis ekibinin değişmesi ile tekrarlanmıştır. Hasta sayısının daha fazla olduğu, birden fazla merkezde yapılan ileri çalışmalar sonuçların genellenebilirliği açısından fayda sağlayabilir.

Sonuç olarak böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç kullanımını incelediğimiz bu çalışmada, hastaların yatış süreleri boyunca kullanmış oldukları ilaçlar ile ilişkili sorunlar tespit edilmiştir. Tespit edilen İLİS ve renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS sayısının kontrol grubunda en fazla, müdahale grubunda en az olduğu görülmüştür. Kontrol grubu ve müdahale grubu arasında renal disfonksiyon ile ilişkili İLİS tespit edilen hasta sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Müdahale grubunda klinik eczacı tarafından tespit edilen sorunların çözümüne yönelik girişimlerin neredeyse tamamı kabul edilmiştir. İlaç ile ilişkili sorunlar açısından riskli bir grup olan böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klinik eczacı varlığı ile İLİS sayısında azalma sağlanmış ve tespit edilen sorunların çözümünde klinik eczacı önerileri fayda sağlamıştır. Elde ettiğimiz verilerden yola çıkarak mevcut çalışmamızdaki hasta gruplarında olduğu gibi ileri yaşta, çok sayıda komorbiditesi ve ilaç kullanımı olan, renal fonksiyon bozukluğu gibi ilaç kullanımı açısından ilave risk faktörü olan hastaların bakımında klinik eczacının sağlık ekibine dahil edilmesi ile ilaç tedavisinin optimizasyonu ve sağlık sonuçlarının iyileştirilmesinde fayda sağlanacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

- [1] **Yeniçerioglu Y, Gungör Ö, Arıcı M.** (2019) Temel Nefroloji. Güneş Tıp Kitabevleri.
- [2] **Radi ZA.** (2019) Kidney Pathophysiology, Toxicology, and Drug-Induced Injury in Drug Development. *International Journal of Toxicology*. 38 (3), 215–227.
- [3] **Etiology and diagnosis of prerenal disease and acute tubular necrosis in acute kidney injury in adults.** (2023). Retrieved March 15, 2023, from 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
- [4] **Bektay MY, Sancar M, Ahmed Ali Jadoo S, Vehbi Izzettin FV.** (2020) Time to change to improve health: clinical pharmacy and pharmaceutical care education in Turkey.
- [5] **Dahri K.** (2019) The Pharmacist Guide to Implementing Pharmaceutical Care. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. 72 (2), 163.
- [6] **PCNE** (2020) Classification for Drug-Related Problems. *Pharmaceutical Care Network Europe Association*.
- [7] **American College of Clinical Pharmacy** (2008) The Definition of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 28 (6), 816–817.
- [8] **Dreischulte T, van den Bemt B, Steurbaut S.** (2022) European Society of Clinical Pharmacy definition of the term clinical pharmacy and its relationship to pharmaceutical care: a position paper. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 44 (4), 837–842.
- [9] **American College of Clinical Pharmacy** (2014) Standards of practice for clinical pharmacists. *Pharmacotherapy*. 34 (8), 794–797.
- [10] **Hepler CD.** (2004) Clinical Pharmacy, Pharmaceutical Care, and the Quality of Drug Therapy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 24 (11), 1491–1498.

- [11] **Krähenb A, Krähenbühl-Melcher K, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Urgen Drewe J**, et al. (2007) Drug-Related Problems in Hospitals A Review of the Recent Literature. .
- [12] **Hailu BY, Berhe DF, Gudina EK, Gidey K, Getachew M**. (2020) Drug related problems in admitted geriatric patients: the impact of clinical pharmacist interventions. *BMC Geriatrics*. 20 (1),.
- [13] **Deawjaroen K, Sillabutra J, Poolsup N, Stewart D, Sukomboon N**. (2022) Characteristics of drug-related problems and pharmacist's interventions in hospitalized patients in Thailand: a prospective observational study. *Scientific Reports*. 12 (1),.
- [14] **Bektay MY, Sancar M, Okyaltirik F, Durdu B, Izzettin FV**. (2023) Investigation of drug-related problems in patients hospitalized in chest disease wards: A randomized controlled trial. *Frontiers in Pharmacology*. 13.
- [15] **Liu P, Li G, Han M, Zhang C**. (2021) Identification and solution of drug-related problems in the neurology unit of a tertiary hospital in China. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 22 (1),.
- [16] **Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam Å**. (2006) Characteristics of drug-related problems discussed by hospital pharmacists in multidisciplinary teams. *Pharmacy World and Science*. 28 (3), 152–158.
- [17] **AbuRuz SM, Bulatova NR, Yousef AM**. (2006) Validation of a comprehensive classification tool for treatment-related problems. *Pharmacy World and Science*. 28 (4), 222–232.
- [18] **Van Mil JWF, Westerlund LOT, Hersberger KE, Schaefer MA**. (2004) Drug-Related Problem Classification Systems. *Annals of Pharmacotherapy*. 38 (5), 859–867.
- [19] **Philips BJ, Lane K, Dixon J, Macphee I**. (2014) The effects of acute renal failure on drug metabolism. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 10 (1), 11–23.
- [20] **Wang YN, Ma SX, Chen YY, Chen L, Liu BL, Liu QQ, et al**. (2019) Chronic kidney disease: Biomarker diagnosis to therapeutic targets. *Clinica Chimica Acta*. 499 54–63.
- [21] **Perazella MA**. (2018) Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 13 (12), 1897–1908.
- [22] **Ruffin T**. (2018) Pharmacologic Renal Therapy. *Nursing Clinics of North America*. 53 (4), 491–497.

- [23] **Inker LA, Titan S.** (2021) Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. *American Journal of Kidney Diseases*. 78 (5), 736–749.
- [24] **Agarwal R, Delanaye P.** (2019) Glomerular filtration rate: when to measure and in which patients? *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 34 (12), 2001–2007.
- [25] **Calculation of the creatinine clearance.** (2023). Retrieved March 15, 2023 from https://www.uptodate.com/contents/calculation-of-the-creatinine-clearance?search=Calculation%20of%20the%20creatinine%20clearance&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- [26] **Levey AS, Titan SM, Powe NR, Coresh J, Inker LA.** (2020) Kidney disease, race, and gfr estimation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 15 (8), 1203–1212.
- [27] **Assessment of kidney function.** (2023). Retrieved March 15, 2023 from https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function?search=Assessment%20of%20kidney%20function.%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- [28] **Joosten H, Drion I, Boogerd KJ, Van Der Pijl E V, Slingerland RJ, Slaets JPJ, et al.** (2013) Optimising drug prescribing and dispensing in subjects at risk for drug errors due to renal impairment: improving drug safety in primary healthcare by low eGFR alerts. *BMJ open*. 3.1 e002068.
- [29] **Prajapati A, Ganguly B.** (2013) Appropriateness of drug dose and frequency in patients with renal dysfunction in a tertiary care hospital: A cross-sectional study. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*. 5 (2), 136–140.
- [30] **Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al.** (2012) Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*. 2 (1), 1–138.
- [31] **Mercado MG, Smith DK, Guard EL.** (2019) Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. *American Family Physician*. 100 (11), 687–694.
- [32] **KDIGO** (2013) Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 3: 1-150
- [33] **Korhonen PE, Kiiski S, Kautiainen H, Ojanen S, Tertti R.** (2022) The Relationship of Kidney Function, Cardiovascular Morbidity, and All-Cause

Mortality: a Prospective Primary Care Cohort Study. *Journal of General Internal Medicine*.

- [34] **Stemer G, Lemmens-Gruber R.** (2011) Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: A systematic literature review. *BMC Nephrology*. 12 (1).
- [35] **Kimura H, Tanaka K, Saito H, Iwasaki T, Watanabe S, Kazama S, et al.** (2023) Association of polypharmacy with incidence of CKD: a retrospective cohort study. *Clinical and Experimental Nephrology*. 27 (3), 272–278.
- [36] **Triantafylidis LK, Hawley CE, Perry LP, Paik JM.** (2018) The role of deprescribing in older adults with chronic kidney disease. *Drugs and Aging*. 35 (11), 973–984.
- [37] **Pillans PI, Landsberg PG, Fleming A-M, Fanning M, Sturtevant JM.** (2003) Evaluation of dosage adjustment in patients with renal impairment. .
- [38] **Kim AJ, Lee H, Shin EJ, Cho EJ, Cho YS, Lee H, et al.** (2021) Pharmacist-led collaborative medication management for the elderly with chronic kidney disease and polypharmacy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 18 (8),.
- [39] **Tesfaye WH, Castelino RL, Wimmer BC, Zaidi STR.** (2017) Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: A systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions. *International Journal of Clinical Practice*. 71 (7),.
- [40] **Whittaker CF, Miklich MA, Patel RS, Fink JC.** (2018) Medication safety principles and practice in CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 13 (11), 1738–1746.
- [41] **Salomon L, Deray G, Jaudon MC, Chebassier C, Bossi P, Launay-Vacher V, et al.** (2003) Medication misuse in hospitalized patients with renal impairment. *International Journal for Quality in Health Care*. 15 (4), 331–335.
- [42] **Sukkha S, Rattanaivanon W, Chamroenwit B, Sanganurak M, Nathisuwan S, Chaikledkaew U, et al.** (2020) Quality assessment and cost saving of renal dosing recommendation by clinical pharmacists at medical wards in Thailand. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 42 (2), 610–616.
- [43] **Abunahlah N, Elawaisi A, Velibeyoglu FM, Sancar M.** (2018) Drug related problems identified by clinical pharmacist at the Internal Medicine Ward in Turkey. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 40 (2), 360–367.

- [44] **Holm H, Bjerke K, Holst L, Mathiesen L.** (2015) Use of renal risk drugs in patients with renal impairment. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 37 (6), 1136–1142.
- [45] **Zheng F, Wang D, Zhang X.** (2022) The impact of clinical pharmacist-physician communication on reducing drug-related problems: a mixed study design in a tertiary teaching Hospital in Xinjiang, China. *BMC Health Services Research*. 22 (1),.
- [46] **Stuhec M, Zorjan K.** (2022) Clinical pharmacist interventions in ambulatory psychogeriatric patients with excessive polypharmacy. *Scientific Reports*. 12 (1),.
- [47] **Jean G, Souberbielle JC, Chazot C.** (2017) Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients*. 9 (4),.
- [48] **Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, Neagu TP, Niculae A, Checherita IA.** (2022) Uric Acid and Oxidative Stress—Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. *International Journal of Molecular Sciences*. 23 (6),.
- [49] **Albayrak A, Başgut B, Bıkmaz GA, Karahalil B.** (2022) Clinical pharmacist assessment of drug-related problems among intensive care unit patients in a Turkish university hospital. *BMC Health Services Research*. 22 (1),.
- [50] **Song YK, Jeong S, Han N, Na H, Jang HY, Sohn M, et al.** (2021) Effectiveness of clinical pharmacist service on drug-related problems and patient outcomes for hospitalized patients with chronic kidney disease: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Medicine*. 10 (8),.
- [51] **Liu XX, Wang HX, Hu YY, Zhu XT, Tan X, Yang Y, et al.** (2021) Drug-related problems identified by clinical pharmacists in nephrology department of a tertiary hospital in china—a single center study. *Annals of Palliative Medicine*. 10 (8), 8701–8708.
- [52] **Khokhar A, Khan YH, Mallhi TH, Khan HM, Alotaibi NH, Alzarea AI, et al.** (2020) Effectiveness of pharmacist intervention model for chronic kidney disease patients; a prospective comparative study. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 42 (2), 625–634.
- [53] **Lynn Davis-Ajami M, Fink JC, Wu J.** (2016) Nephrotoxic Medication Exposure in U.S. Adults with Predialysis Chronic Kidney Disease: Health Services Utilization and Cost Outcomes. .
- [54] **Cheng H-T, Zhao M, Liu H-T, Shen G-L, Zhao T, Feng Z-E.** (2021) The prevalence of chronic medication therapy problems and pharmacists'

interventions among hospitalized perioperative patients: a retrospective observational study. *Health Services Research*. 22 1483.

- [55] **Umar RM, Apikoglu-Rabus S, Yumuk PF.** (2020) Significance of a clinical pharmacist-led comprehensive medication management program for hospitalized oncology patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 42 (2), 652–661.
- [56] **Aghili M, Kasturirangan MN.** (2021) Management of Drug-Drug Interactions among Critically Ill Patients with Chronic Kidney Disease: Impact of Clinical Pharmacist’s Interventions. *Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 25 (11), 1226–1231.
- [57] **Kim AJ, Lee H, Shin EJ, Cho EJ, Cho YS, Lee H,** et al. (2021) Pharmacist-Led Collaborative Medication Management for the Elderly with Chronic Kidney Disease and Polypharmacy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 18 (8),.
- [58] **Cheung D, Go A, Cooper M, and Schwarz K.** (2020) Evaluation of a pharmacist-driven renal dosing protocol at an academic medical center. *Journal of the American College of Clinical Pharmacy*. 3 (4), 736–742.
- [59] **O’mahony L, Duffy E, Ginnity MM, Balmer F, Duffy I.** (2021) NSAIDs and Renal Impairment: Deprescribing Chronic NSAID use in General Practice. *Irish Medical Journal*. 114 (8), 431–431.

EKLER

Ek A: Bilgilendirme toplantı içeriği

Ek B: Hasta Profil Kaydı

Ek C: PCNE V9.1 Sınıflandırma Kılavuzu

Ek D: Etik Kurul Onay Belgesi



Ek A: Bilgilendirme toplantı içeriği

Eğitim Grubunda Klinik Eczacı Tarafından Yapılan Bilgilendirme Toplantıları

Çalışmamızın eğitim grubunda, hastaların bakımından sorumlu hekimlere dahiliye servisinde sık kullanılan ilaçlardaki renal doz ayarlamaları ile alakalı bilgilendirme toplantıları yapılmış, hastalar bundan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Hekimlerin değişmesi ile ortaya çıkabilecek farklılıkları önlemek adına bu toplantılar belirli aralıklar ile tekrarlanarak toplam 3 defa yapılmıştır.

Klinik eczacı tarafından yapılan sunumun içeriğinde aşağıdaki başlıklar yer almaktadır

- Böbreklerin fonksiyonları
- Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) ve Ölçümü
- GFR'ye göre kronik böbrek hastalığı evreleri
- Kreatinin klirensi ölçümü
- Sık Kullanılan İlaç Gruplarında Renal Doz Ayarlamaları ile İlgili Bilgiler
- Antibiyotikler
- Antifungal ilaçlar
- Antiviral İlaçlar
- Antidiyabetik İlaçlar
- Antikoagölan İlaçlar
- Dislipidemide Kullanılan İlaçlar
- Diğer Sık Kullanılan İlaçlar

Ek B: Hasta Profil Kaydı

HASTA PROFİL KAYDI	
Hasta Dosya No:	
Yaşı	
Cinsiyeti	Kadın <input type="checkbox"/> Erkek <input type="checkbox"/>
Sigara/Alkol Kullanımı	
Bitkisel Ürün Kullanımı	
Tanı:	
Hastanın Diğer Hastalıkları:	
Hipertansiyon <input type="checkbox"/> Konjestif Kalp Yetmezliği <input type="checkbox"/> Diyabet <input type="checkbox"/> Osteoporoz <input type="checkbox"/> Koroner Arter Hastalığı <input type="checkbox"/>	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) <input type="checkbox"/> Psikiyatrik problemler <input type="checkbox"/> Hiperlipidemi <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
Hastanın Yatış Öncesinde Kullandığı İlaçlar:	
1.	7.
2.	8.
3.	9.
4.	10.
5.	11.
6.	12.
Hastanın Yatış Sırasında Kullandığı İlaçlar	
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
Laboratuvar Bulguları	

Classification for Drug related problems

V9.1

© 2003-2020 Pharmaceutical Care Network Europe Association

This classification can freely be used in Pharmaceutical Care Research and practice, as long as the PCNE association is informed of its use and results of validations. The classification is available both as a Word document and a PDF document.

Contact: drp@pcne.org

This classification should be referred to as 'The PCNE Classification V 9.1'
With some adaptations, this version is backwards compatible with version 8.

Introduction

During the working conference of the Pharmaceutical Care Network Europe in January 1999, a classification scheme was constructed for drug related problems (DRPs). The classification is part of a total set of instruments. The set consists of the classification scheme, reporting forms and cases for training or validation. The classification system is validated and adapted regularly. The current version is V9.1, which has been developed after a validation round and an expert workshop in February 2020. It is backwards compatible with V8 (with some adaptations), but not with versions before V8 because a number of major sections have been revised.

The classification is for use in research into the nature, prevalence, and incidence of DRPs and also as a process indicator in experimental studies of Pharmaceutical Care outcomes. It is also meant to help health care professionals to document DRP-information in the pharmaceutical care process. Throughout the classification the word 'drug' is used, where others might use the term 'medicine'. The hierarchical classification is based upon similar work in the field, but it differs from existing systems because it separates the problems from the causes. Quality experts will recognise that most of the causes are often named 'Medication Errors' by others.

The following official PCNE-DRP definition is the basis for the classification:

A Drug-Related Problem is an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes.

The basic classification now has 3 primary domains for problems, 9 primary domains for causes and 5 primary domains for Planned Interventions, 3 primary domains for level of acceptance (of interventions) and 4 primary domains for the Status of the problem.

However, on a more detailed level there are 7 grouped sub domains for problems, 43 grouped sub domains for causes and 17 grouped sub domains for interventions, and 10 subdomains for intervention acceptance. Those sub-domains can be seen as explanatory for the principal domains.

In 2003 a scale has been added to indicate if or to what extent the problem has been solved, containing 4 primary domains and 7 sub domains.

J. W. Foppe van Mil, Nejc Horvat, Tommy Westerlund, Ina Richling
Zuidlaren, May 2020

The basic classification

	Code V9.1	Primary domains
Problems (also potential)	P1	Treatment effectiveness There is a (potential) problem with the (lack of) effect of the pharmacotherapy
	P2	Treatment safety Patient suffers, or could suffer, from an adverse drug event
	P3	Other
Causes (including possible causes for potential problems)	C1	Drug selection The cause of the DRP can be related to the selection of the drug
	C2	Drug form The cause of the DRP is related to the selection of the drug form
	C3	Dose selection The cause of the DRP can be related to the selection of the dosage schedule
	C4	Treatment duration The cause of the DRP is related to the duration of treatment
	C5	Dispensing The cause of the DRP can be related to the logistics of the prescribing and dispensing process
	C6	Drug use process The cause of the DRP is related to the way the patient gets the drug administered by a health professional or carer, in spite of proper instructions (on the label)
	C7	Patient related The cause of the DRP can be related to the patient and his behaviour (intentional or non-intentional)
	C8	Patient transfer related The cause of the DRP can be related to the transfer of patients between primary, secondary and tertiary care, or transfer within one care institution.
	C9	Other
Planned Interventions	I0	No intervention
	I1	At prescriber level
	I2	At patient level
	I3	At drug level
	I4	Other
Intervention Acceptance	A1	Intervention accepted
	A2	Intervention not accepted
	A3	Other
Status of the DRP	O0	Problem status unknown
	O1	Problem solved
	O2	Problem partially solved
	O3	Problem not solved

The Problems

Primary Domain	Code V9.1	Problem
1. Treatment effectiveness There is a (potential) problem with the (lack of) effect of the pharmacotherapy.	P1.1	No effect of drug treatment despite correct use
	P1.2	Effect of drug treatment not optimal
	P1.3	Untreated symptoms or indication
2. Treatment safety Patient suffers, or could suffer, from an adverse drug event. <i>N.B. If there is no specific cause, skip Causes coding.</i>	P2.1	Adverse drug event (possibly) occurring
	P3.1	Unnecessary drug-treatment
3. Other	P3.2	<i>Unclear problem/complaint. Further clarification necessary (please use as escape only)</i>

<input type="checkbox"/>	Potential Problem
<input type="checkbox"/>	Manifest Problem

The Causes (including possible causes for potential problems)

[N.B. One problem can have more causes]

	Primary Domain	Code V9.1	Cause
Prescribing & drug selection	1. Drug selection The cause of the (potential) DRP is related to the selection of the drug (by patient or health professional)	C1.1 Inappropriate drug according to guidelines/formulary C1.2 No indication for drug C1.3 Inappropriate combination of drugs, or drugs and herbal medications, or drugs and dietary supplements C1.4 Inappropriate duplication of therapeutic group or active ingredient C1.5 No or incomplete drug treatment in spite of existing indication C1.6 Too many different drugs/active ingredients prescribed for indication	
	2. Drug form The cause of the DRP is related to the selection of the drug form	C2.1 Inappropriate drug form/formulation (for this patient)	
	3. Dose selection The cause of the DRP is related to the selection of the dose or dosage	C3.1 Drug dose too low C3.2 Drug dose of a single active ingredient too high C3.3 Dosage regimen not frequent enough C3.4 Dosage regimen too frequent C3.5 Dose timing instructions wrong, unclear or missing	
	4. Treatment duration The cause of the DRP is related to the duration of treatment	C4.1 Duration of treatment too short C4.2 Duration of treatment too long	
Disp	5. Dispensing The cause of the DRP is related to the logistics of the prescribing and dispensing process	C5.1 Prescribed drug not available C5.2 Necessary information not provided or incorrect advice provided C5.3 Wrong drug, strength or dosage advised (OTC) C5.4 Wrong drug or strength dispensed	
Use	6. Drug use process The cause of the DRP is related to the way the patient gets the drug administered <i>by a health professional or other carer</i> , despite proper dosage instructions (on label/list)	C6.1 Inappropriate timing of administration or dosing intervals by a health professional C6.2 Drug under-administered by a health professional C6.3 Drug over-administered by a health professional C6.4 Drug not administered at all by a health professional C6.5 Wrong drug administered by a health professional C6.6 Drug administered via wrong route by a health professional	
	7. Patient related The cause of the DRP is related to the patient and his behaviour (intentional or non-intentional)	C7.1 Patient intentionally uses/takes less drug than prescribed or does not take the drug at all for whatever reason C7.2 Patient uses/takes more drug than prescribed C7.3 Patient abuses drug (unregulated overuse) C7.4 Patient decides to use unnecessary drug C7.5 Patient takes food that interacts C7.6 Patient stores drug inappropriately C7.7 Inappropriate timing or dosing intervals C7.8 Patient unintentionally administers/uses the drug in a wrong way	

PCNE Classification for Drug-Related Problems V9.1 - Page 6

		C7.9	Patient physically unable to use drug/form as directed
		C7.10	Patient unable to understand instructions properly
Seamless	8. Patient transfer related The cause of the DRP can be related to the transfer of patients between primary, secondary and tertiary care, or transfer within one care institution.	C8.1	Medication reconciliation problem
	9. Other	C9.1	No or inappropriate outcome monitoring (incl. TDM)
		C9.2	Other cause; specify
		C9.3	No obvious cause

The Planned Interventions

N.B. One problem can lead to more interventions

Primary Domain	Code V9.1	Intervention
No intervention	I0.1	No Intervention
1. At prescriber level	I1.1	Prescriber informed only
	I1.2	Prescriber asked for information
	I1.3	Intervention proposed to prescriber
	I1.4	Intervention discussed with prescriber
2. At patient level	I2.1	Patient (drug) counselling
	I2.2	Written information provided (only)
	I2.3	Patient referred to prescriber
	I2.4	Spoken to family member/caregiver
3. At drug level	I3.1	Drug changed to ...
	I3.2	Dosage changed to ...
	I3.3	Formulation changed to ...
	I3.4	Instructions for use changed to ...
	I3.5	Drug paused or stopped
	I3.6	Drug started
4. Other intervention or activity	I4.1	Other intervention (specify)
	I4.2	Side effect reported to authorities

Acceptance of the Intervention proposals

N.B. One status of acceptance per intervention proposal

Primary domain	Code 9.1	Implementation
1. Intervention accepted (by prescriber or patient)	A1.1	Intervention accepted and fully implemented
	A1.2	Intervention accepted, partially implemented
	A1.3	Intervention accepted but not implemented
	A1.4	Intervention accepted, implementation unknown
2. Intervention not accepted (by prescriber or patient)	A2.1	Intervention not accepted: not feasible
	A2.2	Intervention not accepted: no agreement
	A2.3	Intervention not accepted: other reason (specify)
	A2.4	Intervention not accepted: unknown reason
3. Other (no information on acceptance)	A3.1	Intervention proposed, acceptance unknown
	A3.2	Intervention not proposed

Status of the DRP

N.B. This domain depicts the outcome of the intervention. One problem (or the combination of interventions) can only lead to one level of solving the problem

Primary Domain	Code V9.1	Outcome of intervention
0. Not known	O0.1	Problem status unknown
1. Solved	O1.1	Problem totally solved
2. Partially solved	O2.1	Problem partially solved
3. Not solved	O3.1	Problem not solved, lack of cooperation of patient
	O3.2	Problem not solved, lack of cooperation of prescriber
	O3.3	Problem not solved, intervention not effective
	O3.4	No need or possibility to solve problem

PCNE Classification for Drug related problems Help

V9.1

© 2003-2020 Pharmaceutical Care Network Europe Association
This classification can freely be used in Pharmaceutical Care Research and practice, as long as the Foundation is informed of its use and results of validations. The classification is available both as a Word document and a PDF document.
Contact: drp@pcne.org

This help document is related to as 'Help to the PCNE Classification V9.1'

Finding or selecting codes in the PCNE classification

A Drug-Related Problem is an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes.

For the use of the PCNE classification it is important to separate the real (or potential) problem (that affects or is going to affect the outcome) from its cause(s). Often drug-related problems (DRPs) are caused by a certain type of error e.g. prescribing errors or drug-use or administration errors. But there might be no error at all involved. Also, a medication error does not necessarily have to lead to a drug-related problem, there can be no problem or the problem is potential. The cause is usually the behaviour that has caused (or will cause) the problem, and most often that is a medication error. A cause or a combination of causes and a problem together, will usually lead to one or more interventions.

The classification can be used in two ways, depending on the level of information needed.

If only the main domains are used, there is in general enough information for research purposes.

If the system is used for documenting pharmaceutical care activities in practice, the sub domains can be useful.

N.B. The word 'drug' is equivalent to 'medicine' in the context of this classification.

Problem section

Basically, the problem is defined as 'the expected or unexpected event or circumstance that is, or might be wrong, in therapy with drugs'. (the P-codes)

There are 3 major domains in the problem section. The following descriptions could help to find the right problem domain:

The clinical effect of the drug treatment is not as expected or there is no treatment	See P1
The patient suffers from an ADR at normal dose or from a toxic reaction	See P2
Nothing seems wrong in the treatment, but there is another problem related to the medicines in use	See P3

Causes section

Each (potential) problem has a cause. The cause is the action (or lack of action) that leads up to the occurrence of a potential or real problem. There may be more (potential) causes for a problem. (The C-code)

The cause of the DRP is related to the selection of the drug	See C1
The cause of the DRP is related to the selection of the drug form	See C2
The cause of the DRP is related to the selection of a dose or dosage schedule	See C3
The cause of the DRP is related to the duration of the therapy	See C4
The cause of the DRP is related to the logistics of the prescribing or dispensing process	See C5

The cause of the DRP is related to the way the patient gets the drug administered by a health professional or carer, despite proper dosage instructions (on the label). (principally used for hospital or home-care by caregivers)	See C6
The cause of the DRP is related to the personality or the behaviour of the patient	See C7
The cause of the DRP is related to the transfer of a patient between settings or departments (seamless care issues)	See C8
There is another cause for the problems, not mentioned before.	See C9

Planned Intervention section

The problem will usually lead to one or more in interventions to correct the cause of the problem. (The I-code)

There is or can be no intervention	See I0
Intervention through the prescriber	See I1
Intervention through the patient, his carers or relatives	See I2
Intervention by pharmacist (dispenser) directly by changing drug or indicating change in drug use	See I3
Other intervention	See I4

Level of acceptance of intervention proposals

In this section you can indicate if the suggestion for the intervention to patient or prescriber has been accepted.

Intervention accepted (by prescriber or patient)	See A1
Intervention not accepted (by prescriber or patient)	See A2
No intervention proposed or acceptance unknown (no information)	See A3

Status of the DRP

Previously called Outcome', this section can be used to document if a problem has been solved. For evaluation purposes it is desirable to indicate if the problem has been solved by a specific intervention (the I-code), that has been not, partially or fully accepted by the prescriber and patient (the A code).

Problem totally solved	See O1
Problem partially solved	See O2
Problem not solved	See O3

Ek D: Etik Kurul Onay Belgesi

Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı/Tarih ve Sayı: 24.11.2021-E.40967

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

ARAŐTIRMANIN AÇIK ADI	Böbrek Fonksiyon Bozukluğu Olan Hastalarda İlaç Kullanımının İncelenmesi ve Klinik Eczacılık Hizmetlerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŐTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Adnan Menderes Bulvarı Vatan Caddesi 34093 Fatih/İstanbul
	TELEFON	(0212) 523 22 88 - 3238
	FAKS	(0212) 533 23 26
	E-POSTA	etikkurul@bezmialem.edu.tr

BAŐYURU BİLGİLERİ	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŐTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Fikret Vehbi İZZETTİN			
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Klinik Eczacılık			
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ BULUNDUğU MERKEZ	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŐTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input checked="" type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEğERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	-	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŐ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	-	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŐÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	

Sayfa 1 / 3

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Özcan KARAMAN

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıŐtır.Evrak sorgulaması
<https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSU4LKPZH&eS=40967> adresinden yapılabilir.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

ARAŐTIRMANIN AÇIK ADI	Böbrek Fonksiyon Bozukluğu Olan Hastalarda İlaç Kullanımının İncelenmesi ve Klinik Eczacılık Hizmetlerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŐTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı		Açıklama
DEğERLENDİRİLEN DİğER BELGELER	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	01.12.2019 tarihli, 14.10.2021 imza tarihli
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	ILAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİğER:	<input checked="" type="checkbox"/>	<p>Klinik Araştırma Başvuru Formu (01.12.2019)</p> <p>-Sorumlu araştırmacı ve yardımcı araştırmacılara ait özgeçmiş formları</p> <p>- Çalışmanın Helsinki Bildirgesi, İKU/İLU' ya uygun yürütüleceğine dair taahhütname</p> <p>- Araştırma ile ilgili yayımlar</p>
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 18/12	Tarih: 20.10.2021	
	<p>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</p> <p>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</p>		

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

ARAŐTIRMANIN AÇIK ADI	Böbrek Fonksiyon Bozukluğu Olan Hastalarda İlaç Kullanımının İncelenmesi ve Klinik Eczacılık Hizmetlerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŐTIRMANIN PROTOKOL KODU	

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŐKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Özcan KARAMAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Özcan KARAMAN	İç Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Selahattin TUĞRUL	Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Arzu ŞAKUL	Tıbbi Farmakoloji	Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Emel TORUN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ali Akçahan GEPDİREMEN	Tıbbi Farmakoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ümmihan İŐOĞLU	Fizyoloji	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ebru HACIOSMANOĞLU	Biyofizik	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Meltem BAKKAL	Pedodonti	Bezmialem Vakıf Üniversitesi DiŐ Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Alper YENİGÜN	Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ömer UYSAL	Bioistatistik ve Tıp BiliŐimi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Tülin KUZU	Sivil Üye	-	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Avukat Şevkiye KARAHAN	Hukuk	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Sayfa 3 / 3

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Özcan KARAMANBu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıŐtır.Evrak sorgulaması
<https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSU4LKPZH2&eS=40967> adresinden yapılabilir.

ÖZGEÇMİŞ

