TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE KANITA DAYALI KLİNİK ECZACILIK HİZMETLERİNİN ETKİSİ

YUNUS EMRE AYHAN

UZMANLIK TEZİ

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. MESUT SANCAR

2022-İSTANBUL

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE KANITA DAYALI KLİNİK ECZACILIK HİZMETLERİNİN ETKİSİ

YUNUS EMRE AYHAN

UZMANLIK TEZİ

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. MESUT SANCAR

2022-İSTANBUL

TEZ ONAYI

Kurum	: Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Programın seviyesi	: Uzmanlık
Anabilim Dalı	: Klinik Eczacılık
Tez Sahibi	: Yunus Emre AYHAN
Tez Başlığı	: Yoğun Bakım Ünitelerinde Kanıta Dayalı Klinik Eczacılık Hizmetlerinin Etkisi
Sınav Yeri	:
Sınav Tarihi	:

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	**Kurumu**	**İmza**

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Yukarıdaki jüri kararı Fakülte Yönetim Kurulu'nun ...../...../..... tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

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 çalışması ile elde edilmemiş 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 olmadığı beyan ederim.

Yunus Emre AYHAN

İmza:

TEŞEKKÜR

Klinik eczacılık bakış açısını kazanmamı sağlayan, her daim yanımda yardımını, bilgi, tecrübe ve desteğini hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım **Prof. Dr. Mesut SANCAR**'a,

Klinik ortamda kazandırdığı bilgi, tecrübe ve bakış açısıyla kendisinden her türlü desteği gördüğüm ve tez çalışmamı kliniğinde yürütme fırsatı veren değerli hocam **Prof. Dr. Sait KARAKURT**'a,

Tüm yoğun bakım rotasyonlarım ve tez sürecimde birlikte çalışma fırsatı bulmaktan mutluluk duyduğum büyüğüm **Uzm. Dr. Ayşegül Koçoğlu Kınal**'a,

Uzmanlık sürecimde her daim yanımda olan değerli "kardeşim" ve mesai arkadaşım **Ecz. Cüneyd ENVER**'e,

Klinik eczacılık bakış açısını, bilgilerini ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, yetişmemizde emeği geçen Klinik Eczacılık Uzmanlık Programı eğiticileri değerli hocalarıma ve anabilim dalımızdaki tüm değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Kaliteli ve bilimsel bir ortam sunan, uzmanlığımızı geliştirmemizde ve tamamlamamızda katkısı bulunan Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin tüm değerli hocaları ve çalışanlarına **teşekkür ediyorum.**

Bu çalışmayı, bu zorlu süreçte her daim yanımda olan eşime, çocuklarım **Yusuf Selim** ve **Ayşe Efnan**'a, ve faydalanılması temennisiyle tüm insanlığa ithaf ediyorum.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET **1**

2. SUMMARY **2**

3. GİRİŞ VE AMAÇ **3**

4. GENEL BİLGİLER **6**

4.1. Klinik Eczacılık ve Klinik Eczacı 6

4.2. İlaçla İlişkili Sorunlar ve İlgili Kavramlar 7

4.3. İlaçla İlişkili Sorunları Sınıflandıran Sistemler 7

4.3.1. Avrupa Farmasötik Bakım Ağı sınıflandırması 9

4.3.2. İlaçla ilişkili sorunlara klinik eczacının yaklaşımı 9

4.4. Yoğun Bakım Ünitesinde Sık Karşılaşılan Komplikasyonlar 10

4.4.1. Sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlar (HAIs) 11

4.4.1.1. Hastane kaynaklı pnömoni (HAP) ve ventilatör kaynaklı pnömoni 11

4.4.1.2. Santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (CLABSI) 12

4.4.1.3. Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları (CA-UTI) 13

4.4.2. Venöz tromboembolizm (VTE) 14

4.4.3. Sepsis ve septik şok 16

4.4.4. Stres ülser profilaksisi (SUP) 16

4.4.5. Akut böbrek hasarı (AKI) 18

4.5. Yoğun Bakım Ünitesinde Klinik Eczacının Rolü. 20

5. GEREÇ VE YÖNTEM **24**

6. BULGULAR **29**

6.1. Sosyodemografik Bilgiler 29

6.2. İlaç Listeleri ve Maliyetleri 31

6.2.1. Birinci döneme (D1) ait ilaç listesi ve maliyetleri 31

6.2.2. İkinci döneme (D2) ait ilaç listesi ve maliyetleri 32

6.2.3. Üçüncü döneme (D3) ait ilaç listesi ve maliyetleri 34
6.2.4. Tüm dönemlere ait ilaç listesi ve maliyetleri 35
6.3. Tüm Dönemlere Ait İLİS Değerlendirmesi 38
6.3.1. Birinci döneme (D1) ait İLİS'e neden olan etken maddeler 40
6.3.2. İkinci döneme (D2) ait İLİS'e neden olan etken maddeler 42
6.3.3. Üçüncü döneme (D3) ait İLİS'e neden olan etken maddeler 44
6.3.4. Tüm dönemlere ait İLİS'e neden olan etken maddeler 45
6.3.5. Doz ayarı gerektiren İLİS'in renal açıdan incelenmesi 51
6.4. İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi 51
6.4.1. Birinci dönem ilaç-ilaç etkileşimleri 52
6.4.2. İkinci dönem ilaç-ilaç etkileşimleri 53
6.4.3. Üçüncü dönem ilaç-ilaç etkileşimleri 54
6.4.4. Tüm dönemlerin ilaç-ilaç etkileşimleri 55
6.4.5. İlaç-ilaç etkileşimine giren etken maddelerin sınıflandırılması 57
6.5. Stres Ülser Profilaksisi 58
6.6. İlaçla İlişkili Yan Etkilerin Değerlendirilmesi 59
6.7. İkinci Dönemdeki İLİS'e Yönelik Klinik Eczacı Önerilerinin Maliyet Analizi 60
7. TARTIŞMA VE SONUÇ 62
8. KAYNAKLAR 81
9. EKLER 93
Ek 1. Etik Kurul Onayı **..... 93**
Ek 2. İl Sağlık Müdürlüğü Onayı **..... 94**
Ek 3. Hasta Takip Formu **..... .....95**
Ek 4. Avrupa Farmasötik Bakım Ağı Sınıflandırması (PCNE V9.1) **..... 96**
10. ÖZGEÇMİŞ 100

KISALTMALAR

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

ACCP: Amerikan Klinik Eczacılık Birliği

AF: Atriyal Fibrilasyon

AKI: Akut Böbrek Hasarı

AKIN: Akut Böbrek Hasarı Ağı

ALT: Alanin transaminaz

AST: Aspartat transaminaz

ASHP: Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Birliği

ATC: Anatomik ve Terapötik Kimyasal Sınıflandırma

ATS: Amerikan Toraks Derneği

CA-UTI: Kateterle İlişkili İdrar Yolu Enfeksiyonu

CCI: Charlson Komorbidite İndeksi

CFU: Koloni Oluşturan Birim

CLABSI: Santral Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

CRBSI: Kateterle İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

CVVHD: Sürekli Venövenöz Hemodiyaliz

ÇAA: Çeyrekler arası aralık

DM: Diabetes Mellitus

DVT: Derin Ven Trombozu

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

GA: Güven Aralığı

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GI: Gastrointestinal

GKS: Glasgow Koma Skoru

H2RA: Histamin-2 Reseptör Antagonistleri

HAI: Sağlık Bakımıyla İlişkili Enfeksiyon

HAP: Hastane Kaynaklı Pnömoni

HIT: Heparin İlişkili Trombositopeni

HT: Hipertansiyon

IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

INR: International normalized ratio

İİAO: İlaçla İlişkili Advers Olay

İLİS: İlaçla İlişkili Sorun(lar)

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KDIGO: Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi

KT: Kullanma Talimatı

KÜB: Kısa Ürün Bilgisi

KY: Kalp Yetmezliği

MAP: Ortalama Arter Basıncı

MDR: Çoklu İlaca Dirençli

MV: Mekanik Ventilasyon

MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

MRSA: Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*

OR: Odds Oranı

PCNE: Pharmaceutical Care Network Europe

PE: Pulmoner Emboli

PEG: Perkütan Endoskopik Gastrostomi

PI-Doc: Problem-Müdahale-Dökümantasyon

PİİE: Potansiyel İlaç-İlaç Etkileşimleri

PPİ: Proton Pompası İnhibitörü

PT: Protrombin zamanı

RIFLE: Risk, Hasar, Yetmezlik, Böbrek Fonksiyon Kaybı

RRT: Renal Replasman Tedavisi

Scr: Serum Kreatinin

SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme

SSI: Cerrahi Alan Enfeksiyonu

SSS: Santral Sinir Sistemi

SUP: Stres Ülser Profilaksisi

SVO: Serebrovasküler Olay

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

UTI: İdrar Yolu Enfeksiyonu

VAP: Ventilatörle İlişkili Pnömoni

VTE: Venöz Tromboembolizm

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Venöz tromboembolizm için predispozan faktörler
Tablo 2. Tüm hastalara ait sosyodemografik bilgiler
Tablo 3. Tüm hastalara ait klinik bilgiler
Tablo 4. Birinci dönemde kullanılan etken maddelerin sıklık ve oranları
Tablo 5. Birinci dönemde kullanılan etken maddelerin maliyetleri ve oranları
Tablo 6. İkinci dönemde kullanılan etken maddelerin sıklık ve oranları
Tablo 7. İkinci dönemde kullanılan etken maddelerin maliyetleri ve oranları
Tablo 8. Üçüncü dönemde kullanılan etken maddelerin sıklık ve oranları
Tablo 9. Üçüncü dönemde kullanılan etken maddelerin maliyetleri ve oranları
Tablo 10. Tüm dönemlerde kullanılan etken maddelerin sıklık ve oranları
Tablo 11. Tüm dönemlerde kullanılan etken maddelerin maliyetleri ve oranları
Tablo 12. Tüm dönemlere ait ATC gruplarının sıklık dağılımı
Tablo 13. Tüm dönemlere ait ATC gruplarının maliyet dağılımı
Tablo 14. Tüm dönemlere ait İLİS'in sınıflandırılması
Tablo 15. İkinci dönemdeki İLİS'e yönelik girişimlerin dağılımı
Tablo 16. Birinci döneme ait İLİS'e neden olan etken maddelerin sıklık dağılımı
Tablo 17. İkinci döneme ait İLİS'e neden olan etken maddelerin sıklık dağılımı
Tablo 18. Üçüncü döneme ait İLİS'e neden olan etken maddelerin sıklık dağılımı
Tablo 19. Tüm dönemlere ait İLİS'e neden olan etken maddelerin sıklık dağılımı
Tablo 20. İLİS'e dahil olan etken maddelerin ATC grubuna göre sınıflandırılması
Tablo 21. Sosyodemografik ve klinik özelliklere göre İLİS'in korelasyon dağılımı
Tablo 22. Kategorik veriler ile İLİS arasındaki ilişkinin dağılımı
Tablo 23. İLİS için risk faktörlerinin analiz tablosu
Tablo 24. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi
Tablo 25. Birinci döneme ait major düzey PİİE çiftlerinin dağılımı
Tablo 26. Birinci döneme ait kontrendike düzey PİİE çiftlerinin dağılımı
Tablo 27. İkinci döneme ait major düzey PİİE çiftlerinin dağılımı
Tablo 28. İkinci döneme ait kontrendike düzey PİİE çiftlerinin dağılımı
Tablo 29. Üçüncü döneme ait major düzey PİİE çiftlerinin dağılımı

Tablo 30. Üçüncü döneme ait kontrendike düzey PİİE çiftlerinin dağılımı
Tablo 31. Tüm dönemlere ait major düzey PİİE çiftlerinin dağılımı
Tablo 32. Tüm dönemlere ait kontrendike düzey PİİE çiftlerinin dağılımı
Tablo 33. Tüm dönemlere ait etkileşime giren etken maddelerin dağılımı
Tablo 34. Tüm dönemlere ait etkileşime giren etken maddelerin ATC gruplarına söre sınıflandırılması
Tablo 35. Stres ülser profilaksisine uygunluğun değerlendirilmesi
Tablo 36. İlaçla ilişkili yan etkilerin dağılımı
Tablo 37. İlaçla ilişkili yan etkilerin sınıflandırılması
Tablo 38. Klinik eczacı önerilerinin maliyet tasarruf analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Renal doz ayarına bağlı İLİS'in dağılımı

1. ÖZET

Yoğun Bakım Ünitelerinde Kanıta Dayalı Klinik Eczacılık Hizmetlerinin Etkisi

Öğrencinin Adı: Yunus Emre AYHAN

Danışmanı: Prof. Dr. Mesut SANCAR

Anabilim Dalı: Klinik Eczacılık

Amaç: Bu çalışma, yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) ilaçla ilişkili sorunların (İLİS) tespit edilmesi, sınıflandırılması ve azaltılması amacıyla tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, ikişer aydan oluşan kontrol-çalışma-kontrol dönemleri şeklinde, toplam 6 ay boyunca YBÜ'de gerçekleştirilen prospektif, gözlemsel, kontrollü bir çalışmadır. Kontrol döneminde İLİS'e yönelik klinik eczacı önerileri sağlık ekibine sunulmuştur. İLİS, PCNE Sürüm 9.1 ile sınıflandırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 146 kişi dahil edilmiştir. Tüm hastaların yaş medyanı (çeyrekler arası aralık) 62,5 (51-74) ve %55,48'i erkektir. En sık görülen komorbiditeler hipertansiyon (%17,87) ve diabetes mellitus (%11,91) olmuştur. Tüm dönemlere ait toplam 1 061 adet (7,26/hasta) İLİS tespit edilmiştir. En sık tespit edilen İLİS nedenleri, ilaç-ilaç etkileşimleri (%31,76), yüksek doz (%12,44) ve dozun zamanlamasıyla ilgili hatalar (%9,24) idi. Çalışma döneminde tespit edilen 347 İLİS'e yönelik toplam 259 (%74,63) öneride bulunulmuştur. Bu önerilerin 238'i (%91,89) hekimler tarafından kabul edilmiştir. Girişim önerileri çoğunlukla ilaca ara verme ya da ilacı durdurma (%28,02), doz değiştirme (%25,27), kullanma talimatını değiştirme (%20,32) ve yeni ilaca başlama (%15,93) şeklinde yapılmıştır. Çalışma dönemi boyunca uygulanan klinik eczacı önerilerinin toplam maliyet tasarrufu 16 141,82 TL'dir.

Sonuç: Yoğun bakım ünitesinde İLİS insidansı yüksek oranda tespit edilmiştir. Klinik eczacı önerilerinin büyük bir çoğunluğu sağlık ekibi tarafından kabul edilmiştir. Dönemler arası İLİS sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar gerçekleşmese de oransal azalmalar sağlanabilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde klinik eczacının sağlık ekibiyle birlikte rutin hasta vizitlerine katılımı ilaçla ilişkili maliyetlerin azalmasını sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Klinik eczacı, ilaçla ilişkili sorunlar, yoğun bakım ünitesi, PCNE

2. SUMMARY

Impact of Evidence-Based Clinical Pharmacy Services in Intensive Care Units

Student's Name: Yunus Emre AYHAN

Name of Supervisor: Prof. Dr. Mesut SANCAR

Department: Clinical Pharmacy

Objective: This study was designed to detect, classify and reduce drug-related problems (DRP) in the intensive care unit (ICU).

Methods: The study is a prospective, observational, controlled study conducted in the ICU for a total of 6 months, with two-month control-study-control periods. Clinical pharmacist recommendations for DRPs were presented to the healthcare team during the control period. DRPs are classified by PCNE Version 9.1.

Results: A total of 146 people were included in the study. The median age (interquartile range) of all patients was 62.5 (51-74) and 55.48% were male. The most common comorbidities were hypertension (17.87%) and diabetes mellitus (11.91%). A total of 1 061 (7.26/patient) DRPs from all periods were detected. The most common causes of DRPs were drug-drug interactions (31.76%), high dose (12.44%), and errors related to the timing of the dose (9.24%). A total of 259 (74,63%) recommendations were made for 347 DRPs identified during the study period. Two hundred thirty-eight of these recommendations (91.89%) were accepted by physicians. Intervention recommendations mainly were made as interrupting or stopping the drug (28.02%), changing the dose (25.27%), changing the instructions for use (20.32%), and starting a new drug (15.93%). The total cost savings of clinical pharmacist recommendations applied during the study period is 16 141,82 TL.

Conclusion: The incidence of DRPs in the ICU was determined to be very high. The clinical pharmacist's recommendations were highly accepted by the healthcare team. Although there was no statistically significant decrease in DRPs between periods, proportional reductions could be achieved. With the clinical pharmacist's participation in routine patient visits in the healthcare team of the intensive care unit, drug-related costs will also decrease.

Key words: Clinical pharmacist, drug-related problems, intensive care unit, PCNE

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) hastalar ve ilaçlar açısından karmaşık olduğundan, reçete yazma hataları ve ilaçla ilişkili advers olayların (İİAO) riski yüksektir (Leape ve ark., 1995; Bosma ve ark., 2018; MacTavish ve ark., 2019). Kopp ve ark., yoğun bakımda önlenebilir İİAO'ya yol açan ilaç hatalarının çoğunlukla reçete yazma sürecinde meydana geldiğini bulmuştur. "İlaç bilgisi eksikliği" ve "yetersiz izlem", hataların en yaygın nedenleri arasında bulunmuştur. İlaçla ilişkili advers olay ise ekstra tedavi ihtiyacı, uzamış hastanede kalış süresi, morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve ekstra sağlık masraflarına neden olur (Bosma ve ark., 2018; Martins ve ark., 2019). Sağlık uzmanları, hasta güvenliği konusunda endişeli olsalar da, özellikle YBÜ gibi karmaşık ortamlarda kaçınılmaz olarak istenmeyen zararlar meydana gelir. Kritik hastalar, hastalıklarının ciddiyeti, organ işlev bozuklukları ve polifarmasi nedeniyle ilaca bağlı sorunların yaygın görüldüğü savunmasız bir hasta grubunu oluşturmaktadır. İlaçla ilişkili sorun (İLİS), "tedavide arzu edilen sonuçlara ulaşılmasını engelleyen olay veya durumlar" olarak tanımlanmaktadır. Çoğu İLİS, öngörülebilir ve potansiyel olarak önlenebilirdir ve farmakoterapiyi optimize ederek sıklığı azaltılabilir (Martins ve ark., 2019).

Son 30 yılda, klinik eczacılar YBÜ'de, özellikle Kuzey Amerika'da, multidisipliner ekibin bir parçası haline gelmiştir. Klinik eczacılar, hasta güvenliğini en üst düzeye çıkarmak ve hastanın sağlık sonuçlarını optimize etmek amacıyla çok çeşitli hasta bakım hizmetleri sunmuşlardır. Klinik eczacılar tarafından yapılan müdahaleler İLİS'i önemli ölçüde azaltmıştır. Yoğun bakım ünitesindeki klinik eczacılık hizmetleri, hastanede kalış süresinin kısalması, genel maliyetlerin azalması ve hatta mortalitenin azalmasına katkıda bulunabilir. Hasta vizitleri sırasında doktorlar tarafından kabul edilen klinik eczacı önerilerinin ölçülmesi, klinik eczacıların YBÜ'deki faydalarını değerlendiren bir yöntemdir. Birkaç çalışma, YBÜ'de klinik eczacı müdahalelerinin kabul oranlarının, %71-99 arasında değiştiğini ölçmüştür (Bosma ve ark., 2018). Klinik eczacılar, YBÜ'de günlük vizite katılım, order incelemesi ve İLİS'e yönelik müdahale önerileri yaparak ünitelere katkı sağlamaktadır. Klinik eczacılar tarafından İLİS'in azaltılmasına yönelik yapılan

öneriler; ilacın dozu, endikasyonu, dozaj formu, uygulama yolu uygunluğunun kontrolü, ilaç-ilaç etkileşiminin yönetimi, tedavi süresi, duplikasyonun önlenmesi, ilaç dozunun atlanmasının önlenmesi, terapötik ilaç izleminin uygun yöntemlerle yapılması, ilaç başlatma-durdurma, yan etki kontrolünü kapsamaktadır (Leape ve ark., 1995; Luisetto ve Mashori, 2017; Bosma ve ark., 2018; Chapuis ve ark., 2019).

Çok sayıda çalışma, YBÜ'de çok profesyonel bir sağlık ekibinde yer alan eczacının, kritik hastaların sağlık sonuçları üzerinde yapıcı etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Günümüzde YBÜ'deki klinik eczacının becerileri, sorumlu bir eğitimci, araştırmacı ve yönetici olarak nitelendirilmektedir. Yoğun bakım eczacısı, İLİS ve ilaç hataları nedeniyle oluşan İİAO'yu ele alır. Reçetelendirmenin uygunluğunu, kalitesini ve hasta güvenliğini arttırır. Birçok prospektif, kontrollü çalışma, bir klinik eczacı yoğun bakım sağlık ekibine entegre edildiğinde İİAO'nun önemli oranda azaldığını ve daha az gün hastane yatışı sağladığını ortaya koymaktadır (Hisham ve ark., 2016).

Martin ve ark. tarafından, Eylül 2015-Nisan 2016 yılları arasında YBÜ'de klinik eczacının İLİS'i tespit etme ve uygun müdahalelerle azaltmaya yönelik analitik, prospektif ve müdahalesel bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Buna göre, İLİS'in ana nedenleri, ilaç etkileşimleri (%27,73), yetersiz doz seçimi (%13,18) ve uygun olmayan terapötik ajan (%9,09) ile ilişkili bulunmuştur. Tanımlanan bu İLİS, vakaların %78,18'inde reçete yazanlara önerilen müdahalelerle, reçete edilen dozda değişiklikler (%24,09), ilaç kullanımı için yeni talimatlar (%18,64) ve ilaç kesilmesini (%18,18) önermektedir. Bu müdahaleler, vakaların %92,27'sinde multidisipliner ekip tarafından kabul edilmiş ve %85,45 oranında tamamen uygulanmış ve toplam %85,91 İLİS çözümü sağlanmıştır (Martins ve ark., 2019).

Klinik eczacıların hastanede yatan hastaların bakımındaki rolü zamanla gelişmiştir. Klinik eczacıların müdahalelerinin hastanede yatan erişkinlerde bakım süreçleri ve sonuçları üzerindeki etkileri hakkındaki yayınlanmış literatürü değerlendirmek amacıyla 1985-2005 yıllarını kapsayan bir derleme hazırlanmıştır. Üç bağımsız değerlendirici 343 çalışmayı değerlendirmiştir. Buna göre 36 çalışmanın, 10'u eczacının vizitlere katılımını, 11'i ilaç uzlaşısı çalışmasını ve 15'i ilaca özgü eczacı hizmetlerini içeren dahil etme kriterlerini karşılamıştır. Bu sonuçları içeren 12 çalışmanın 7'sinde advers ilaç olayları, advers ilaç reaksiyonları veya ilaç hataları azalmıştır. İlaç çalışmalarına uyum, bilgi ve uygunluk 11 çalışmanın 7'sinde

iyileşirken, 17 çalışmanın 9'unda hastanede yatış süresi kısalmıştır. Yatarak tedavi gören hastaların bakımına klinik eczacılık hizmetlerinin eklenmesi, genellikle herhangi bir zarar kanıtı olmaksızın gelişmiş bakım ile sonuçlanmıştır. Hasta ekiplerinde sağlık ekibi ile etkileşim kurmak, hastalarla görüşmek, ilaç uzlaşısı ve hasta taburcu danışmanlığı ve takibi sağlamak sonuçların iyileşmesini sağlamıştır (Kaboli ve ark., 2006).

Tüm bu bilgiler değerlendirildiğinde, YBÜ'nün hastalıklar ve kullanılan ilaçlar açısından hatalara açık bir yer olduğu görülmektedir. Klinik eczacının ilaçla ilgili tüm bilgi ve becerilerini YBÜ hastalarının istenen sağlık sonucunu iyileştirmeye yönelik kullanması, multidisipliner ekibin bir parçası olması durumunda İLİS'in azaldığına dair kanıtlar da ortadadır. Bu çalışma, YBÜ'deki İLİS'in tespit edilmesi, ayrıntılı olarak sınıflandırılması ve İLİS'in uygun müdahalelerle azaltılması amacıyla tasarlanmıştır.

Bu çalışma, YBÜ'deki İLİS'e kapsamlı bir bakış açısıyla gerçekleştirildiğinden, farklı gruplardaki İLİS'i tespit etmede ve sınıflandırmada önemli rol oynayacaktır. Belirlenen İLİS'lerin ayrıntılı bir şekilde sunulması ve müdahale sonrası dönemlerde azaltılması, multidisipliner ekibe ve litearatüre katkı sağlayacaktır.

Çalışmanın primer ve sekonder çıktıları

Çalışmanın primer çıktıları olarak;

1. İlaçla ilişkili sorunların tespiti ve PCNE V9.1'e göre sınıflandırılması,
2. İlaçların endikasyon, tedavi süresi, dozu ve sıklığı, uygulama yolu, terapötik izlemi, renal doz uygunluğu, ilaç-ilaç etkileşimleri, kontrendikasyonlar, ilaç dozu atlamaları, duplikasyonların önlenmesi gibi hususları içeren İLİS'in ayrıntılı incelenmesi,
3. Klinik eczacı müdahalesinin önceki ve sonraki dönemleri arasındaki İLİS oranlarının değerlendirilmesi,
4. Klinik eczacı önerilerinin kabul oranının belirlenmesi,
5. İLİS'in azaltılmasının maliyet tasarruf hesabının yapılması,

Çalışmanın sekonder çıktıları ise;

1. İLİS'e neden olan ilaçların sınıflandırılması,
2. Yoğun bakım ünitesinin ilaç profilinin belirlenmesi,
3. İlaçla ilişkili yan etkilerin belirlenmesi

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Klinik Eczacılık ve Klinik Eczacı

Amerikan Klinik Eczacılık Birliği (ACCP), eczacılara, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde optimal ilaç tedavisinden sorumlu olan sağlık hizmeti sağlayıcıları olmaları şeklinde bir vizyon belirlemiştir. Bu amaçla, ACCP, bir klinik eczacının temel yetkinlikleri için temel teşkil edecek bir klinik eczacılık tanımı geliştirerek hem kısa hem de ayrıntılı klinik eczacılık tanımları vermiştir;

Klinik eczacılık, kısaca, akılcı ilaç kullanımının bilimi ve uygulamasıyla ilgili eczacılık alanı olarak tanımlanır. Ayrıntılı olarak, eczacıların ilaç tedavisini optimize ettiği ve sağlık, iyilik hali ve hastalık önlemeyi teşvik eden hasta bakımı sağladığı bir sağlık bilimi disiplinidir. Klinik eczacılık uygulaması ise optimal hasta sonuçlarını sağlamak amacıyla özel terapötik bilgi, deneyim ve muhakeme ile harmanlanan farmasötik bakım felsefesini kapsar (ACCP, 2008).

Klinik eczacılar, hastalara reçete edilen ilaçların olası en iyi sağlık sonuçlarına katkıda bulunmasını sağlamak için doğrudan doktorlar, diğer sağlık çalışanları ve hastalarla birlikte çalışır. Klinik eczacılar, doktorlar ve diğer sağlık profesyonelleri ile sık ve düzenli etkileşim içinde oldukları sağlık bakım ortamlarında çalışarak bakımın daha iyi koordinasyonuna katkıda bulunurlar (https://www.accp.com/about/clinicalpharmacists.aspx, Erişim tarihi: 17 Ağustos 2021). İstenen terapötik hedeflere ulaşmak için klinik eczacı, kanıta dayalı terapötik kılavuzlar, gelişen bilim ve teknoloji doğrultusunda, ilgili yasal, etik, sosyal, kültürel, ekonomik ve profesyonel ilkeleri uygular. Sağlık sistemi içinde, klinik eczacılar ilaçların terapötik kullanımında uzmandır. Hastalara ve sağlık uzmanlarına rutin olarak ilaç tedavisi değerlendirmeleri ve öneriler sunarlar. Klinik eczacılar, ilaçların güvenli ve uygun maliyetli kullanımına ilişkin bilimsel olarak geçerli bilgi ve tavsiyelerin birincil kaynağıdır (ACCP, 2008).

4.2. İlaçla İlişkili Sorunlar ve İlgili Kavramlar

İlaçla ilişkili sorun, arzulanan sağlık sonuçlarına engel olan veya engel olma olasılığı bulunan, ilaç tedavisiyle ilgili bir olay ya da bir durumdur (https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf, Erişim tarihi: 17 Ağustos 2021). Ayrıca İLİS, morbidite, mortalite ve sağlık bakım maliyetlerinin artmasına neden olabilir (Zhu ve ark., 2019).

İlaçla ilişkili sorunlar, hastaneye yatan hastalar arasında, hastaya zarar veren ve sağlık bakım maliyetlerini artıran sık görülen bir güvenlik sorunu oluşturur. Birçok İLİS önlenebilir olduğundan, bunların oluşmasını kolaylaştıran spesifik risk faktörlerine dikkat edilmelidir (Kaufmann ve ark., 2015).

İlaçla ilişkili sorun terimi, ilaç hatalarını, advers ilaç olaylarını ve advers ilaç reaksiyonlarını kapsar. Bir ilaç hatası, ilacın sağlık profesyoneli, hasta veya tüketicinin kontrolündeyken uygunsuz ilaç kullanımına neden olabilen veya hastanın zarar görmesine yol açabilen her türlü önlenebilir olay olarak tanımlanmaktadır (Kaufmann ve ark., 2015). Advers ilaç olayı, bir ilacın kullanımıyla nedensel olarak ilişkili olsun ya da olmasın bir yaralanma olarak tanımlanabilir. Advers ilaç reaksiyonları, insanlarda hastalıkların profilaksisi, teşhisi veya tedavisi veya fizyolojik fonksiyonların modifikasyonu için normal olarak kullanılan dozlarda meydana gelen zararlı ve istenmeyen herhangi bir tepkiyi kapsar (Van Den Bemt ve ark., 2000).

4.3. İlaçla İlişkili Sorunları Sınıflandıran Sistemler

Farmasötik bakım, ilaçların kullanımını, hastaların ilaçlar hakkındaki bilgilerini, ilaçlara uyumunu, doktorların reçetelerini ve farmasötik bakım sağlamanın nihai sonucu olan hastanın genel yaşam kalitesini iyileştirmiştir. Hepler ve Strand, yaygın olarak kabul edilen "farmasötik bakım" tanımını, "hastanın yaşam kalitesini iyileştiren kesin sonuçlara ulaşmak amacıyla ilaç tedavisinin sorumlu bir şekilde sağlanması" olarak yapmıştır (Hepler ve Strand, 1990). Bu da üç ana işlevi içerir:

1. İlaçla ilgili olası ve gerçek sorunları belirlemek,
2. İlaçla ilgili gerçek sorunları çözmek ve
3. İlaçla ilgili olası sorunları önlemektir.

İlaçla ilişkili sorunların, gereksiz ilaçlardan, yan etkilerden ve etkileşimlerden etkisizliğe, uygunsuz kullanıma, uygun olmayan dozaj rejimine ve zayıf uyunca kadar değişen çeşitli farklı nedenleri vardır. İlaçla ilişkili sorunlar önemli düzeyde mortalite, morbidite ve bakım maliyetlerine neden olduğundan İLİS'in teşhisi, önlenmesi ve çözümü önem kazanmıştır. Bu sorunların ayrıntılı bir şekilde ortaya konulması ve çözüm önerilerinin sonuçlarıyla birlikte sunulması gerekmektedir. Bu nedenlerle, İLİS'i sınıflandıran birçok sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir (AbuRuz ve ark., 2006).

Literatürde çeşitli İLİS sınıflandırma sistemleri bulunmaktadır. Ancak, kapsamlı, iyi yapılandırılmış ve geçerliliği onaylanmış bir sınıflandırmanın şu anda eksik olduğu genel olarak kabul edilmektedir (Van Mil ve ark., 2004). İlaçla ilişkili sorunların incelendiği bir derlemede on dört farklı İLİS sınıflandırma sistemi ele alınmıştır. Bazı sınıflandırmalar hiyerarşik olup, ana gruplara ve alt gruplara ayrılmıştır (Adepu ve Adusumilli, 2014, Basger ve ark., 2014). Literatürde yayımlanan İLİS sınıflandırma sistemleri;

- Strand sınıflandırması
- İlaçla ilişkili sorunların ABC'si
- Norveç sınıflandırma sistemi
- PI-Doc (problem-müdahale-dökümantasyon) sınıflandırması
- Granada sınıflandırması
- APS-Doc sınıflandırması
- Cipolle/Morley/Strand sınıflandırması
- Gordon sınıflandırması
- Aburuz sınıflandırması
- Document sınıflandırması
- Hanlon yaklaşımı
- Mackle sınıflandırması
- Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Birliği (ASHP) sınıflandırması
- Avrupa Farmasötik Bakım Ağı sınıflandırması

4.3.1. Avrupa Farmasötik Bakım Ağı Sınıflandırması

Avrupa Farmasötik Bakım Ağı'nın Ocak 1999'daki çalışma konferansı sırasında İLİS için bir sınıflandırma şeması oluşturulmuştur. Bu sınıflandırma sistemi düzenli olarak valide edilmekte ve uyarlanmaktadır. Yürürlükte olan sürümü, bir validasyon aşaması ve Şubat 2020'deki bir uzman çalıştayı sonrasında geliştirilmiş olan V9.1'dir. Sınıflandırma, İLİS'in doğası, prevalansı ve insidansının araştırılmasında ve ayrıca farmasötik bakım sonuçlarının deneysel çalışmalarında bir süreç belirteci olarak kullanılmak içindir. Aynı zamanda, sağlık bakım çalışanlarına farmasötik bakım sürecinde İLİS bilgisinin belgelendirilmesinde yardımcı olmak için tasarlanmıştır. Hiyerarşik sınıflandırma bu alandaki benzer çalışmalara dayanmaktadır; ancak var olan sistemlerden farklıdır, çünkü sorunları nedenlerden ayırmaktadır.

İlaçla ilişkili sorunu tanımlarken birçok alt başlığa sahip olduğundan sınıflandırma için en etkili yöntemlerden biri olarak PCNE sınıflandırması karşımıza çıkmaktadır. Bu sınıflandırma, sorunlar, nedenler, planlanan girişimler, girişimin kabul durumu ve İLİS'in durumu ana başlıklarından oluşmaktadır (https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf, Erişim tarihi: 18 Ağustos 2021).

4.3.2. İlaçla ilişkili sorunlara klinik eczacının yaklaşımı

İlaçla ilişkili sorunlar, çoğunlukla sağlık sonuçlarını etkileyebilecek önlenebilir veya öngörülebilir durumlardır. İlaç tedavisi yönetimi gibi klinik eczacılık faaliyetleri, ilaç güvenliğini ve etkinliğini artırma potansiyeli ile bu sorunları tanımlayabilir ve çözebilir (Biradar ve ark., 2017; Martins ve ark., 2019).

Hastaları desteklemek ve sağlık sonuçlarını optimize etmek için ilaç kullanımı, bakımın temel bir koludur. Eczacılar, çeşitli uygulama yollarının karmaşıklığı, şiddetli ve hızla değişen farmakokinetik ve dinamik parametreler ve kritik hastalıklarda fizyolojinin aşırı karmaşıklığı içinde ilaçları yönetmede kilit bir rol sağlar. Eczacılar, ilaç hatalarını önler ve çözer, ilaç tedavisini optimize eder ve yoğun bakım ünitesinin sorunsuz çalışmasına katkıda bulunan iş rolü dahilinde daha geniş profesyonel faaliyetler üstlenir. Bu faaliyetler, artan kalite, azalan ölüm oranı ve

azalan maliyetler ile ilişkilidir (Borthwick, 2019).

İlaçla ilişkili sorunlar, sık görülür ve yaşam kalitesinin düşmesine ve hatta morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Birçok çalışma, klinik eczacıların İLİS'i etkili bir şekilde tanımlayıp önleyebildiğini ve doktorların klinik eczacının İLİS'e yönelik müdahale önerilerini kabul ettiğini ve bu önerilere göre hareket ettiğini göstermiştir. Bu süreç, eczacıların, potansiyel sorunlar da dahil olmak üzere, ilaçla ilgili her türlü sorunun tartışılması gereken multidisipliner ekip tartışmalarına katılımını içerir. Ayrıca taburculukta ilaç tedavisi ve taburculuk sonrası hasta takibi konusunda eczacıların danışmanlık yapması daha iyi sonuçlar vermiştir.

Klinik eczacılar, ilaç kullanımı için belirteç düzeylerinin iyileştirilmesi (örneğin, lipid düzeylerinin optimizasyonu, antikoagülasyon düzeyleri ve kan basıncı) gibi diğer sonuçları olumlu yönde etkileyebilir. Bazı çalışmalar, hastanede kalış süresinin azalması, daha az hastaneye yatış ve daha az hastalık olayı (örn. kalp yetmezliği olayları ve tromboembolizm) gibi zorlu klinik sonuçlar üzerinde olumlu etkiler bildirmiştir. Sonuç olarak, klinik eczacıların sağlık hizmetlerine katılımının ve müdahalelerinin klinik uygulamayı olumlu etkilediğine dair artan kanıtlar vardır (Viktil ve Blix, 2008).

4.4. Yoğun Bakım Ünitesinde Sık Karşılaşılan Komplikasyonlar

Yoğun bakım ünitelerinde yatan kritik durumdaki hastalar, ciddi düzeydeki hastalıkları tedavi etmek için gerekli olan ileri tedavi ile ilişkili birçok komplikasyona maruz kalmaktadır. Birçok komplikasyon, kalıcı cihazlarla ilgili sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlardır (HAIs). Bu komplikasyonlar arasında ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP), santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (CLABSI) ve kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonu (CA-UTI) bulunur. Cerrahi alan enfeksiyonu (SSI), cerrahi YBÜ hastaları arasında yaygın bir komplikasyondur. Diğer bir yaygın komplikasyon, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) dahil olmak üzere venöz tromboembolizmdir (VTE) (Sawyer ve Tache Leon, 2010; To ve Napolitano, 2012).

4.4.1. Sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlar

Sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyon ("nozokomiyal") (HAI) enfeksiyöz ajan(lar)ın veya onun toksin(ler)inin varlığına karşı bir advers reaksiyondan kaynaklanan lokalize veya sistemik bir durum olarak tanımlanır (Horan ve ark., 2008).

Yoğun bakım ünitelerindeki hastalar, ağır hastalığın neden olduğu azalmış konak savunma mekanizması ve invaziv tıbbi cihazların yüksek kullanımı nedeniyle HAI açısından yüksek risk altındadır. Sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlara bağlı mortalite ve sağlık harcamalarının önlenmesi, YBÜ'de hasta güvenliği sorunudur. Gelişmiş ülkeler, YBÜ hastalarında HAI oranlarını %5-10 arasında bildirirken, gelişmekte olan ülkeler %50'ye varan oranlar bildirmiştir. Standartlar ve gözetim tarafından yönlendirilen en iyi enfeksiyon önleme ve kontrol uygulamaları, cihazla ilişkili HAI oranlarında, ilişkili ölüm oranlarında, aşırı antimikrobiyal kullanımında ve antimikrobiyal direncinde azalma sağlayabilir. Orta gelirli bir ülke olan Türkiye, 1974 yılında hastaneler için HAI'nin önlenmesi ve kontrolü için ulusal düzenlemeler getirmiştir. Türkiye'de alınan önlemler sonucunda 2008-2017 yılları arasındaki HAI durumunu değerlendiren bir çalışmaya göre tüm cihaz ilişkili HAI'de önemli azalmalar sağlanmıştır. Ventilatörle ilişkili pnömoni oranı tüm hastane türlerinde 1 000 cihaz günü başına 16,69'dan 4,86'ya önemli ölçüde azalmıştır ($p<0,0001$). Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu (UTI) oranı tüm hastane türlerinde 1 000 kateter günü başına 4,98'den 1,59'a önemli ölçüde düşmüştür ($p<0,0001$). Tüm hastane türlerinde CLABSI oranı 1 000 kateter günü başına 5,65'ten 2,82'ye önemli ölçüde azalmıştır ($p<0,001$) (Gozel ve ark., 2021).

4.4.1.1. Hastane kaynaklı pnömoni ve ventilatörle ilişkili pnömoni

Hastane kaynaklı pnömoni (HAP), başvuru sırasında mevcut olmayan veya inkübe eden enfeksiyöz ajanların neden olduğu akciğer parankiminin inflamatuar bir durumu olarak tanımlanır. Ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP), HAP'ın bir alt kümesidir ve endotrakeal entübasyondan 48-72 saat sonra ortaya çıkan pnömoniyi ifade eder. Ventilatörle ilişkili pnömoni, neredeyse yalnızca YBÜ'de

meydana gelir ve YBÜ'deki HAP'ın %85'ini temsil eder (Sawyer ve Tache Leon, 2010; Kalil ve ark., 2016).

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Amerikan Toraks Derneği (ATS) 2016 HAP/VAP rehberi; HAP (VAP olmayan) şüphesi olan hastaların ampirik olarak tedavi edilmesi yerine invaziv olmayan yolla alınan solunum yolu numuneleri üzerinde yapılan mikrobiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre tedaviyi önermektedir (zayıf öneri, çok düşük kaliteli kanıt). Ventilatörle ilişkili pnömoninin tedavisine yönelik olarak, ideal olarak mümkünse yoğun bakım popülasyonuna/nüfuslarına özel bir antibiyogram olmak üzere, tüm hastanelerin düzenli olarak yerel bir antibiyogram oluşturmasını ve yaymasını tavsiye etmektedir. Ventilatörle ilişkili pnömoni ile ilgili patojenlerin lokal dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıklarına göre ampirik tedavi rejimlerinin oluşturulmasını önermektedir (Kalil ve ark., 2016).

4.4.1.2. Santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu

Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (CRBSI), intravenöz kateterden kaynaklanan bakteriyemi varlığı olarak tanımlanır. Santral venöz kateterizasyonunun en sık görülen, ölümcül ve maliyetli komplikasyonlarından biridir ve aynı zamanda nozokomiyal bakteriyeminin en sık nedenidir (Hadaway, 2006).

Kateter ile ilgili bakteriyemi ve fungemi, intravasküler cihazı olan ve periferik venden alınan bir pozitif kan kültürü sonucu, enfeksiyonun klinik belirtileri varlığında aşağıdakilerden birisinin mevcut olduğu durumlar olarak tanımlanır:

Aynı organizmanın (tür) bir kateter segmentinden ve bir periferik hücreden izole edildiği yarı niceliksel (kateter segmenti başına >15 koloni oluşturan birim [cfu]) veya nicel (kateter segmenti başına $>10^2$ cfu) kateter kültürünün pozitif sonucu, kan kültürü; >3:1 cfu/mL kan oranına sahip eş zamanlı kantitatif kan kültürleri (katetere karşı periferik kan); pozitifliğe kadar farklı zaman (bir kateter göbeği yoluyla elde edilen bir kan kültüründe büyüme, eş zamanlı olarak alınan eşit hacimli periferik kan kültüründen en az 2 saat önce otomatik bir kan kültürü

sistemi tarafından saptanır) olmasıdır (Mermel ve ark., 2009).

Bir CLABSI için tedavi ilkeleri, enfekte olmuş cihazın çıkarılmasını ve olası nedensel bakteriyel patojene karşı hedeflenen ve nihai kültür sonuçlarına göre modifiye edilen ampirik intravenöz antimikrobiyallerin uygulanmasını içerir. "İntravasküler Kateter İlişkili Enfeksiyonun Tanı ve Yönetimine İlişkin Klinik Uygulama Kılavuzları" 2009 yılında güncellenmiştir (To ve Napolitano, 2012). Kateter ilişkili enfeksiyonların genel yönetimine bakıldığında;

- Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) prevalansının yüksek olduğu sağlık bakım ortamlarında ampirik tedavi için vankomisin önerilir; MRSA izolatlarının üstünlüğünün vankomisin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin >2 mg/mL olduğu kurumlar için daptomisin gibi alternatif ajanların kullanılması önerilmektedir.
- Gram-negatif basiller için ampirik kapsam, lokal antimikrobiyal duyarlılık verilerine ve hastalığın ciddiyetine (örneğin, aminoglikozitli veya aminoglikozitsiz dördüncü kuşak sefalosporin, karbapenem veya β-laktam/β-laktamaz kombinasyonu) dayanmalıdır.
- *Pseudomonas aeruginosa* gibi çoklu ilaca dirençli (MDR) gram negatif basiller için ampirik kombinasyon, nötropenik hastalarda, sepsisli ağır hastalarda veya bu tür patojenlerle kolonize olduğu bilinen hastalarda CLABSI'den şüphelenildiğinde kültür ve duyarlılık verileri elde edilene ve antibiyotik rejiminin de-eskalasyonu yapılabilene kadar kullanılmalıdır.
- Gram pozitif patojenleri kapsamaya ek olarak, kritik hastalarda femoral kateterleri içeren şüpheli CLABSI için ampirik tedavi, gram negatif basiller ve *Candida* türlerini kapsamalıdır (Mermel ve ark., 2009).

4.4.1.3. Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzları kateterle ilişkili bakteriüriyi şu şekilde tanımlar:

Semptomatik bakteriüri (UTI): UTI ile uyumlu semptom veya bulguların varlığında başka tanımlanabilir bir kaynak olmaksızın, kalıcı üretral, kalıcı

suprapubik veya aralıklı kateterizasyonu olan bir hastada $\geq 10^3$ cfu/mL üropatojenik bakteri kültürü üremesidir. Uyumlu semptomlar arasında ateş, suprapubik veya kostovertebral açı hassasiyeti ve mental durum değişikliği, hipotansiyon veya sistemik inflamatuar yanıt sendromu bulgusu gibi açıklanamayan sistemik semptomlar bulunur.

Asemptomatik bakteriüri: Kalıcı üretral, kalıcı suprapubik veya aralıklı kateterizasyonu olan bir hastada UTI ile uyumlu semptomların yokluğunda $\geq 10^5$ cfu/mL üropatojenik bakteri kültür büyümesidir.

Artık kateterize olmayan ancak son 48 saat içinde üretral, suprapubik veya kondom kateteri olan hastalar da bu tanımlara uyuyorlarsa kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları (CA-UTI) veya asemptomatik bakteriüri olarak kabul edilir. Semptomların hızlı bir şekilde düzeldiği CA-UTI'li hastalar için önerilen antimikrobiyal tedavi süresi yedi gündür ve gecikmiş yanıt verenler için hastanın kateterli olup olmadığına bakılmaksızın 10-14 günlük tedavi önerilir (Hooton ve ark., 2010).

4.4.2. Venöz tromboembolizm

Venöz tromboembolizm (VTE), alt ekstremitenin derin ven trombozunu (DVT) ve pulmoner emboliyi (PE) içerir. Akut miyokard enfarktüsü ve felçten sonra üçüncü en yaygın kardiyovasküler hastalıktır (Heit, 2008).

Derin ven trombozu, genellikle alt ekstremitelerde görülür; ancak baş ve boyun, gövde ve üst ekstremiteler gibi diğer bölgelerde de ortaya çıkabilir (Lamontagne ve ark., 2014). Pulmoner emboli, venöz trombüslerden kaynaklanan, akciğer arterlerine giden ve onları tıkayan embolilerden kaynaklanır. Pulmoner emboli, venöz tromboembolizmin en tehlikeli şeklidir ve teşhis edilmemiş veya tedavi edilmemiş PE ölümcül olabilir (Huisman ve ark., 2018). Genel popülasyonda iyi belgelenmiş olmasına rağmen, PE prevalansı, teşhis ve tedavisinin daha zor olduğu YBÜ'de daha az bilinmektedir. Kritik durumdaki hastalar, sedasyon, immobilizasyon, vazopresörler veya santral venöz kateter gibi VTE'nin spesifik YBÜ risk faktörleri ile birlikte her iki genel risk faktörünü bir araya getirdikleri

için yüksek VTE riski altındadır (Minet ve ark., 2015). Bu nedenle kılavuzlar günlük tromboprofilaksi önermektedir (Lamontagne ve ark., 2014). Venöz tromboembolizm için predispozan faktörler Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Venöz tromboembolizm için predispozan faktörler ((Anderson ve Spencer, 2003; Rogers ve ark., 2012) kaynaklarından uyarlanmıştır.)

Güçlü risk faktörleri (odds oranı [OR] >10)	
• Alt ekstremite kırığı • Kalp yetmezliği veya atriyal fibrilasyon/flutter nedeniyle hastaneye yatış (önceki 3 ay içinde) • Kalça veya diz replasmanı	• Büyük travma • Miyokard enfarktüsü (önceki 3 ay içinde) • Önceki VTE • Omurilik yaralanması
Orta risk faktörleri (OR 2-9)	
• Artroskopik diz ameliyatı • Otoimmün hastalıklar • Kan transfüzyonu • Santral venöz kateterler • İntravenöz kateterler ve leadler • Kemoterapi • Konjestif kalp yetmezliği veya solunum yetmezliği • Eritropoezi uyarıcı ajanlar • Hormon replasman tedavisi (formülasyona bağlı olarak) • İn vitro fertilizasyon	• Oral kontraseptif tedavi • Doğum sonrası dönem • Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV) • İnflamatuar barsak hastalığı • Kanser (metastatik hastalıkta en yüksek risk) • Paralitik inme • Yüzeysel ven trombozu • Ttrombofili
Zayıf risk faktörleri (OR <2)	
• Yatak istirahati >3 gün • Diabetes mellitus • Arteriyel hipertansiyon • Oturma nedeniyle hareketsizlik (örneğin uzun süreli araba veya uçak yolculuğu)	• Artan yaş • Laparoskopik cerrahi (örn. kolesistektomi) • Obezite • Gebelik • Varisli damarlar

Venöz tromboembolizmin tedavisi hakkında, The American College of Chest Physicians, The American College of Physicians, The European Society of Cardiology, The European Respiratory Society ve The American Society of Hematology dahil olmak üzere birçok uluslararası topluluk tarafından öneriler sunulmaktadır (Raja ve ark., 2015; Kearon ve ark., 2016; Konstantinides ve ark., 2019; Ortel ve ark., 2020).

4.4.3. Sepsis ve septik şok

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz bir konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ işlev bozukluğudur. Sepsis ve septik şok, her yıl dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen ve dörtte birinin (ve genellikle daha fazlasını) ölümüne neden olan önemli sağlık sorunlarıdır. Çoklu travma, akut miyokard enfarktüsü veya inmeye benzer şekilde, sepsis geliştikten sonraki ilk saatlerde erken teşhis ve uygun tedavi önemlidir ve sağlık sonuçlarını iyileştirir (Rhodes ve ark., 2017).

Sepsiste organ işlev bozukluğu, enfeksiyona bağlı olarak toplam ardışık organ yetmezliği değerlendirme (SOFA) skorunda ≥2 puanlık bir akut değişiklik olarak tanımlanabilir. Önceden organ disfonksiyonu olduğu bilinmeyen hastalarda temel SOFA skoru sıfır olarak varsayılabilir. SOFA skoru ≥2, enfeksiyon şüphesi olan bir genel hastane popülasyonunda yaklaşık %10'luk bir genel mortalite riskini yansıtır. Orta derecede işlev bozukluğu ile başvuran hastalar daha da kötüleşebilir, bu da durumun ciddiyetini ve henüz başlatılmamışsa hızlı ve uygun müdahalenin gerekliliğini vurgular. Basit bir ifadeyle sepsis, vücudun bir enfeksiyona verdiği yanıtın kendi doku ve organlarına zarar vermesiyle ortaya çıkan yaşamı tehdit eden bir durumdur.

Septik şok, altta yatan dolaşım ve hücresel/metabolik anormalliklerin mortaliteyi önemli ölçüde artıracak kadar derin olduğu sepsisin bir alt kümesidir. Septik şoklu hastalar, ortalama arter basıncı (MAP) ≥65 mm Hg'yi korumak için vazopressörler gerektiren ve yeterli hacim resüsitasyonuna rağmen serum laktat düzeyi >2 mmol/L (18 mg/dL) olan, devam eden hipotansiyonlu sepsis klinik yapısı ile tanımlanabilir. Bu kriterler ile hastane mortalitesi %40'ın üzerindedir (Singer ve ark., 2016).

4.4.4. Stres ülser profilaksisi

Mide ve duodenumda strese bağlı mukozal hasar gelişebilir ve sonraki 4 ila 5 gün içinde ülserasyona ilerleyebilir. Yoğun bakım ünitesi hastaları, artan morbidite ve mortalite ile ilişkili strese bağlı gastrointestinal (GI) kanama geliştirmeye eğilimlidir. Solunum yetmezliği, hipotansiyon ve koagülopati, özellikle uzun süreli mekanik ventilasyonu olan hastalarda klinik olarak önemli GI kanaması için en güçlü risk faktörleridir (Huang ve ark., 2010).

Stres ülseri profilaksisi (SUP), dünya çapında YBÜ'de yaygın bir uygulamadır. Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da, risk faktörleri olan hastaların çoğu, yoğun bakımda kaldıkları süre boyunca SUP alır (Barletta ve ark., 2014; Krag ve ark., 2015). Kuzey Amerika'daki 58 YBÜ'de yapılan bir araştırma, proton pompası inhibitörlerinin (PPİ) en yaygın kullanılan SUP ajanları olduğunu ve bunu histamin-2 reseptör antagonistlerinin (H2RA) izlediğini göstermiştir; katılan merkezlerin hiçbiri sukralfat veya anti-asit kullanmamıştır (Barletta ve ark., 2014). Sistematik bir derlemeye göre PPİ'nin SUP için en etkili profilaktik strateji olduğuna dair orta kalitede kanıt sağlanmıştır (Alhazzani ve ark., 2018). Bu konuda Surviving Sepsis Campaign kılavuzunun SUP önerileri;

- Gastrointestinal kanama için risk faktörleri olan sepsis veya septik şok hastalarına SUP verilmesini önerir (güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi).
- Stres ülseri profilaksisi endike olduğunda PPİ veya H2RA kullanılmasını önerir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).
- Gastrointestinal kanama için risk faktörleri olmayan hastalarda SUP önermemektedir (Rhodes ve ark., 2017).

Birçok araştırma, YBÜ'deki hastalarda klinik olarak önemli üst gastrointestinal kanamanın risk faktörlerini incelemiştir. Büyük, çok merkezli bir çalışma iki bağımsız risk faktörünü göstermiştir: 48 saat veya daha uzun süreli invaziv mekanik ventilasyon (kanama için OR, 15,6; %95 güven aralığı [GA], 3 ila 80,1) ve koagülopati (OR, 4,5; %95 GA, 1,8 ila 10,3) (Cook ve ark., 1994). Başka bir büyük, çok merkezli çalışmada, klinik olarak önemli kanama ile bağımsız olarak ilişkili ek faktörler, birlikte bulunan üç veya daha fazla hastalık (OR, 8,9; %95 GA, 2,7 ila 28,8), karaciğer hastalığı (OR, 7,6; %95 GA, 3,3 ila 17,6), renal replasman tedavisi

(OR, 6.9; %95 GA, 2,7 ila 17,5), akut koagülopati (OR, 4,2; %95 GA, 1,7 ila 10,2) ve yüksek organ yetmezliği puanıdır (OR, 1,4 ; %95 GA, 1,2 ila 1,5) (Krag ve ark., 2015).

Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Birliği, SUP terapötik rehberi, koagülopati (platelet sayısı <50 000 veya INR>1,5 veya PTT bazal değerden 2 kat yüksekse) ve 48 saatten uzun süren mekanik ventilasyona ek olarak SUP risk faktörlerini;

1. Genel (tıbbi, cerrahi, solunum) YBÜ popülasyonları
2. Glasgow Koma Skoru (GKS) ≤10 olan kafa travması veya basit komutlara uymama
3. Vücut yüzey alanının >%35'ini içeren yanık
4. Kısmi hepatektomi
5. Karaciğer veya böbrek nakli
6. Yaralanma Şiddet Skoru ≥16 olan çoklu travma
7. Omurilik yaralanması
8. Karaciğer yetmezliği
9. Yatıştan önceki yıl içinde mide ülseri veya kanama öyküsü
10. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı:
    - Sepsis,
    - >1 hafta yoğun bakımda kalış süresi,
    - ≥6 gün boyunca gizli veya açık kanama,
    - Kortikosteroid tedavisi (günlük >250 mg hidrokortizon veya eşdeğeri) şeklinde belirtmiştir (Armstrong ve ark., 1999).

4.4.5. Akut böbrek hasarı

Akut böbrek hasarı (AKI), böbrek yapısını ve fonksiyonunu etkileyen bir dizi durumdan biridir. Akut böbrek hasarı, akut böbrek yetmezliğini (ABY) içeren ancak bununla sınırlı olmayan böbrek fonksiyonunda ani bir azalma ile tanımlanır. Spesifik böbrek hastalıkları (örneğin, akut interstisyel nefrit, akut glomerüler ve vaskülitik

böbrek hastalıkları) dahil olmak üzere çeşitli etiyolojileri kapsayan geniş bir klinik sendromdur. Akut böbrek hasarı, yaygın, zararlı ve potansiyel olarak tedavi edilebilirdir. Böbrek fonksiyonunda küçük bir akut azalma bile olumsuz bir prognoza neden olabilir. Akut böbrek hasarının erken tespiti ve tedavisi sonuçları iyileştirebilir. Serum kreatinin (SCr) ve idrar çıkışına dayalı iki benzer tanım (Risk, hasar, yetmezlik, böbrek fonksiyon kaybı [RIFLE] ve Akut böbrek hasarı ağı [AKIN]) önerilmiş ve valide edilmiştir. Akut böbrek hasarının en son tanımı, AKI teşhisi için artan hassasiyetle önceki RIFLE ve AKIN sınıflandırmalarının harmanizasyonunu temsil eder. Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) 2012 konsensüs yönergelerine göre, AKI, aşağıdakilerden herhangi biri olarak tanımlanır;

- 48 saat içinde SCr'de ≥0,3 mg/dl (≥26,5 lmol/l) artış; veya
- Önceki 7 gün içinde meydana geldiği bilinen veya tahmin edilen SCr'de başlangıç değerinin ≥1.5 katı artış; veya
- 6 saat boyunca idrar hacmi <0.5 ml/kg/saat (Walther ve ark., 2014).

Kritik hastaların çoğunda AKI, ciddi hastalığın bir komplikasyonudur. Hastaların sadece küçük bir azınlığında vaskülit, glomerülonefrit veya interstisyel nefrit gibi spesifik bir böbrek hastalığının neden olduğu AKI vardır. Hassas RIFLE, AKIN veya KDIGO kriterleri tarafından tanımlanan AKI, YBÜ'deki hastaların üçte biri ila üçte ikisinde görülür. Kritik hastalarda AKI insidansındaki bu varyasyonlar (genel servislerdeki benzerleri için olduğu gibi) incelenen kohortun temel özelliklerindeki farklılıklar, gözlem süresinin uzunluğu ve AKI tanımlarının (örn. sadece serum kreatinin kriterlerinin kullanımı) kullanımı ile açıklanabilir. Büyük, çok merkezli FINNAKI ve AKI-EPI çalışmalarında AKI'li kritik hastaların yaklaşık %10-15'inde renal replasman tedavisi (RRT) kullanılmıştır. Yoğun bakım ünitesi hastalarında hem AKI insidansı hem de RRT kullanımı zamanla artmaktadır (Hoste ve ark., 2018).

Kritik hastalardaki AKI, bireylerin çoğunda ciddi hastalık, travma veya büyük ameliyatın bir komplikasyonudur. Bu nedenle AKI'ye yol açan durum, hastanın sağlık sonucunun önemli bir belirleyicisidir; ancak AKI'nin kendisinin de sonuca katkıda bulunup bulunmadığını değerlendirmek zordur. AKI'nin farklı ortamlarda hasta

sonuçlarına katkısını değerlendirmek için çok değişkenli analiz kullanan çok sayıda büyük çalışma, olası karıştırıcı faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra AKI'nin bağımsız olarak artan morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Spesifik olarak, AKI-EPI çalışmasında orta ve şiddetli (evre 2 ve 3) AKI, artan hastane mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir (AKI evre 2 düzeltilmiş OR 2,9 ve AKI evre 3 düzeltilmiş OR 6,9) (Hoste ve ark., 2015).

Akut böbrek hasarı, şiddetli hastalarda sonuçlar üzerinde en az olumsuz etkiye sahiptir. İleri yaş sadece AKI geliştirme riskini artırmakla kalmaz, aynı zamanda hem mortaliteyi hem de son dönem böbrek hastalığı (SDBH) insidansını artırarak sonuçları güçlü ve olumsuz etkiler. Akut böbrek hasarının kritik hastalarda daha kötü sonuçlara nasıl yol açtığını destekleyen kesin mekanizmalar daha az bilinmektedir. Aşırı hacim yüklenmesi, elektrolit ve asit-baz anormallikleri gibi böbrek fonksiyonunun azalmasının doğrudan sonuçlarının yanı sıra, inflamatuvar bir yanıtı indükleyerek neredeyse tüm diğer organ sistemlerinde işlevsel bozulmaya da yol açabilir (Hoste ve ark., 2018).

4.5. Yoğun Bakım Ünitesinde Klinik Eczacının Rolü

Hastaları desteklemek ve sonuçları optimize etmek için ilaç kullanımı, bakımın temel bir koludur. Değişen uygulama yolları, şiddetli ve hızla değişen farmakokinetik ve dinamik parametreler, kritik hastalıklarda aşırı fizyoloji ile birleştiğinde ortaya çıkan karmaşıklıklar, ilaç tedavisinin yakından incelenmesini ve dikkatli bir şekilde yönetilmesini gerektirir. Eczacılar, tedavinin bu yönünü yönetmede kritik bakım çoklu profesyonel ekibi içinde önemli bir rol sağlar.

İlaçları optimize etmek, yalnızca yoğun bakımda değil, tüm klinik alanlarda eczacılardan beklenen merkezi ve kilit bir roldür. Çoğunluğu orta ila şiddetli klinik etki potansiyeline sahip olan çok sayıda reçeteleme hatasını engellerler. Yoğun bakım ünitesinde yakalanan hata oranı, daha geniş hastane popülasyonuna göre biraz daha düşük bir orandadır (%6,8'e karşı %7,5-8,9); ancak bu etkinliğe ek olarak, eczacılar yüksek optimizasyon oranları sağlarlar (%8,3). Kritik durumların klinik etki derecelendirmeleri, bakım eczacısının hata önleme ve optimizasyon faaliyeti açısından etkinliği, 30 kişilik çok profesyonel bir panel tarafından doğrulanmıştır.

Eczacının faaliyeti genel olarak üç geniş alanda gruplandırılabilir. İlk olarak, eczacının bağımsız incelemesi, çizelgeleri, klinik verileri, ilaç mutabakatını gerçekleştirirken vb. geleneksel "servis eczacılığı" modelinden gelişen ve neredeyse tüm Birleşik Krallık yoğun bakım ünitelerinde üstlenilen belirli bir eczacılık faaliyeti olarak uygulanan modeldir. İkincisi, eczacının ekiple bir araya geldiği, hastaların gözden geçirildiği ve günlük aktiviteler ve uzun vadeli planlama için planların yapıldığı günlük multidisipliner ekip vizitlerine aktif katılımdır. Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada, eczacı katkılarının neredeyse %60'ı vizitler sırasında yapılmıştır. Üçüncü ana alan, genel olarak 'profesyonel destek faaliyeti' olarak gruplandırılmıştır ve kılavuz geliştirme, formüler uygulamaları, yönetim ve olay incelemeleri, finansal raporlama ve tahmin, öğretim, denetim ve araştırmayı içerir. Bu birim çapındaki etkinlik altında gruplanan birçok işlev, ABD hastanelerinde mortalitenin azalmasıyla ilişkilidir ve YBÜ'nün sorunsuz çalışmasına katkıda bulunur.

Tavsiye edilen asgari personel düzeyinde bir eczacı çalıştırmanın maliyeti, hasta başına günlük yaklaşık 20 sterlindir. Standartlaştırılmış bakıma ve Birleşik Krallık'ta mevcut 'servis eczacılığı' tipi bir hizmetin, günlük vizitlere katılan yerleşik kritik bakım eğitimi almış eczacılarla değiştirilmesi, doğrudan ilaç maliyetlerini hasta yatak günü başına 17 £ (yıllık 175 275 £) daha da azaltmıştır. Genel olarak, eczacıların ilaç optimizasyonu, ilaç hatalarının durdurulması ve standart terapiye daha fazla önem vererek yoğun bakımın kalitesini iyileştirdiği ve aynı zamanda ilaç ve bakım maliyetlerini azalttığı gösterilmiştir (Borthwick, 2019).

Eczacılar, ilaç maliyetlerinin yönetiminde, morbidite ve mortalitedeki azalmalarda bir rol üstlenmişlerdir. Klinik araştırma, ilaç bilgilerinin sağlanması, hastaneye başvuruda ilaç öyküsünün alınması ve kardiyopulmoner resüsitasyon ekibine katılım gibi klinik eczacılık hizmetleri, azaltılmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Prospektif, kontrollü araştırmalar, eczacılar, multidisipliner bir sağlık ekibinin parçası olarak farmakoterapinin sorumluluğunu üstlendiğinde, advers ilaç olaylarında ve hastanede kalma süresinde önemli azalmaların gerçekleştiğini göstermiştir. Bu bulguların çoğu, uzmanlaşmış kritik bakım popülasyonlarında belgelenmiştir. Amerikan Klinik Eczacılık Birliği, klinik eczane programlarına yatırılan her 1 ABD doları için 16,70

ABD dolarlık bir fayda sağlandığını tahmin etmektedir.

Kritik bakım eczacılarını içeren bir çalışma, eczacının YBÜ'de multidisipliner ekiple çalışmasının önlenebilir advers ilaç olaylarını ve esas olarak reçeteleme hatalarından kaynaklanan ilişkili maliyetleri azalttığını doğrulamıştır. Reçeteleme sırasında eczacı müdahalesi önlenebilir advers ilaç olaylarının oranını %66 oranında 10,4'ten 3,5/1000 hasta gününe düşürmüştür ($p<0,001$). Eczacı önerileri, ilaç order açıklaması (%45), ilaç bilgilerinin sağlanması (%25) ve alternatif tedavi önerileri (%12) olarak kategorize edilmiştir. Tahmini 4 685 $/önlenebilir advers ilaç olayı maliyetine dayalı olarak, incelenen birimdeki yıllık mali etki 270 000 $ olarak tahmin edilmiştir (Rudis ve ark., 2000).

Yoğun bakım eczacılık uygulamalarına yönelik önerileri güncellemek ve gelecekteki uygulamalar için önerilerde bulunmak için çok kuruluşlu bir bildirim sağlamak amacıyla yoğun bakım eczacılarının faaliyetlerini özetleyen bir durum raporu en son 2000 yılında yayınlanmıştır. Güncellenen 2020 tavsiyelerinde 82 madde bulunmaktadır. Bunlar 44 orijinal tavsiye ve 38 yeni tavsiye ifadesidir. Otuz dört tavsiye, öncelikle yoğun bakım eczacısının görevlerini ve eczacılık hizmetleriyle ilgili hasta bakımı alanını temsil eder. Kalite iyileştirme alanında 21 öneri, kritik bakım eczacısının hasta ve ilaç güvenliği, klinik kalite programları ve analitikteki rolünü ele almaktadır. Araştırma ve öğrenim alanında dokuz öneri yapılmıştır. Eğitim ve öğretim alanında on, mesleki gelişim alanında sekiz öneri yapılmıştır. Bu önerilerden bazıları şu şekildedir;

- Yoğun bakım eczacısı, tüm YBÜ hastaları için kapsamlı ilaç yönetimi sağlamak için disiplinler arası yoğun bakım ekibinin bir üyesi olarak düzenli vizitler yapar.
- Yoğun bakım eczacısı, yoğun bakım ekibi üyelerine ilaç tedavisiyle ilgili danışmanlık hizmeti sağlar.
- Eczacı, potansiyel olarak uygunsuz ilaç tedavisini önlemek için sağlık ekibiyle işbirliği yapar.
- Yoğun bakım eczacısı, bir ilaç reçete edildiğinde hedeflenen terapötik ilkelere uygun bir farmakokinetik izlem yapar.
- Yoğun bakım eczacısı, yoğun bakım farmakoterapisi konuları tartışıldığında

hastane komitelerine danışmanlık hizmeti sağlar.

- Yoğun bakım eczacısı, advers ilaç olaylarının yönetimine yardımcı olur ve ilaç hatalarını azaltmak ve/veya önlemek için süreci iyileştirmeye çalışır.
- Yoğun bakım eczacısı, ilaç maliyetini en aza indirme fırsatlarını belirler, değerlendirir ve maliyet sınırlama önlemlerini uygular.
- Yoğun bakım eczacısı, yoğun bakım ünitesinde ilaçların güvenli ve etkili kullanımı ile ilgili bölüm politikalarını ve prosedürlerini uygular ve sürdürür.
- Eczacı, çalışma önerilerinin geliştirilmesi ve gözden geçirilmesi, hastaların taranması ve/veya kaydedilmesi, çalışma sonuçlarının yayınlanması ve baş araştırmacı, yardımcı araştırmacı, çalışma koordinatörü olarak görev yapması dahil olmak üzere (bunlarla sınırlı olmamak üzere) yoğun bakım farmakoterapi araştırmalarında aktif olarak veya uygun olduğunda irtibat kurulacak kişi olarak yer alır.
- Yoğun bakım eczacıları, çok merkezli araştırma projelerinde aktif olarak yer alır (Lat ve ark., 2020).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, 1 Ekim 2020 - 31 Mart 2021 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Genel Yoğun Bakım Ünitesi'nde yürütülen prospektif, gözlemsel, kontrollü bir çalışmadır. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 06.03.2020 tarihli ve 09.2020.349 protokol kodlu kararı (Ek 1) ve İl Sağlık Müdürlüğü (Ek 2) izniyle Eczacılıkta Uzmanlık Tezi kapsamında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil etme - çıkartma kriterleri ve çalışmanın dönemleri

Çalışmaya, genel yoğun bakım ünitesinde 24 saatten uzun süren yatışı bulunan 18 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir. 24 saatten daha kısa süreli yatışa sahip hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma, her dönemi 2 aylık süreci kapsayacak şekilde 3 ayrı dönemden oluşmaktadır ve toplam 6 ay sürmüştür. Bu çalışma, çalışmanın ilk dönemi (D1) ve üçüncü döneminde (D3) klinik eczacı tarafından herhangi bir öneride bulunulmadan (sadece gözlem), ikinci döneminde ise (D2) klinik eczacı tarafından daha önce tespit edilen İLİS'ler ön planda olmak üzere servisteki İLİS'i en düşük seviyeye düşürmeye yönelik sözlü önerilerin yapıldığı çalışma dönemlerinden (kontrol-çalışma-kontrol grupları) oluşmaktadır. Klinik eczacılık hizmetlerinin gerçekleştirilmediği üçüncü dönemde, ikinci dönemde gerçekleştirilen klinik eczacılık faaliyetlerinin etkisindeki devamlılık durumu incelenmiştir.

Hasta verilerinin toplanması

Çalışma süreci boyunca hastaların dosyalarındaki kişisel bilgiler, klinik seyir bilgileri, hastalık özgeçmişi, ilaç kullanım öyküsü, laboratuvar değerleri, tedavi bilgileri, mikrobiyoloji kültür sonuçları, ekstrakorporeal destek, mekanik ventilasyon durumu, beslenme durumu, SOFA, Glaskow Koma skorları ve diğer değerler hasta takip formu (Ek 3) aracılığıyla kişisel gizlilik şartlarına riayet edilerek kaydedilmiştir.

İlaçla ilişkili sorunların kanıta dayalı değerlendirilmesi ve sınıflandırılması

Klinik eczacının önerisi, herhangi bir girişimsel işlemi içermemektedir. Klinik eczacı önerisi, ilaç reçete etme sürecinin herhangi bir aşamasında olası İLİS'i önlemek veya çözmek için klinik eczacı tarafından sözlü bir tavsiye şeklinde yapılmıştır, Buna göre bir ilacın eklenmesi, durdurulması, alternatif bir tedavinin önerilmesi, uygulama yolunun değiştirilmesi, yan etkilerin önlenmesi veya kontrolü, terapötik ilaç izleminin yapılması, ilaç uygulama tekniğinin optimize edilmesi veya bir doz ayarlamasının önerilmesi gibi müdahaleler, orderların klinik eczacı tarafından incelenmesi ve vizitlere katılması ile hastanın sorumlu hekimine yapılan öneriler şeklinde gerçekleşmiştir. Servisteki İLİS'i azaltmaya yönelik olarak doktor ve hemşirelere makale sunumu, ilaçların uygun kullanımına yönelik eğitimler yapılmıştır. İlaçların hastaya uygulanmasına yönelik hataların azaltılması için ilaç kullanım-uygulama protokolleri hazırlanmış ve sunulmuştur. İLİS'lere yönelik çözüm önerileri, yoğun bakım hekim ve hemşirelerine yönelik eğitimler sadece D2'de gerçekleştirilmiştir. Yoğun bakım ünitesindeki müdahale süreci boyunca klinik eczacı tarafından ilaçlara ilişkin tüm konularda YBÜ ekibine danışmanlık hizmeti verilmiştir.

İlaçla ilişkili sorunlar, PCNE Sürüm 9.1 (Ek 4) ile sınıflandırılmıştır. Kanıta dayalı klinik karar vermeyi desteklemek için ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin sorgulanmasında kaynak olarak başlıca UpToDate® (Wolters Kluwer Health Inc., 2020) ve Micromedex® Drug Information ve Drug Interactions (Truven Health Analytics Inc., 2020) referans kaynakları kullanılmıştır. İlaç-ilaç etkileşimlerinin düzeyleri ve kanıt seviyelerinin özellikleri ayrıntılı olarak analiz edilmiştir. İlaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesinde yalnızca "Major" ve "Kontrendike" düzey etkileşimlere yer verilmiştir. Kontrendike etkileşimler, ilaç kombinasyonundan kaçınmayı ifade ederken, major düzey etkileşimler, tedavide modifikasyonun tekrar gözden geçirilmesini ifade etmektedir. İlaç etkileşimlerine ait kanıt düzeyleri, kullanılan etkileşim programlarından elde edilmiştir.

Antimikrobiyal ilaçlara ait genel doz, renal doz, endikasyon, tedavi süresi gibi bilgiler için başlıca Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (Antimicrobial Therapy, Inc.) güncel kaynağından faydalanılmıştır. İlaçların uygulanmasına yönelik bilgiler için başlıca TİTCK Kısa Ürün Bilgisi (KÜB)/ Kullanma Talimatı (KT), Rx

Media Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı olmak üzere Uptodate Drug Information, Micromedex Drug Information ve diğer kaynaklar kullanılmıştır.

Yoğun bakım ünitesi hastalarında sıklıkla kullanılan stres ülser profilaksisinin uygunluk durumu, ASHP stres ülser profilaksisi terapötik rehberinden oluşturulmuş SUP risk faktörlerine göre değerlendirilmiştir. Buna göre başlıca endikasyon ve uygulama yolu uygunluğu incelenmiştir.

Tüm çalışma sürecinde hastalar, ilaçla ilişkili yan etkiler açısından da izlenmiştir. Ayrıca D2'de yan etkilerle ilaçların ilişkisi, yan etkiye bağlı ilacın durdurulması ve yan etkilerin yönetimi hususlarında değerlendirmelerde ve sağlık ekibine önerilerde bulunulmuştur. Heparin ilişkili trombositopeninin teşhisinde 4T skoru ve klinik değerlendirmelerden faydalanılmıştır.

Örneklem büyüklüğünün hesaplaması

Çalışmanın örneklem büyüklüğü için literatürde klinik eczacının öneride bulunduğu hasta gruplarında, İLİS'in hasta başına ortalama 5,2'den 4,2'ye (yaklaşık %20) düşürüldüğü verisinden hareketle standart sapma 1, alfa 0,05 ve %95 güç değerleri üzerinden yapılan hesaplamaya göre her grupta en az 23 hasta olması gerektiği saptanmış ve %15'lik fire payı dikkate alındığında her grupta en az 26 hasta olacak şekilde toplam 78 hastanın çalışmaya alınmasına karar verilmiştir (Molino ve ark., 2014).

İstatistiksel analiz

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi SPSS 25.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılması için Ki-Kare analizi uygulanmıştır. Sürekli değişkenler için dağılımın normal olup olmadığı, Kolmogorov Smirnov testi ile analiz edilmiş olup, verilerin normal dağılım ölçütlerine uymadığı görülmüştür. Bu nedenle iki grup arasındaki farklar parametrik olmayan veriler için kullanılan Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Çalışma periyotları ise Kruskal Wallis H testi ile kıyaslanmıştır. İlgili parametreler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon katsayısı *r* değerine göre ilişki "düşük" (0.01-

0.29), “orta” (0.30-0.70) ve “yüksek” (0.71-0.99) düzeyde ilişki olarak tanımlanmıştır (Artusi ve ark., 2002). Farklı klinik durumların varlığının ilaç ilişkili sorunlar için risk oluşturup oluşturmadığı odds oranı ile belirlenmiştir. Tüm veriler %95 güven aralığında, $p<0,05$ olan veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilerek verilmiştir.

Maliyet analizi

Çalışmanın klinik eczacı önerilerinin yapıldığı dönem boyunca klinik eczacı tarafından önerilen ve hekimler tarafından kabul edilip tamamen uygulanan önerilerin maliyet tasarruf analizi yapılmıştır. Bu kapsamda ilaca ara verme veya ilacı durdurma, ilaç dozaj formu değişikliği, daha ucuz alternatifin önerilmesi, ilaç değişikliği ve doz azaltma şeklinde uygulanan önerilerin net kar miktarı hesaplanmıştır. Hesaplamada, hekimin reçete ettiği rejim maliyeti ile klinik eczacının kabul edilen ve uygulanan rejim maliyeti arasındaki farklar toplanmıştır. Günlük ilaç maliyeti tasarrufları, ilaç uygulama sıklığına göre ve toplam ilaç maliyeti tasarrufu, müdahale gününden tedavinin son gününe kadar günlük maliyet tasarrufları ile reçete edilen gün sayısı çarpılarak hesaplanmıştır. Hesaplamada, eczacılık hizmetleri, hemşire hizmetleri veya kullanılan tıbbi malzemelerin maliyeti dikkate alınmamıştır. Hesaplamada kullanılan maliyetler, çalışma dönemine ait birim fiyatlar üzerinden yapılmıştır.

6. BULGULAR

6.1. Sosyodemografik Bilgiler

Bu çalışmaya D1, D2 ve D3 dönemlerinde sırasıyla 56, 47 ve 43 hasta olmak üzere toplam 146 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların yaş medyanı (çeyrekler arası aralık [ÇAA]) 62,5 (51-74) idi. Hastaların %55,48'i erkektir. Yatışları daha çok cerrahi olmayan (%60,27) nedenlerden dolayı olup, hastalarda en sık görülen komorbiditeler hipertansiyon (HT) (%17,87) ve diabetes mellitus (DM) (%11,91) olmuştur. Tüm hastalarda mortalite oranı %28,76'dır. Hastalara ait diğer sosyodemografik bilgiler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Üçüncü dönemde cerrahi nedenle yatış oranı diğer dönemlerden yüksek oranda (%58,1) olduğundan yatış sebepleri açısından tüm dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır (*p*:0,013). Üçüncü dönemde mortalite oranı diğer dönemlerden daha düşük (%20,9) olduğundan taburculuk durumları arasında da anlamlı bir fark bulunmaktadır (*p*:0,023). Diğer sosyodemografik özellikler açısından dönemler arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (*p*>0,05).

Tablo 2. Tüm hastalara ait sosyodemografik bilgiler

	1. Dönem (D1)		**2. Dönem (D2)**		**3. Dönem (D3)**		**Toplam**		
	Hasta Sayısı (n)	**Medyan (ÇAA)**	**Hasta Sayısı (n)**	**Medyan (ÇAA)**	**Hasta Sayısı (n)**	**Medyan (ÇAA)**	**Hasta Sayısı (n)**	**Medyan (ÇAA)**	***p* değeri**
Yaş	56	62 (51,25-74)	47	65 (51-74)	43	59 (46-72)	146	62,5 (51-74)	0,537
Cinsiyet									0,283
Erkek	27	%48,2	30	%63,8	24	%55,8	81	%55,48	
Kadın	29	%51,8	17	%36,2	19	%44,2	65	%44,52	
Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)	56	4 (2-6)	47	4 (2-5)	43	3 (1-5)	146	4 (2-5)	0,201
Komorbidite Sayısı	56	2 (1-4)	47	2 (1-4)	43	2 (1-4)	146	2 (1-4)	0,831
Glaskow Koma Skalası	43	15 (7-15)	26	14 (7-15)	25	15 (11-16)	94	15 (8,75-15)	0,401
Toplam Yatış Günü	56	9 (4-28)	47	6 (3-17)	43	7 (3-15)	146	7 (3-17,25)	0,256
		Yüzde (%)		**Yüzde (%)**		**Yüzde (%)**		**Yüzde (%)**	
Yatış Sebebi									**0,013**
Cerrahi	18	32,1	15	31,9	25	58,1	58	39,72	
Diğer	38	67,9	32	68,1	18	41,9	88	60,27	

Tablo 2. Tüm hastalara ait sosyodemografik bilgiler (devam)

Sık Görülen Komorbiditeler									
HT	19	15,08	21	20,00	17	19,32	57	17,87	
DM	17	13,49	12	11,43	9	10,23	38	11,91	
KBY	9	7,14	8	7,62	9	10,23	26	8,15	
SVO	7	5,56	7	6,67	0	0,00	14	4,39	
KAH	5	3,97	4	3,81	5	5,68	14	4,39	
KY	4	3,17	3	2,86	2	2,27	9	2,82	
Alzheimer	4	3,17	4	3,81	4	4,55	12	3,76	
AF	4	3,17	4	3,81	2	2,27	10	3,13	
Diğer	57	45,24	42	40,00	40	45,45	139	43,57	
Taburculuk Durumu									**0,023**
Ex	18	32,1	15	31,9	9	20,9	42	28,76	
Servise Devir	29	51,8	28	59,6	34	79,1	91	62,32	
Taburcu	9	16,1	4	8,5	0	0	13	8,90	

AF: Atriyal Fibrilasyon, ÇAA: Çeyrekler arası alan, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliğ, KY: Kalp Yetmezliği, SVO: Serebrovasküler Olay

Hastaların %47,26'sı mekanik ventilasyon, %19,85'i renal replasman desteği almıştır. Beslenme durumları çoğunlukla oral beslenme (%34,93) şeklindedir. Dönemler arasında yatıştaki ilaç sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (*p*:0,004). Hastaların diğer klinik özelliklerinde dönemler arası istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır (*p*>0,05). Hastalara ait diğer klinik bilgiler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Tüm hastalara ait klinik bilgiler

	1. Dönem (D1)		**2. Dönem (D2)**		**3. Dönem (D3)**		**Toplam**		
	Hasta Sayısı (n)	**Medyan (ÇAA)**	**Hasta Sayısı (n)**	**Medyan (ÇAA)**	**Hasta Sayısı (n)**	**Medyan (ÇAA)**	**Hasta Sayısı (n)**	**Medyan (ÇAA)**	***p* değeri**
Yatıştaki İlaç Sayısı	56	5 (3-8)	47	4 (1-6)	43	2 (2-7)	146	4 (2-7)	**0,004**
YBÜ'den Çıkıştaki İlaç Sayısı	56	6 (4-9)	47	5 (3-7)	43	5 (4-8)	146	6 (4-8)	0,288
	Hasta Sayısı (n)	**Yüzde (%)**	**Hasta Sayısı (n)**	**Yüzde (%)**	**Hasta Sayısı (n)**	**Yüzde (%)**	**Hasta Sayısı (n)**	**Yüzde (%)**	
Beslenme Durumu									0,080
Oral	18	32,1	17	36,2	16	37,21	51	34,93	
Nazogastrik	18	32,1	9	19,1	5	11,63	32	21,91	
İntravenöz	8	14,3	12	25,5	15	34,88	35	23,97	
PEG	6	10,7	4	8,5	2	4,65	12	8,21	
TPN	4	7,1	1	2,1	0	0,00	5	3,42	
Orogastrik	2	3,6	4	8,5	5	11,63	11	7,53	
Mekanik Ventilatasyon Durumu									0,293
Var	30	53,6	18	38,3	21	48,8	69	47,26	
Yok	26	46,4	29	61,7	22	51,2	77	52,73	

Tablo 3. Tüm hastalara ait klinik bilgiler (devam)

Renal Durumu									
Normal	26	46,4	32	68,1	28	65,1	86	58,90	0,290
Azalmış GFR (<68 ml/dk/1,73 m^2)	16	28,6	9	19,1	6	14,0	31	21,23	
CVVHD	9	16,1	3	6,4	6	14,0	18	12,32	
Hemodiyaliz	5	8,9	3	6,4	3	7,0	11	7,53	

CVVHD: Sürekli Venövenöz Hemodiyaliz, ÇAA: Çeyrekler arası alan, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, PEG: Perkütan Endoskopik Gastrostomi, TPN: Total Parenteral Nutrisyon, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

6.2. İlaç Listeleri ve Maliyetleri

Bu bölümde YBÜ'de kullanılan ilaçların farmakolojik olarak sınıflandırılması ve maliyet açısından oranları incelenmiştir. Tüm dönemler ayrı ayrı ele alınmıştır. En sık kullanılan etken maddeler listelenerek sunulmuştur. İlaç listesi ve maliyet hesabına, serum sıvıları, enteral-parenteral beslenme ürünleri ve topikal dozaj formları dahil edilmemiştir.

6.2.1. Birinci döneme (D1) ait ilaç listesi ve maliyetleri

Birinci dönemde toplam 141 farklı etken maddenin kullanıldığı görülmüştür. Bu dönemde kullanılan tüm ilaçlar, kullanım miktarına göre sıralandığında en çok kalsiyum glukonat/klorür (%19,06), levetirasetam (%5,51), noradrenalin (%4,70) ve meropenem (%4,68) kullanılmıştır. Diğer etken maddelerin kullanım sıklıkları ve oranları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Birinci dönemde kullanılan etken maddelerin sıklık ve oranları

Etken Madde	Toplam Adet (n)	Yüzde (%)
Kalsiyum glukonat/klorür	5 137	19,06
Levetirasetam	1 486	5,51
Noradrenalin	1 267	4,70
Meropenem	1 261	4,68
İpratropium bromür	921	3,41
Enoksaparin	859	3,18
Furosemid	810	3,00
Potasyum klorür/fosfat	802	2,97
Salbutamol	792	2,93
N-Asetilsistein	719	2,66
Ranitidin	641	2,37
Pantoprazol	610	2,26
Adrenalin	607	2,25
Trimetoprim-Sülfametoksazol	533	1,97
Ampisilin-Sulbaktam	512	1,90

Tablo 4. Birinci dönemde kullanılan etken maddelerin sıklık ve oranları (devam)

Parasetamol	492	1,82
Metoprolol	460	1,70
Vitamin B kompleksi	434	1,61
Deksmedetomidin	430	1,59
Budesonid	413	1,53
Diğer	7 755	28,78
Toplam	**26 941**	**100**

Kullanılan tüm etken maddeler maliyete göre sıralandığında ilaçların toplam maliyet içindeki yüzde kullanım maliyetleri sırasıyla human albumin (%19,83), amfoterisin B lipozomal (%14,78), meropenem (%9,87) ve anidulafungin (%5,44) şeklinde olmuştur. Diğer etken maddelerin maliyetleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Birinci dönemde kullanılan etken maddelerin maliyetleri ve oranları

Etken Madde	Toplam Maliyet (TL)	Maliyet Yüzdesi (%)
Human Albumin	99 040,6	19,83
Amfoterisin B Lipozomal	73 802,5	14,78
Meropenem	49 286,5	9,87
Anidulafungin	27 144,5	5,44
Kolistimetat sodyum	23 395,0	4,68
Esmolol	22 803,2	4,57
Levetirasetam	21 923,3	4,39
Deksmedetomidin	17 950,3	3,59
Remifentanil	17 382,6	3,48
Enoksaparin	15 106,0	3,02
İnsan T-lenfosit	13 504,0	2,70
Fosfomisin	11 660,9	2,34
Kalsiyum glukonat/klorür	9 958,8	1,99
Piperasilin-Tazobaktam	8 220,1	1,65
Diğer	88 203,2	17,66
Toplam	**499 383,0**	**100**

6.2.2. İkinci döneme (D2) ait ilaç listesi ve maliyetleri

İkinci dönemde toplam 127 farklı etken maddenin kullanıldığı görülmüştür. Bu dönemde kullanılan tüm ilaçlar, kullanım miktarına göre sıralandığında en çok kalsiyum glukonat/klorür (%16,53), noradrenalin (%6,84), ipratropiyum bromür (%4,77) ve potasyum klorür/fosfat (%3,95) kullanılmıştır. Diğer etken maddelerin kullanım sıklıkları ve oranları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. İkinci dönemde kullanılan etken maddelerin sıklık ve oranları

Etken Madde	Toplam Adet (n)	Yüzde (%)
Kalsiyum glukonat/klorür	2 484	16,53
Noradrenalin	1 028	6,84
İpratropiyum bromür	716	4,77
Potasyum klorür/fosfat	593	3,95
Meropenem	500	3,33
Levetirasetam	489	3,25
Furosemid	473	3,15
Enoksaparin	451	3,00
Budesonid	430	2,86
Trimetoprim-Sülfametoksazol	390	2,60
Salbutamol	383	2,55
Pantoprazol	362	2,41
Parasetamol	296	1,97
Piperasilin-Tazobaktam	289	1,92
Metilprednizolon	265	1,76
Ampisiln-Sulbaktam	255	1,70
Kolistimetat sodyum	233	1,55
Propofol	226	1,50
Magnezyum sülfat	225	1,50
N-Asetilsistein	217	1,44
Diğer	4 719	31,40
Toplam	**15 024**	**100**

Kullanılan tüm etken maddeler maliyete göre sıralandığında ilaçların toplam maliyet içindeki yüzde kullanım maliyetleri sırasıyla immünoglobulin (%30,06), human albumin (%23,50), insan protrombin kompleksi (%6,34) ve kaspofungin (%4,81) şeklinde olmuştur. Diğer etken maddelerin maliyetleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. İkinci dönemde kullanılan etken maddelerin maliyetleri ve oranları

Etken Madde	Toplam Maliyet (TL)	Maliyet Yüzdesi (%)
İmmünoglobulin	142 533,0	30,06
Human Albumin	111 406,0	23,50
İnsan protrombin kompleksi	30 044,8	6,34
Kaspofungin	22 800,5	4,81
Meropenem	18 553,0	3,91
Kolistimetat sodyum	14 947,9	3,15
Anidulafungin	14 306,2	3,02
Deksmedetomidin	12 617,5	2,66
Esmolol	8 266,1	1,74
Enoksaparin	7 405,1	1,56
Levetirasetam	7 118,3	1,50
Piperasilin-Tazobaktam	6 745,2	1,42

Tablo 7. İkinci dönemde kullanılan etken maddelerin maliyetleri ve oranları (devam)

Fosfomisin	5 518,8	1,16
Remifentanil	5 167,8	1,09
Kalsiyum glukonat/klorür	5 024,2	1,06
Diğer	61 659,5	13,00
Toplam	**474 114,0**	**100**

6.2.3. Üçüncü döneme (D3) ait ilaç listesi ve maliyetleri

Üçüncü dönemde toplam 125 farklı etken maddenin kullanıldığı görülmüştür. Bu dönemde kullanılan tüm ilaçlar, kullanım miktarına göre sıralandığında en çok kalsiyum glukonat/klorür (%12,22), furosemid (%5,67), ipratropiyum bromür (%5,29) ve meropenem (%4,80) şeklinde kullanılmıştır. Diğer etken maddelerin kullanım sıklıkları ve oranları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Kullanılan tüm etken maddeler maliyete göre sıralandığında ilaçların toplam maliyet içindeki yüzde kullanım maliyetleri sırasıyla human albumin (%26,01), meropenem (%11,34), deksmedetomidin (%9,26) ve kolistimetat sodyum (%7,15) şeklinde olmuştur. Diğer etken maddelerin maliyetleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 8. Üçüncü dönemde kullanılan etken maddelerin sıklık ve oranları

Etken Madde	**Toplam Adet (n)**	**Yüzde (%)**
Kalsiyum glukonat/klorür	1 419	12,22
Furosemid	658	5,67
İpratropium bromür	614	5,29
Meropenem	558	4,80
Potasyum klorür/fosfat	426	3,67
Pantoprazol	424	3,65
Propofol	359	3,09
Metoprolol	354	3,05
Noradrenalin	329	2,83
Tramadol	320	2,76
Salbutamol	290	2,50
Budesonid	287	2,47
Parasetamol	277	2,38
Ampisilin-Sulbaktam	266	2,29
Levetiraetam	259	2,23
Deksmedetomidin	237	2,04
Enoksaparin	222	1,91
Diğer	4 316	37,15
Toplam	**11 615**	**100**

Tablo 9. Üçüncü dönemde kullanılan etken maddelerin maliyetleri ve oranları

Etken Madde	Toplam maliyet (TL)	Maliyet Yüzdesi (%)
Human Albumin	55 344,96,0	26,01
Meropenem	24 129,1	11,34
Deksmedetomidin	19 699,0	9,26
Kolistimetat sodyum	15 207,4	7,15
İloprost	8 184,9	3,85
Esmolol	7 792,4	3,66
Piperasilin-Tazobaktam	4 820,9	2,27
Levetiraetam	4 344,9	2,04
Amantadin	4 048,2	1,90
Anidulafungin	3 962,4	1,86
Polimiksin B	3 870,8	1,82
Konsantre Fibrinojen (Faktör I)	3 738,1	1,76
Enoksaparin	3 592,5	1,69
Alteplaz	2 841,4	1,34
İmipenem-Silastatin	2 589,1	1,22
Linezolid	2 506,4	1,18
Ampisilin-Sulbaktam	2 352,9	1,11
Kalsiyum glukonat/klorür	2 233,4	1,05
Diğer	41 557,5	19,53
Toplam	**212 817,0**	100

6.2.4. Tüm dönemlere ait ilaç listesi ve maliyetleri

Tüm dönemlere ait toplam 164 farklı etken maddenin kullanıldığı görülmüştür. Kullanılan tüm ilaçlar, kullanım miktarına göre sıralandığında en çok kalsiyum glukonat/klorür (%16,87), noradrenalin (%4,89), meropenem (%4,32) ve ipratropiyum bromür (%4,20) şeklinde kullanılmıştır. Diğer etken maddelerin kullanım sıklıkları ve oranları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Kullanılan tüm etken maddeler maliyete göre sıralandığında ilaçların toplam maliyet içindeki yüzde kullanım maliyetleri sırasıyla human albumin (%22,40), immünglobulin (%12,01), meropenem (%7,75) ve amfoterisin B lipozomal (%6,22) şeklinde olmuştur. Diğer etken maddelerin maliyetleri Tablo 11'de gösterilmiştir. Tüm dönemlere ait kişi başına düşen maliyet hesaplandığında D1, D2 ve D3 dönemlerinde sırasıyla 8 917,0 TL, 10 008,7 TL ve 4 949,0 TL şeklindedir.

Tablo 10. Tüm dönemlerde kullanılan etken maddelerin sıklık ve oranları

Etken Madde	Toplam Adet	Yüzde (%)
Kalsiyum glukonat/klorür	9 040	16,87
Noradrenalin	2 624	4,89
Meropenem	2 319	4,32
İpratropium bromür	2 251	4,20
Levetiraetam	2 234	4,16
Furosemid	1 941	3,62
Potasyum klorür/fosfat	1 821	3,39
Enoksaparin	1 532	2,85
Salbutamol	1 465	2,73
Pantoprazol	1 396	2,60
N-Asetilsistein	1 149	2,14
Budesonid	1 130	2,10
Parasetamol	1 065	1,98
Ampisilin-Sulbaktam	1 033	1,92
Metoprolol	1 002	1,87
Trimetoprim-Sülfametoksazol	953	1,77
Adrenalin	868	1,62
Deksmedetomidin	862	1,60
Diğer	18 895	35,25
Toplam	**53 580**	100

Tablo 11. Tüm dönemlerde kullanılan etken maddelerin maliyetleri ve oranları

Etken Madde	Toplam Maliyet (TL)	Maliyet Yüzdesi (%)
Human Albumin	265 791,0	22,40
İmmünglobulin	142 533,0	12,01
Meropenem	91 968,7	7,75
Amfoterisin B Lipozomal	73 802,5	6,22
Kolistimetat sodyum	53 550,4	4,51
Deksmedetomidin	50 266,9	4,23
Anidulafungin	45 413,1	3,82
Esmolol	38 861,8	3,27
Levetiraetam	33 386,6	2,81
Konsantre Fibrinojen (Faktör I)	30 044,8	2,53
Enoksaparin	26 103,8	2,20
Remifentanil	24 429,6	2,05
Kaspofungin	22 800,5	1,92
Piperasilin-Tazobaktam	19 786,4	1,66
Pantoprazol	18 560,4	1,56
Kalsiyum glukonat/klorür	17 216,5	1,45
Diğer	231 797,8	19,52
Toplam	**1 159 503,0**	100

Tüm dönemlere ait etken maddeler, Anatomik ve Terapötik Kimyasal sınıflandırma (ATC) sistemine göre sınıflandırıldığında en çok sindirim sistemi ve metabolizma (%26,39), sistemik kullanılan antiinfektifler (%17,98) ve kardiyovasküler sistem (%15,94) ilaçları kullanılmıştır. Diğer ATC grupları ve kullanım yüzdeleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Tüm dönemlere ait ATC gruplarının sıklık dağılımı

ATC Sınıfı	Miktar Yüzdesi (%)
Sindirim Sistemi ve Metabolizma	26,39
Sistemik Kullanılan Antiinfektifler	17,98
Kardiyovasküler Sistem	15,94
Sinir Sistemi	14,58
Solunum Sistemi	11,50
Kan ve Kan Yapan Organlar	9,34
Sistemik Hormonal Preparatlar	3,01
Kas-İskelet Sistemi	0,55
Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar	0,13
Duyusal Organlar	0,10
Değişik Amaçlar İçin Kullanılan İlaçlar	0,08

Maliyete göre ise en çok sistemik kullanılan antiinfektifler (%45,90), kan ve kan yapan organlar (%30,08) ve sinir sistemi (%10,90) ilaçları şeklinde sıralanmıştır. Tüm dönemlere ait ATC gruplarının maliyet dağılımı Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Tüm dönemlere ait ATC gruplarının maliyet dağılımı

ATC Sınıfı	Maliyet Yüzdesi (%)
Sistemik Kullanılan Antiinfektifler	45,90
Kan ve Kan Yapan Organlar	30,08
Sinir Sistemi	10,90
Kardiyovasküler Sistem	5,30
Sindirim Sistemi ve Metabolizma	3,84
Sistemik Hormonal Preparatlar	1,70
Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar	1,33
Solunum Sistemi	0,61
Değişik Amaçlar İçin Kullanılan İlaçlar	0,13
Kas-İskelet Sistemi	0,10

6.3. Tüm Dönemlere Ait İLİS Değerlendirmesi

İlaçla ilişkili sorunlar dönemlere göre ve toplam olarak incelenmiştir. Tüm dönemlere ait toplam 1 061 adet (7,26/hasta) İLİS tespit edilmiştir. İlaçla ilişkili sorun tespit edilen hasta oranı %99,31'dir. Sınıflandırmada sorunlar kategorisinde tüm dönemlerde en sık görülen sorun "S2.1" koduyla olası veya mevcut advers ilaç olayı (%43,64) olmuştur. Sorunların çoğunluğu "Olası Sorun" (%89,73) şeklinde sınıflandırılmıştır. Nedenler kategorisinde tüm dönemlerde en çok "N1.3" (%31,76), "N3.2" (%12,44), "N3.5" (%9,24) ve "N2.1" (%9,05) kodlu nedenler ile karşılaşılmıştır.

Dönemler arası İLİS kıyaslandığında S3.2, N1.1, N9.1 ve N9.2'de istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görülmüştür. İlaçla ilişkili sorunların, sorunlar bölümünde S3.2, net olmayan sorunları ifade etmektedir. Birinci dönemde %36,10 iken D3'te %18,84 oranında tespit edilmiştir (p:0,011). Nedenler bölümündeki N1.1, kılavuz/formülere uygun olmayan ilaç seçiminden kaynaklanan İLİS nedenlerindendir. Birinci dönemde %1,56 iken D3'te %0,61 oranında tespit edilmiştir (p:0,046). Nedenler bölümünden N9.1, tedavi sonucunun izlenme uygunluğuna bağlı İLİS nedenlerinden olup D1'de %5,71 oranında iken D3'te %1,82 oranında tespit edilmiştir (p:0,041). Nedenler bölümünden N9.2, sınıflandırma sisteminde bulunmayan diğer nedenleri ifade etmektedir. Birinci dönemde %6,23 oranında iken D3'te %0,61 oranında tespit edilmiştir (p<0,001). Diğer İLİS kodlarında dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Tüm dönemlere ait İLİS'in PCNE sınıflandırma ayrıntıları Tablo 14'te gösterilmiştir.

İlaçla ilişkili sorunların çözümüne yönelik öneriler sadece D2'de yapılmıştır. Girişim önerileri sadece reçeteyi yazan hekim ve ilaç düzeyinde yapılmış olup, hasta düzeyinde girişimde bulunulmamıştır. İkinci dönemde tespit edilen 347 İLİS'e yönelik toplam 259 (%74,63) öneride bulunulmuştur. Bu önerilerin 238'i (%91,89) kabul edilmiştir. Girişim önerileri çoğunlukla "G3.5" koduyla ilaca ara verme ya da ilacı durdurma (%28,02), "G3.2" koduyla doz değiştirme (%25,27), "G3.4" koduyla kullanma talimatını değiştirme (%20,32) ve "G3.6" koduyla yeni ilaca başlama (%15,93) şeklinde yapılmıştır. Girişim önerilmeyen 88 İLİS'in büyük çoğunluğunu 62 adet (%70,45) "N1.3" kodlu etkileşim nedenli İLİS oluşturmaktadır. Girişim önerilen fakat kabul edilmeyen (K2.2) 5 önerinin 2'sini pantoprazolün intravenöz

uygulamadan oral uygulamaya geçiş önerisi ve 3'ünü de vankomisinin terapötik ilaç izlemi önerisi oluşturmaktadır. İkinci dönemdeki girişimlere ait diğer ayrıntılar Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Tüm dönemlere ait İLİS'in sınıflandırılması

PCNE Sınıflandırma Bölümleri	1. Dönem (D1)		2. Dönem (D2)		3. Dönem (D3)		Toplam		
	Sıklık (n)	Yüzde (%)	Sıklık (n)	Yüzde (%)	Sıklık (n)	Yüzde (%)	Sıklık (n)	Yüzde (%)	*p* değeri
Sorunlar									
S1.2	29	7,53	30	8,65	22	6,69	81	7,63	0,970
S1.3	26	6,75	35	10,09	30	9,12	91	8,58	0,371
S2.1	150	38,96	139	40,06	174	52,89	463	43,64	0,468
S3.1	41	10,65	67	19,31	41	12,46	149	14,04	0,169
S3.2	139	36,10	77	22,19	62	18,84	278	26,20	**0,011**
Sorunun Durumu									
Olası Sorun	350	90,91	310	89,34	292	88,75	952	89,73	0,938
Mevcut Sorun	35	9,09	37	10,66	37	11,25	109	10,27	0,590
Nedenler									
1. İlaç Seçimi	**170**	**44,15**	**178**	**51,29**	**195**	**59,27**	**543**	**51,17**	
N1.1	6	1,56	13	3,75	2	0,61	21	1,98	**0,046**
N1.2	20	5,19	37	10,66	24	7,29	81	7,63	0,112
N1.3	113	29,35	88	25,36	136	41,34	337	31,76	0,521
N1.4	0	0,00	2	0,58	0	0	2	0,19	0,120
N1.5	26	6,75	34	9,80	33	10,03	93	8,77	0,438
N1.6	5	1,30	4	1,15	0	0,00	9	0,85	0,136
2. Dozaj Formu									
N2.1	41	10,65	36	10,37	19	5,78	96	9,05	0,166
3. Doz Seçimi	**109**	**28,31**	**94**	**27,08**	**93**	**28,26**	**296**	**27,89**	
N3.1	25	6,49	21	6,05	20	6,08	66	6,22	0,884
N3.2	52	13,51	34	9,80	46	13,98	132	12,44	0,559
N3.5	32	8,31	39	11,24	27	8,21	98	9,24	0,677
4. Tedavi Süresi									
N4.2	18	4,68	24	6,92	17	5,17	59	5,56	0,501
6. İlaç Kullanım Süresci									
N6.5	0	0,00	2	0,58	0	0,00	2	0,19	0,120
9. Diğer	**47**	**12,20**	**13**	**3,7**	**8**	**2,43**	**68**	**6,4**	
N9.1	22	5,71	10	2,88	6	1,82	38	3,58	**0,041**
N9.2	24	6,23	3	0,86	2	0,61	29	2,73	**<0,001**
N9.3	1	0,26	0	0	0	0	1	0,09	0,448
Toplam İLİS	385		347		329		1 061		

Tablo 15. İkinci dönemdeki İLİS'e yönelik girişimlerin dağılımı

PCNE Sınıflandırma Bölümleri	2. Dönem (D2)	
	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Planlanan Girişimler		
G0.1	88	25,36
G1.1	14	4,03
G1.3	244	70,32
G3.1	2	1,09
G3.2	46	25,27
G3.3	17	9,34
G3.4	37	20,32
G3.5	51	28,02
G3.6	29	15,93
G1.4	1	0,29
G4.1	2	0,58
Girişim Önerilerinin Kabul Durumu		
K1.1	175	50,43
K1.2	9	2,59
K1.3	52	14,99
K1.4	2	0,58
K2.2	5	1,44
K3.2	104	29,97
İLİS'in Durum		
Ç0.1	24	6,92
Ç1.1	181	52,16
Ç3.2	23	6,63
Ç3.3	1	0,29
Ç3.4	118	34,01
Toplam İLİS	347	100

6.3.1. Birinci döneme (D1) ait İLİS'e neden olan etken maddeler

Birinci döneme ait İLİS incelendiğinde toplam 385 adet İLİS tespit edilmiştir. Hasta başına düşen İLİS adedi 6,75'tir. Bu döneme ait İLİS'in 36 tanesi mevcut sorun olarak sınıflandırılmıştır. Bu döneme ait İLİS'e neden olan etken maddeler ve kullanım sıklıkları Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Birinci döneme ait İLİS'e neden olan etken maddelerin sıklık dağılımı

İLİS'e Neden olan Etken Madde	Sıklık (n)	İLİS'e Neden olan Etken Madde	Sıklık (n)	İLİS'e Neden olan Etken Madde	Sıklık (n)	İLİS'e Neden olan Etken Madde	Sıklık (n)
N1.1 (Toplam: 6)							
Fosfomisin	2	Deksametazon	1	Fondaparinuks	1	Tenofovir	1
Polistiren sülfonat kalsiyum	1						
N1.2 (Toplam: 20)							
Ranitidin	11	Polistiren sülfonat kalsiyum	1	Ketosteril	1	Ramipril	1
Pantoprazol	2	Deksametazon	1	Mirtazapin	1		
Kalsiyum diasetat	1	Vankomisin	1				
N1.3 (Toplam: 113)*							
Tramadol	21	Siprofloksasin	7	Linezolid	4	Levofloksasin	2
Remifentanil	20	Deksametazon	6	Sülfametoksazol-Trimetoprim	3	Metilprednizolon	2
Amiodaron	10	Klopidogrel	5	Flukonazol	3	Nimodipin	2
Deksmedetomidin	10	Esmolol	5	Noradrenalin	3	Pantoprazol	2
Vankomisin	9	Vorikonazol	5	Silostazol	3	Kalsiyum diasetat	1
Metoprolol	8	Mirtazapin	5	Desmopressin	2	Polistiren sülfonat kalsiyum	1
Karbamazepin	7	Aspirin	4	İbuprofen	2	Atorvastatin	1
Levetirasetam	7	Fentanil	4	Ketiapin	2	**Diğer**	**17**
N1.5 (Toplam: 26)							
Potasyum Klorür/Fosfat	6	İnsülin	4	Metoprolol	2	Antidiyabetik	1
Fosfor	4	Antihipertansif	3	Albumin	1	**Diğer**	**5**
N1.6 (Toplam: 5)							
Tiamin-Soluvit	2	Kalsiyum-D Vit Kombinasyonu	1	Antihipertansifler	1	Metoklopramid-Granisetron	1
N2.1 (Toplam: 41)							
Pantoprazol	17	Aspirin	6	Essitalopram	1	Rivasitigmin	1
Ranitidin	14	Sülfametoksazol-Trimetoprim	1	Karbamazepin	1		
N3.1 (Toplam: 25)							
Kolistimetat	5	İnsülin	2	Piperasilin-Tazobaktam	2	Gentamisin	1
Vankomisin	5	Levetirasetam	2	Daptomisin	1	Meropenem	1
Sülfametoksazol-Trimetoprim	2	Nimodipin	2	Ampisilin-Sulbaktam	1	Siprofloksasin	1
N3.2 (Toplam: 52)							
Meropenem	9	Kolistimetat	3	Sefepim	2	Enoksaparin	1
Ranitidin	7	Tramadol	3	Vankomisin	2	İmipenem-Silastatin	1
Ampisilin-Sulbaktam	4	Sülfametoksazol-Trimetoprim	2	Amantadin	1	Levofloksasin	1
Allopurinol	3	Levetirasetam	2	Amikasin	1	**Diğer**	**10**

Tablo 16. Birinci döneme ait İLİS'e neden olan etken maddelerin sıklık dağılımı (devam)

N3.5 (Toplam:32)							
Metoprolol	10	Potasyum Klorür/Fosfat	6	Amfoterisin B	1	Doksazosin	1
Magnezyum Sülfat	7	Meropenem	3	Asetilsistein	1	**Diğer**	**3**
N4.2 (Toplam: 18)							
Deksmedetomidin	10	Sefuroksim	2	Asiklovir	1	Levofloksasin	1
Sefazolin	2	Amiodaron	1	Karbamazepin	1		
N9.1 (Toplam: 22)							
Vankomisin	16	Karbamazepin	2	Vorikonazol	2	Digoksin	1
Takrolimus	1						
N9.2 (Toplam: 24)							
Potasyum Klorür/Fosfat	19	Amiodaron	1	Anti-Timosit Globulin	1	Kalsiyum Glukonat-Magnezyum Sülfat	1
Potasyum Fosfat-Magnezyum Sülfat	1	Magnezyum Sülfat	1				
N9.3 (Toplam: 1)							
Potasyun Fosfat	1						

* Bazı etken maddeler ilaç-ilaç etkileşimine birden fazla sayıda dahil olmaktadır.

6.3.2. İkinci döneme (D2) ait İLİS'e neden olan etken maddeler

İkinci döneme ait İLİS incelendiğinde toplam 347 adet İLİS tespit edilmiştir. Hasta başına düşen İLİS adedi 7,38'dir. Bu döneme ait İLİS'in 41 tanesi mevcut sorun olarak sınıflandırılmıştır. Bu döneme ait İLİS'e neden olan etken maddeler ve kullanım sıklıkları Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. İkinci döneme ait İLİS'e neden olan etken maddelerin sıklık dağılımı

İLİS'e Neden olan Etken Madde	Sıklık (n)	İLİS'e Neden olan Etken Madde	Sıklık (n)	İLİS'e Neden olan Etken Madde	Sıklık (n)	İLİS'e Neden olan Etken Madde	Sıklık (n)
N1.1 (Toplam: 13)							
Metformin	2	Esmolol	1	Sefoperazon-Sulbaktam	1	Vorikonazol	1
Primene	2	Haloperidol	1	Sefepim	1	**Diğer**	**3**
N1.2 (Toplam: 37)							
Pantoprazol	17	Sodyum hidrojen karbonat	2	Aspirin	1	İnsülin	1
Polistiren sülfonat kalsiyum	4	Kalsiyum diasetat	2	Dekstroz	1	**Diğer**	**10**
N1.3 (Toplam: 88)*							
Tramadol	30	Digoksin	6	Polistiren sülfonat kalsiyum	3	Noradrenalin	3
Remifentanil	10	Midazolam	6	Aspirin	3	Amlodipin	2
Deksmedetomidin	8	Ketiapin	5	Desmopressin	3	Sodyum hidrojen karbonat	2
Klopidogrel	8	Propofol	5	Flukonazol	3	Atorvastatin	2
Siprofloksasin	8	İnsülin	4	Haloperidol	3	Deksametazon	2
Fentanil	7	Metilprednizolon	4	Linezolid	3	**Diğer**	**47**
N1.4 (Toplam: 2)							
Peridnopril	1	Furosemid	1				
N1.5 (Toplam: 34)							
İnsülin	8	Potasyum Klorür/Fosfat	2	Antihipertansif	1	Heparin	1
Magnezyum Sülfat	3	Levotiroksin	2	Dekstroz	1	KOAH Tedavisi	1
Metoprolol	3	Amiodaron	1	Fosdor	1	**Diğer**	**9**
N1.6 (Toplam: 4)							
Tramadol	2	Primene	1	Serum sale	1		
N2.1 (Toplam: 36)							
Pantoprazol	19	Amantadin	2	Rivasitigmin	2	Digoksin	1
Levetirasetam	6	Aspirin	2	Sülfametoksazol-Trimetoprim	1	**Diğer**	**3**
N3.1 (Toplam: 21)							
Sülfametoksazol-Trimetoprim	3	İnsülin	2	Meropenem	2	Heparin	1
Nimodipin	3	Kolistimetat sodyum	2	Vankomisin	2	**Diğer**	**6**
N3.2 (Toplam: 34)							
Mannitol	9	Meropenem	4	Levetirasetam	2	Piperasilin-Tazobaktam	2
Kolistimetat sodyum	5	Vankomisin	3	Pantoprazol	2	**Diğer**	**7**

Tablo 17. İkinci döneme ait İLİS'e neden olan etken maddelerin sıklık dağılımı (devam)

N3.5 (Toplam: 39)							
Potasyum klorür/fosfat	7	Piperasilin-Tazobaktam	4	İmipenem-Silastatin	2	Sefepim	2
Meropenem	6	Metoprolol	3	Salbutamol	2	**Diğer**	**13**
N4.2 (Toplam: 24)							
Sefazolin	6	Nitrogliserin	2	Enoksaparin	1	Mannitol	1
Deksmedetomidin	5	Sefuroksim	2	Klindamisin	1	**Diğer**	**6**
N6.5 (Toplam: 2)							
Spironolakton-Hidroklorotiyazid	1	Piperasilin-Tazobaktam	1				
N9.1 (Toplam: 10)							
Vankomisin	7	Digoksin	2	Karbamazepin	1		
N9.2 (Toplam: 3)							
Potasyum fosfat	2	Nikardipin	1				

* Bazı etken maddeler ilaç-ilaç etkileşimine birden fazla sayıda dahil olmaktadır.

6.3.3. Üçüncü döneme (D3) ait İLİS'e neden olan etken maddeler

Üçüncü döneme ait İLİS incelendiğinde toplam 329 adet İLİS tespit edilmiştir. Hasta başına düşen İLİS adedi 7,65'tir. Bu döneme ait İLİS'in 39 tanesi mevcut sorun olarak sınıflandırılmıştır. Bu döneme ait İLİS'e neden olan etken maddeler ve kullanım sıklıkları Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Üçüncü döneme ait İLİS'e neden olan etken maddelerin sıklık dağılımı

İLİS'e Neden olan Etken Madde	**Sıklık (n)**	**İLİS'e Neden olan Etken Madde**	**Sıklık (n)**	**İLİS'e Neden olan Etken Madde**	**Sıklık (n)**	**İLİS'e Neden olan Etken Madde**	**Sıklık (n)**
N1.1 (Toplam: 2)							
Moksifloksasin	1	Sefepim	1				
N1.2 (Toplam: 24)							
Pantoprazol	10	Allopurinol	1	İnsülin	1	Fondaparinuks	1
Kalsiyum diasetat	2	Amlodipin	1	Aspirin	1	**Diğer**	**7**
N1.3 (Toplam: 136)*							
Tramadol	54	Haloperidol	6	Lorazepam	5	Meperidin	3
Remifentanil	21	Spironolakton	6	Moksifloksasin	4	Metoklopramid	3
Aspirin	16	Furosemid	5	Linezolid	4	Noradrenalin	3
Ketiapin	13	Midazolam	5	Granisetron	4	Topiramat	3
Propofol	12	Amantadin	5	Polistiren sülfonat kalsiyum	3	Venlafaksin	3
Klopidogrel	11	Donepezil	5	Deksametazon	3	Levetirasetam	2
Deksmedetomidin	10	Diltiazem	5	Enoksaparin	3	Kolistimetat sodyum	2
Amiodaron	9	Digoksin	5	Siprofloksasin	3	**Diğer**	**35**
N1.5 (Toplam: 33)							
Hipertansiyon tedavisi	6	Beta bloker	3	Statin	3	Allopurinol	1
ACEİ	3	İnsülin	3	Fosfor	2	**Diğer**	**12**

Tablo 18. Üçüncü döneme ait İLİS'e neden olan etken maddelerin sıklık dağılımı (devam)

N2.1 (Toplam: 19)							
Pantoprazol	12	Aspirin	3	Digoksin	2	**Diğer**	**2**
N3.1 (Toplam: 20)							
Meropenem	4	Digoksin	2	Kolistimetat sodyum	2	Diltiazem	1
İnsülin	3	Fondaparinuks	2	Amiodaron	1	**Diğer**	**5**
N3.2 (Toplam: 46)							
Meropenem	13	Kolistimetat sodyum	2	Bilastin	1	Enoksaparin	1
Tramadol	5	Amantadin	1	Digoksin	1	Flukonazol	1
Vankomisin	3	Amlodipin	1	Edoksaban	1	**Diğer**	**15**
N3.5 (Toplam: 27)							
Metoprolol	9	Polistiren sülfonat kalsiyum	3	Potasyum Fosfat	2	Meropenem	1
Albumin	5	Kalsiyum diasetat	2	Magnezyum Sülfat	2	**Diğer**	**3**
N4.2 (Toplam: 17)							
Deksmedetomidin	7	Metronidazol	2	Sefuroksim	2	Nitrik Oksit	1
Sefazolin	3	Seftriakson	2				
N9.1 (Toplam: 6)							
Vankomisin	5	Digoksin	1				
N9.2 (Toplam: 2)							
Riluzol	1	Potasyum Klorür	1				

* Bazı etken maddeler ilaç-ilaç etkileşimine birden fazla sayıda dahil olmaktadır.

6.3.4. Tüm dönemlere ait İLİS'e neden olan etken maddeler

Tüm dönemlere ait İLİS incelendiğinde toplam 1 061 adet İLİS tespit edilmiştir. Hasta başına düşen İLİS adedi 7,26'dır. Tüm dönemlere ait İLİS'in 116 tanesi mevcut sorun olarak sınıflandırılmıştır. Tüm dönemlerde İLİS'e neden olan etken maddelerin ayrıntıları Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Tüm dönemlere ait İLİS'e neden olan etken maddelerin sıklık dağılımı

İLİS'e Neden olan Etken Madde	Sıklık (n)	İLİS'e Neden olan Etken Madde	Sıklık (n)	İLİS'e Neden olan Etken Madde	Sıklık (n)	İLİS'e Neden olan Etken Madde	Sıklık (n)
N1.1 (Toplam: 21)							
Fosfomisin	2	Primene	2	Deksametazon	1	Fondaparinuks	1
Metformin	2	Sefepim	2	Vankomisin	1	**Diğer**	**10**
N1.2 (Toplam: 81)							
Pantoprazol	29	Kalsiyum Karbonat	2	Allopurinol	1	Fondaparinuks	1
Ranitidin	11	Aspirin	2	Amlodipin	1	İloprost	1
Polistiren Sülfonat Kalsiyum	6	İnsülin	2	Deksametazon	1	Ketiapin	1
Sodyum bikarbonat	2	Vankomisin	2	Dekstroz	1	**Diğer**	**18**
N1.3 (Toplam: 337)*							
Tramadol	105	Propofol	17	Vankomisin	10	Metilprednizolon	7
Remifentanil	51	Digoksin	12	Karbamazepin	9	Spironolakton	7
Deksmedetomidin	28	Fentanil	12	Levetirasetam	9	Furosemid	6
Klopidogrel	24	Midazolam	12	Diltiazem	8	Metoklopramid	6
Aspirin	23	Deksametazon	11	Noradrenalin	8	Mirtazapin	6
Ketiapin	20	Linezolid	11	Polistiren sülfonat kalsiyum	7	Amantadin	5
Amiodaron	19	Metoprolol	11	Flukonazol	7	Desmopressin	5
Siprofloksasin	18	Haloperidol	10	Lorazepam	7	**Diğer**	**139**
N1.4 (Toplam: 2)							
Peridnopril	1	Furosemid	1				
N1.5 (Toplam: 93)							
İnsülin	15	Potasyum klorür/fosfat	9	Levotiroksin	3	Statin tedavisi	3
Antihipertansif ajan	10	Fosdor	7	Magnezyum Sülfat	3	Kalsiyum glukonat/klorür	2
Metoprolol	9	ACEİ	4	Pantoprazol	3	**Diğer**	**26**
N1.6 (Toplam: 9)							
Tiamin-Soluvit	2	Antihipertansifler	1	Metoklopramid-Granisetron	1	Serum sale	1
Tramadol	2	Kalsiyum-D vit kombinasyonu	1	Primene	1		
N2.1 (Toplam: 96)							
Pantoprazol	48	Aspirin	11	Sülfametoksazol-Trimetoprim	3	Rivasitigmin	3
Ranitidin	15	Levetirasetam	6	Digoksin	3	**Diğer**	**7**
N3.1 (Toplam: 66)							
kolistimetat	9	Vankomisin	7	piperasilin-tazobaktam	3	Gentamisin	2
İnsülin	7	Nimodipin	6	Digoksin	2	Levetirasetam	2
Meropenem	7	Sülfametoksazol-Trimetoprim	5	Fondaparinuks	2	**Diğer**	**14**

Tablo 19. Tüm dönemlere ait İLİS'e neden olan etken maddelerin sıklık dağılımı (devam)

N3.2 (Toplam: 132)							
Meropenem	26	Vankomisin	8	Allopurinol	3	Sülfametoksazol-Trimetoprim	3
kolistimetat	10	Ranitidin	7	Pantoprazol	3	Amantadin	2
Mannitol	9	Levetirasetam	5	Piperasilin-Tazobaktam	3	Enoksaparin	2
Tramadol	8	Ampisilin-Sulbaktam	4	Sefepim	3	**Diğer**	**36**
N3.5 (Toplam: 98)							
Metoprolol	22	Albumin	6	Doksazosin	3	Salbutamol	2
potasyum klorür/fosfat	15	Sefepim	4	İmipenem	3	Ambisome	1
Magnezyum Sülfat	10	Piperasilin-Tazobaktam	4	Kalsiyum diasetat	2	Amlodipin	1
Meropenem	10	Polistiren sülfonat kalsiyum	3	Kolistimetat	2	**Diğer**	**10**
N4.2 (Toplam: 59)							
Deksmedetomidin	22	Sefuroksim	6	Seftriakson	3	Amiodaron	1
Sefazolin	11	Metronidazol	3	Nitrogliserin	2	**Diğer**	**11**
N6.5 (Toplam: 2)							
Spironolakton-Hidroklorotiyazid	1	Tazosin	1				
N9.1 (Toplam: 38)							
Vankomisin	28	Karbamazepin	3	Vorikonazol	2	Takrolimus	1
Digoksin	4						
N9.2 (Toplam: 29)							
Potasyum klorür/fosfat	23	Amiodaron	1	Anti-timosit globulin	1	**Diğer**	**4**
N9.3 (Toplam: 1)							
Potasyun fosfat	1						

***** Bazı etken maddeler ilaç-ilaç etkileşimine birden fazla sayıda dahil olmaktadır.

İlaçla ilişkili sorunlara dahil olan etken maddeler ATC gruplarına göre sınıflandırılmıştır. Buna göre sırayla sinir sistemi (%32,20) ve sistemik kulanılan antiinfektifler (%21,57) grubuna ait etken maddeler en sık İLİS'e neden olmuştur. İlaçla ilişkili sorunlara en sık neden olan etken maddeler; tramadol (%8,49), pantoprazol (%6,35), vankomisin (%4,28), remifentanil (%3,77), potasyum tuzları (%3,77), deksmedetomidin (%3,69), ve meropenem (%3,25) şeklindedir. Tüm dönemlerde İLİS'e neden olan etken maddelerin ayrıntıları Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. İLİS'e dahil olan etken maddelerin ATC grubuna göre sınıflandırılması

ATC Grubu	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Sinir Sistemi	436	32,20
Sistemik Kullanılan Antiinfektifler	292	21,57
Sindirim Sistemi ve Metabolizma	257	18,98
Kardiyovasküler Sistem	196	14,48
Kan ve Kan Yapan Organlar	85	6,28
Sistemik Hormonal Preparatlar	31	2,29
Değişik Amaçlar için Kullanılan İlaçlar	28	2,07
Kas-İskelet Sistemi	13	0,96
Solunum Sistemi	10	0,74
Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar	6	0,44
Toplam	**1354**	**100,00**

Tüm dönemlere ait İLİS sayısı ile sosyodemografik ve klinik özellikler arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Buna göre İLİS sayısı ile CCI arasında anlamlı ve pozitif yönde fakat zayıf derecede korelasyon bulunmaktadır (p:0,026, r:0,185). Komorbidite sayısı ile İLİS sayısı arasında anlamlı ve pozitif yönde fakat zayıf derecede korelasyon bulunmaktadır (p:0,017, r:0,198). Toplam yatış günü ile İLİS sayısı arasında anlamlı ve pozitif yönde, orta derecede korelasyon bulunmaktadır (p: <0,001, r:0,554), Yan etki sayısı ile anlamlı ve pozitif yönde, zayıf derecede korelasyon bulunmaktadır. (p:0,001, r:0,262). Taburculuktaki ilaç sayısı ile anlamlı ve pozitif yönde fakat orta derecede korelasyon bulunmaktadır (p<0,001, r:0,310). Antibiyotik sayısı ile ise anlamlı ve pozitif yönde fakat orta derecede korelasyon bulunmaktadır (p<0,001, r:0,565). Diğer özellikler ile İLİS'in korelasyon ilişkisi Tablo 21'de gösterilmiştir.

Diğer özelliklere ait kategorik veriler ile İLİS sayısı arasındaki istatistiksel anlamlılık analiz edilmiştir. Buna göre İLİS sayısındaki artış ile, mekanik ventilasyon desteği alıyor olmak (p<0,001), antibiyotik kullanıyor olmak (p:0,003), ex olmak (p<0,001), cerrahi olmayan nedenlerle yatıyor olmak (p:0,020), orogastrik ile besleniyor olmak (p:0,001), azalmış GFR'ye sahip olmak (p<0,001) arasında diğer durumlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Diğer özellikler ile İLİS sayısı arasındaki ilişkilerin dağılımı Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Sosyodemografik ve klinik özelliklere göre İLİS'in korelasyon dağılımı

Yaş	*r*	0,004
	p	0,965
CCI	*r*	0,185
	p	**0,026**
Komorbidite sayısı	*r*	0,198
	p	**0,017**
GKS	*r*	-0,076
	p	0,464
Toplam yatış günü	*r*	0,554
	p	**<0,001**
Yan etki sayısı	*r*	0,262
	p	**0,001**
Yatıştaki ilaç sayısı	*r*	0,097
	p	0,244
Taburculuktaki ilaç sayısı	*r*	0,310
	p	**<0,001**
Antibiyotik sayısı	*r*	0,565
	p	**<0,001**

CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, GKS: Glasgow Koma Skoru

Tablo 22. Kategorik veriler ile İLİS arasındaki ilişkinin dağılımı

Özellikler	**İLİS medyan (ÇAA)**	***p* değeri**
Cinsiyet		
Kadın	5 (2-10)	0,314
Erkek	6 (3-11)	
Mekanik ventilasyon durumu		
Var	8 (4-12)	**<0,001**
Yok	4 (2-7)	
Antibiyotik kullanım durumu		
Evet	6 (3-11)	**0,003**
Hayır	2 (1-4,5)	
Taburculuk durumu		
Ex	11 (7-13,25)	**<0,001**
Servise devir	4 (2-7)	
Taburcu	4 (2,5-8,5)	
Yatış nedeni		
Cerrahi	4 (2-7,25)	**0,020**
Cerrahi olmayan	7 (3-12)	

Tablo 22. Kategorik veriler ile İLİS arasındaki ilişkinin dağılımı (devam)

Beslenme durumu		
Oral	4 (2-8)	
NG	7 (3-11,75)	
IV	3 (2-7)	**0,001**
PEG	10,5 (6,25-13,25)	
TPN	11 (2,5-25)	
OG	12 (7-15)	
Renal durumu		
Normal	3 (2-6,25)	
HD	8 (4-12)	**<0,001**
Azalmış GFR	11 (7-13)	
CVVHD	10 (6-19,75)	

CVVHD: Sürekli Venövenöz Hemodiyaliz, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, HD: Hemodiyaliz, IV: İntravenöz, NG: Nazogastrik, OG: Orogastrik, PEG: Perkütan Endoskopik Gastrostomi, TPN: Total Parentereal Nutrisyon

Tüm dönemlere ait İLİS sayısını artıran risk faktörleri analiz edilmiş ve risk oranları (OR; GA, *p*) %95 güven aralığında verilmiştir. Buna göre hastaların antibiyotik kullanımı İLİS'i 5,101 kat artırmaktadır (5,101; 1,089-23,905, 0,014). Hastaların MV desteği alıyor olması, İLİS'i 3,435 kat arttırmaktadır (3,435; 1,735-6,800, <0,001). Normal olmayan renal duruma sahip hastalarda İLİS sayısı 9,286 kat daha fazladır (9,286, 4,326-19,932, <0,001). Diğer risk faktörleri ve risk oranları Tablo 23'te gösterilmiştir.

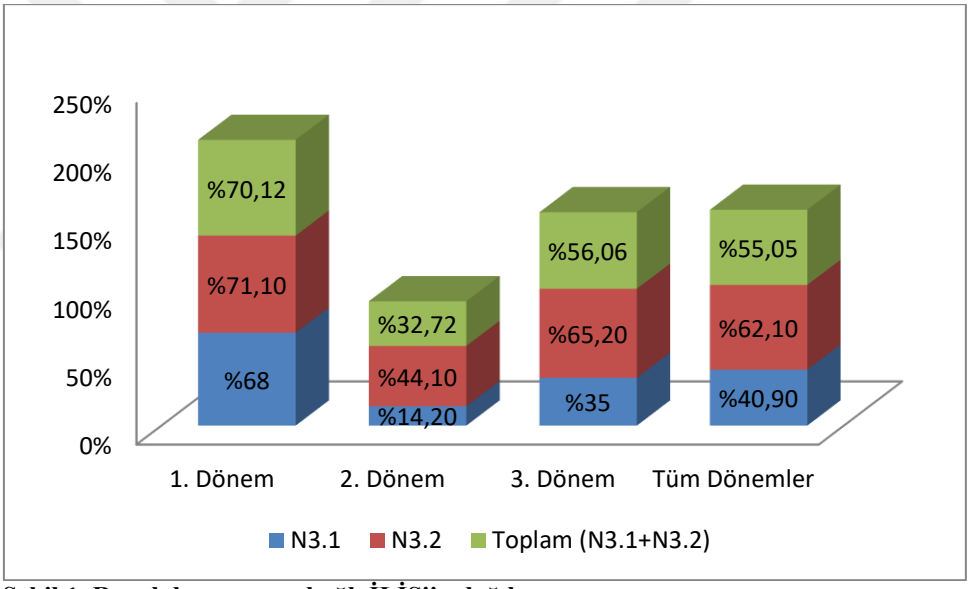
Tablo 23. İLİS için risk faktörlerinin analiz tablosu

Risk Faktörleri	**OR (Güven Aralığı)**	***p* değeri**
Antibiyotik kullanımı	5,101 (1,089-23,905)	**0,024**
Cerrahi olmayan yatış nedeni	0,425 (0,213-0,847)	**0,014**
Mekanik ventilasyon desteği	3,435 (1,735-6,800)	**<0,001**
Normal olmayan renal durum	9, 286 (4,326-19,932)	**<0,001**
Oral dışı beslenme durumu	2,130 (1,050-4,323)	**0,035**

6.3.5. Doz ayarı gerektiren İLİS'in renal açıdan incelenmesi

Doz ayarı gerektiren (düşük-yüksek doz) (N3.1-N3.2) İLİS incelendiğinde tüm dönemlerde büyük çoğunluğunun renal doz ayarına bağlı olduğu gözlenmiştir. Buna göre düşük dozla ilişkili İLİS'in (N3.1) tüm dönemlere ait renal doz ayarı oranı %40,9'dur. Yüksek dozla ilişkili İLİS'in (N3.2) tüm dönemlere ait renal doz ayarı oranı ise %62,1'dir. Tüm dönemlerdeki doz ayarına ilişkin 198 İLİS'in 109 tanesi (%55,05) renal doz ayarına bağlı doz ayarından kaynaklanmaktadır. Diğer dönemlere ait renal doz ayarı oranlarına ilişkin ayrıntılar Şekil 1'de gösterilmiştir.

Renal doz ayarına bağlı tüm İLİS'lerin müdahale dönemi ve müdahale sonrası dönemlerde sayısal-oransal olarak azalmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmemiştir.



Şekil 1. Renal doz ayarına bağlı İLİS'in dağılımı

6.4. İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada hastaların kullandığı tüm ilaçlar, ilaç etkileşim programlarıyla değerlendirilmiştir. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri (PİİE) dönemlere göre incelenmiştir. Tüm dönemler dikkate alındığında hastaların %67,1'inde PİİE bulunmaktadır. Etkileşimler arasında "Kontrendike" düzey etkileşim oranı %3,5'tir. Dönemlere göre PİİE sıklıkları, kullanılan etkileşim programları, kanıt düzeyleri ve diğer ayrıntılar Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi

	1. Dönem (D1)	2. Dönem (D2)	3. Dönem (D3)	Tüm Dönemler
Etkileşim Görülen Hasta Sayısı	41/56 (%73,2)	29/47 (%61,7)	28/43 (%65,1)	98/146 (%67,1)
Etkileşim Sayısı	113	88	136	337
Kontrendike Etkileşim Sayısı	6 (%5,3)	4 (%4,5)	2 (%1,4)	12 (%3,5)
Major Etkileşim Sayısı	107 (%94,7)	84 (%95,5)	134 (%98,6)	325 (%96,5)
Farklı Etkileşim Kombinasyon Sayısı	79	68	83	171
Kanıt Düzeyi Sıklığı	Mükemmel (7) İyi (12) Zayıf (94)	Mükemmel (6) İyi (15) Zayıf (67)	Mükemmel (2) İyi (21) Zayıf (113)	Mükemmel (15) İyi (48) Zayıf (274)
Kullanılan Program Sıklığı	Micromedex (63) Uptodate (50)	Micromedex (78) Uptodate (10)	Micromedex (125) Uptodate (11)	Micromedex (266) Uptodate (70)
En Sık Görülen Major Düzey Etkileşimler	• Remifentanil-Tramadol (10) • Deksmedetomidin-Metoprolol (5) • Kolistimetat-Vankomisin (5)	• Deksmedetomidin-Tramadol (7) • Fentanil-Tramadol (3) • Metilprednizlon-Siprofloksasin (3)	• Deksmedetomidin-Tramadol (6) • Remifentanil-Tramadol (6) • Aspirin-Furosemid (5)	• Remifentanil-Tramadol (18) • Deksmedetomidin-Tramadol (15) • Propofol-Tramadol (8)
En Sık Görülen Kontrendike Düzey Etkileşimler	• Deksametazon-Desmopressin (2) • Amiodaron-Flukonazol (1)	• Desmopressin-Metilprednizolon (1) • Flukonazol-Metoklopramid (1)	• Linezolid-Tramadol (2)	• Linezolid-Tramadol (3) • Deksametazon-Desmopressin (2)

6.4.1. Birinci dönem ilaç-ilaç etkileşimleri

Birinci dönemde 41 hastada (%73,2) toplam 113 adet PİİE bulunmaktadır. Etkileşimlerin tespitinde Micromedex (64) ve Uptodate (49) programları belirtilen sıklıklarda kullanılmıştır. Bu etkileşimlerden 6'sı "Kontrendike" düzeyde iken, 107 adet etkileşimin "Major" düzey olduğu görülmüştür. Kanıt düzeyleri "Mükemmel" (7), "İyi" (12), "Zayıf" (94) şeklindedir. Etkileşimlerden 1 tanesi "Mevcut Sorun" olarak sınıflandırılmıştır (INR artışı mevcuttur). Etkileşimler arasında 79 adet farklı PİİE çifti bulunmaktadır. En sık görülen major ve kontrendike etkileşimler sırasıyla Tablo 25 ve Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 25. Birinci döneme ait major düzey PİİE çiftlerinin dağılımı

Major Etkileşimler	Sıklığı (n=107)	Kanıt	Açıklama
Remifentanil-Tramadol	10	Zayıf	Santral sinir sistemi (SSS), solunum depresyonu ve serotonin sendromu riski artar.
Deksmedetomidin-Metoprolol	5	Zayıf	Deksmedetomidin, metoprololün AV blok riskini artırır.
Kolistimetat-Vankomisin	5	Zayıf	Nefrotoksisite riski artar.
Levetirasetam-Tramadol	4	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Piperasilin-Vankomisin	4	İyi	ABY riski artar.
Deksmedetomidin-Esmolol	3	Zayıf	Esmololün AV blok etkisi artar.
Haloperidol-Remifentanil	3	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Linezolid-Noradrenalin	3	Zayıf	Noradrenalinin hipertansif etkisi artar.
Aspirin-Klopidogrel	2	Zayıf	Kanama riski artar.
Karbamazepin-Tramadol	2	Zayıf	Serotonin sendromu riski artar. Tramadolün plazma konsantrasyonu azalır
Klopidogrel-Remifentanil	2	İyi	Opioidler, klopidogrelin emilimini geciktirir, etkisini azaltır.
Lakozamid-Metoprolol	2	Zayıf	AV blok, PR uzaması ve bradikardi riski artar.
Mikofenolat-Pantoprazol	2	Mükemmel	Mikofenolatın absorpsiyonu ve etkisi azalır.

Tablo 26. Birinci döneme ait kontrendike düzey PİİE çiftlerinin dağılımı

Kontrendike Etkileşimler	Sıklığı (n=6)	Kanıt	Açıklama
Deksametazon-Desmopressin	2	Zayıf	Hiponatremi riski artar.
Amiodaron-Flukonazol	1	Zayıf	QT uzaması ve amiodaronun konsantrasyonu artar.
Amiodaron-Kolşisin	1	Zayıf	Kolşisinin konsantrasyonu ve toksisitesi artar.
Amiodaron-Vorikonazol	1	İyi	QT uzaması ve amiodaronun konsantrasyonu artar.
Esmolol-Rivastigmin	1	Zayıf	Esmololün AV blok etkisi artar.

6.4.2. İkinci dönem ilaç-ilaç etkileşimleri

İkinci dönemde 29 hastada (%61,7) toplam 88 adet etkileşim vardır. Etkileşimlerin tespitinde Micromedex (78) ve Uptodate (10) programları belirtilen sıklıklarda kullanılmıştır. Bu etkileşimlerden 4'ü "Kontrendike" düzeyde iken, 84 adet etkileşimin "Major" düzey olduğu görülmüştür. Kanıt düzeyleri "Mükemmel" (6), "İyi" (15), "Zayıf" (67) şeklindedir. Etkileşimler arasında 68 adet farklı PİİE çifti bulunmaktadır. En sık görülen major ve kontrendike etkileşimler sırasıyla Tablo 27 ve Tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo 27. İkinci döneme ait major düzey PİİE çiftlerinin dağılımı

Major Etkileşimler	Sıklığı (n=84)	Kanıt	Açıklama
Deksmedetomidin-Tramadol	7	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Fentanil-Tramadol	3	Zayıf	SSS ve serotonin sendromu riski artar.
Metilprednizlon-Siprofloksasin	3	Mükemmel	Tendon ruptürü riski artar.
Propofol-Tramadol	3	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Sodyum hidrojen karbonat-Polistiren sülfonat kalsiyum	2	İyi	Sistemik alkaloz riski artar, uygulanmaları arasında en az 2 saat interval bulunmalıdır.
Deksametazon-Tramadol	2	Zayıf	Tramadolün maruziyeti azalır.
İnsülin-Siprofloksasin	2	Zayıf	Kan glukoz seviyesinde değişikliğe neden olur.
Ketiapin-Tramadol	2	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Klopidogrel-Remifentanil	2	İyi	Klopidogrelin etkisinde azalma görülebilir.
Linezolid-Noradrenalin	2	Zayıf	Hipertansif etki artar.
Midazolam-Remifentanil	2	Zayıf	SSS depresyonu, hipoventilasyon ve apne riski artar.

Tablo 28. İkinci döneme ait kontrendike düzey PİİE çiftlerinin dağılımı

Kontrendike Etkileşimler	Sıklığı (n=4)	Kanıt	Açıklama
Desmopressin-Metilprednizolon	1	Zayıf	Şiddetli hiponatremi riski artar.
Flukonazol-Metoklopramid	1	Zayıf	QT uzama riski artar.
Linezolid-Tramadol	1	Zayıf	Serotonin sendromu ve opioid toksisitesi riski artar.
Metoklopramid-Ketiapin	1	İyi	Ekstrapramidal yan etki riski artar.

6.4.3. Üçüncü dönem ilaç-ilaç etkileşimleri

Üçüncü dönemde 28 hastada (%65,1) toplam 136 adet etkileşim vardır. Etkileşimlerin tespitinde Micromedex (125) ve Uptodate (11) programları belirtilen sıklıklarda kullanılmıştır. Bu etkileşimlerin 2'si "Kontrendike" düzeyde iken, 134 adet etkileşimin "Major" düzey olduğu görülmüştür. Kanıt düzeyleri "Mükemmel" (2), "İyi" (21), "Zayıf" (113) şeklindedir. Etkileşimlerin arasında 83 adet farklı PİİE çifti bulunmaktadır. En sık görülen major ve kontrendike etkileşimler sırasıyla Tablo 29 ve Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 29. Üçüncü döneme ait major düzey PİİE çiftlerinin dağılımı

Major Etkileşimler	Sıklığı (n=134)	Kanıt	Açıklama
Deksmedetomidin-Tramadol	6	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Remifentanil-Tramadol	6	Zayıf	SSS, solunum depresyonu ve serotonin sendromu riski artar.
Aspirin-Furosemid	5	İyi	Diüretik etkide azalma, nefrotoksisite riskinde artış görülebilir.
Propofol-Remifentanil	5	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Propofol-Tramadol	5	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Aspirin-Klopidogrel	4	Zayıf	Kanama riski artar.
Ketiapin-Tramadol	4	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Kalsiyum diasetat-Polistiren sülfonat kalsiyum	3	İyi	Uygulama saatleri arasında 3 saat olmalıdır. Alkaloz riski artar.
Aspirin-Spironolakton	3	İyi	Diüretik etkide azalma, nefrotoksisite riskinde artış görülebilir.
Deksametazon-Tramadol	3	Zayıf	Tramadol maruziyeti azalır.
Granisetron-Tramadol	3	Zayıf	Serotonin sendormu riski artar.
Ketiapin-Remifentanil	3	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Midazolam-Tramadol	3	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Amantadin-Donepezil	2	Zayıf	Nöbet eşiği düşer, nöbet riski artar.
Amiodaron-Moksifloksasin	2	Zayıf	QT uzama riski artar.
Amiodaron-Tramadol	2	Zayıf	Tramadol maruziyeti artar.
Diltiazem-Tramadol	2	Zayıf	Tramadol maruziyeti artar.
Enoksaparin-Klopidogrel	2	Zayıf	Kanama riski artar.
Haloperidol-Tramadol	2	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Klopidogrel-Remifentanil	2	İyi	Klopidogrelin absorpsiyonu ve etkisi azalır
Linezolid-Noradrenalin	2	Zayıf	Hipertansif kriz riski artar.
Linezolid-Tramadol	2	Zayıf	Serotonin sendromu riski artar.
Lorazepam-Propofol	2	Zayıf	Kardiyorespiratuvar etkide artış gözlenebilir.
Lorazepam-Tramadol	2	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.

Tablo 30. Üçüncü döneme ait kontrendike düzey PİİE çiftlerinin dağılımı

Kontrendike Etkileşimler	Sıklığı (n=2)	Kanıt	Açıklama
Linezolid-Tramadol	2	Zayıf	Serotonin sendromu riski artar.

6.4.4. Tüm dönemlerin ilaç-ilaç etkileşimleri

Tüm dönemlerde 98 hastada (%67,1) toplam 337 adet etkileşim vardır. Etkileşimlerden 1 tanesi "Mevcut Sorun" olarak sınıflandırılmıştır (INR artışı ile sonuçlanmıştır). Etkileşimlerin tespitinde Micromedex (266) ve Uptodate (71) programları belirtilen sıklıklarda kullanılmıştır. Tüm etkileşimlerin 12'si "Kontrendike" düzeyde iken, 325 adet etkileşimin "Major" düzey olduğu görülmüştür. Kanıt düzeyleri "Mükemmel" (15), "İyi" (48), "Zayıf" (274)

şeklindedir. Etkileşimler arasında 171 adet farklı PİİE çifti bulunmaktadır. En sık görülen major ve kontrendike etkileşimler sırasıyla Tablo 31 ve Tablo 32'de gösterilmiştir.

Tablo 31. Tüm dönemlere ait major düzey PİİE çiftlerinin dağılımı

Major Etkileşimler	Sıklığı (n=325)	Kanıt	Açıklama
Remifentanil-Tramadol	18	Zayıf	SSS, solunum depresyonu ve serotonin sendromu riski artar.
Deksmedetomidin-Tramadol	15	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Propofol-Tramadol	8	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Aspirin-Klopidogrel	7	Zayıf	Kanama riski artar.
Linezolid-Noradrenalin	7	Zayıf	Noradrenalinin hipertansif etkisi artar.
Propofol-Remifentanil	7	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Aspirin-Furosemid	6	İyi	Diüretik etkide azalır, nefrotoksisite riski artar.
Ketiapin-Tramadol	6	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Kalsiyum diasetat-Polistiren sülfonat kalsiyum	5	İyi	Uygulama saatleri arasında 3 saat olmalıdır. Alkaloz riski artar.
Deksametazon-Tramadol	5	Zayıf	Tramadolün maruziyeti azalır.
Deksmedetomidin-Metoprolol	5	Zayıf	Metoprololün AV blok riskini artar.
Klopidogrel-Remifentanil	5	İyi	Opioidler, klopidogrelin emilimini geciktirir, etkisini azaltır.
Kolistimetat-Vankomisin	5	Zayıf	Nefrotoksisite riski artar.
Levetirasetam-Tramadol	5	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Midazolam-Tramadol	5	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Fentanil-Tramadol	4	Zayıf	SSS ve serotonin sendromu riski artar.
Haloperidol-Tramadol	4	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Ketiapin-Remifentanil	4	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Lorazepam-Tramadol	4	Zayıf	SSS ve solunum depresyonu riski artar.
Piperasilin-Vankomisin	4	İyi	ABY riski artar.

Tablo 32. Tüm dönemlere ait kontrendike düzey PİİE çiftlerinin dağılımı

Kontrendike Etkileşimler	Sıklığı (n=12)	Kanıt	Açıklama
Linezolid-Tramadol	3	Zayıf	Serotonin sendromu riski artar.
Deksametazon-Desmopressin	2	Zayıf	Hiponatremi riski artar.
Amiodaron-Flukonaol	1	Zayıf	QT uzaması ve amiodaronun toksisitesi artar.
Amiodaron-Kolşisin	1	Zayıf	Kolşisinin konsantrasyonu ve toksisitesi artar.
Amiodaron-Vorikonazol	1	İyi	QT uzaması ve amiodaronun toksisitesi artar.
Desmopressin-Metilprednizolon	1	Zayıf	Şiddetli hiponatremi riski artar.
Esmolol-Rivastigmin	1	Zayıf	Esmololün bradikardik etkisi artar.
Flukonazol-Metoklopramid	1	Zayıf	QT uzaması riski artar.
Metoklopramid-Ketiapin	1	İyi	Ekstrapramidal yan etki riski artar.

6.4.5. İlaç-ilaç etkileşimine giren etken maddelerin sınıflandırılması

Tüm dönemlere ait etkileşime giren etken maddeler sıklıklarına ve yüzdelerine göre sınıflandırılmıştır. Buna göre en sık etkileşime giren etken maddeler tramadol (%15,9), remifentanil (%7,7) ve deksmedetomidin (%4,3) olmuştur. Diğer etken maddelerin kullanım sıklık ve oranları Tablo 33'te gösterilmiştir.

Tablo 33. Tüm dönemlere ait etkileşime giren etken maddelerin dağılımı

Etken Madde	Sıklık (N=673)	Yüzde (%)	ATC Grubu
Tramadol	108	16,04	Sinir Sistemi
Remifentanil	52	7,73	Sinir Sistemi
Deksmedetomidin	29	4,31	Sinir Sistemi
Klopidogrel	24	3,57	Kan ve Kan Yapan Organlar
Aspirin	23	3,42	Sinir Sistemi
Ketiapin	21	3,12	Sinir Sistemi
Amiodaron	19	2,82	Kardiyovasküler Sistem
Propofol	18	2,67	Sinir Sistemi
Siprofloksasin	18	2,67	Sistemik Kullanılan Antiinfektifler
Haloperidol	15	2,23	Sinir Sistemi
Midazolam	14	2,08	Sinir Sistemi
Fentanil	12	1,78	Sinir Sistemi
Deksametazon	11	1,63	Sistemik Hormonal Preparatlar
Digoksin	11	1,63	Kardiyovasküler Sistem
Linezolid	11	1,63	Sistemik Kullanılan Antiinfektifler
Metoprolol	11	1,63	Kardiyovasküler Sistem
Vankomisin	10	1,48	Sistemik Kullanılan Antiinfektifler
Diltiazem	9	1,33	Kardiyovasküler Sistem
Karbamazepin	9	1,33	Sinir Sistemi
Diğer	**239**	**35,51**	

Etkileşime giren etken maddeler ATC gruplarına göre de sınıflandırılmıştır. Buna göre etkileşime giren etken maddeler en sık sinir sistemi (%53,86), kardiyovasküler sistem (%14,28) ve sistemik kullanılan antiinfektifler (%12,05) şeklinde gruplandırılmıştır. Diğer gruplar ve kullanım oranları Tablo 34'te gösterilmiştir.

Tablo 34. Tüm dönemlere ait etkileşime giren etken maddelerin ATC gruplarına söre sınıflandırılması

ATC Grubu	Grup Yüzdesi (%)
Sinir Sistemi	53,86
Kardiyovasküler Sistem	14,28
Sistemik Kullanılan Antiinfektifler	12,05
Kan ve Kan Yapan Organlar	6,39
Sindirim Sistemi ve Metabolizma	5,35
Sistemik Hormonal Preparatlar	3,72
Kas-İskelet Sistemi	1,19
Diğer	3,13

6.5. Stres Ülser Profilaksisi

Tüm hastalara ait SUP'un endikasyon, uygulama yolu uygunluğu ve SUP'ta kullanılan ajanlar ayrıntılı olarak incelenmiştir. Tüm dönemler değerlendirildiğinde %66,4 oranında uygun endikasyonda kullanım görülmüştür. En sık SUP endikasyonu 48 saatten uzun süreli mekanik ventilasyon kullanımı (%40,4) ve koagülopati (%18,5) olmuştur. Kullanım yolu uygunsuzluğunun yüksek oranda (%67,8) olduğu görülmüştür. En çok kullanılan SUP ajanı, tüm dönemlerde pantoprazol olmuştur. Stres ülser profilaksisinin değerlendirmesine ait diğer ayrıntılar Tablo 35'te gösterilmiştir.

Tablo 35. Stres ülser profilaksisine uygunluğun değerlendirilmesi

	1. Dönem (D1)		2. Dönem (D2)		3. Dönem (D3)		Toplam	
	Sıklık (n)	Yüzde (%)	Sıklık (n)	Yüzde (%)	Sıklık (n)	Yüzde (%)	Sıklık (n)	Yüzde (%)
SUP Endikasyon Uygunluğu								
Kullanmıyor	0	0,0	2	4,3	6	13,9	8	5,5
Uygun	44	78,6	27	57,4	26	60,5	97	66,4
Uygun Değil	12	21,4	18	38,3	11	25,6	41	28,1
SUP Endikasyonu								
Kullanmıyor	12	21,4	20	42,6	16	37,2	48	32,9
Mekanik Ventilasyon	27	48,20	16	34,0	16	37,2	59	40,4
Koagülopati	12	21,4	7	14,9	8	18,6	27	18,5
Çift Antiplatelet Kullanımı	1	1,79	0	0,0	1	2,33	2	1,4
GİS Kanama	1	1,79	1	2,1	2	4,65	4	2,7
Sepsis+>7 Gün Yatış	2	3,57	0	0,0	0	0,0	2	1,4
Solid Organ Transplantasyonu	1	1,8	0	0,0	0	0,0	1	0,7
Major Travma	0	0,0	2	4,3	0	0,0	2	1,4
Steroid+Çift Antiplatelet	0	0,0	1	2,1	0	0,0	1	0,7

Tablo 35. Stres ülser profilaksisine uygunluğun değerlendirilmesi (devam)

Uygulama Yolu Uygunluğu								
Kullanmıyor	0	0,0	2	4,3	6	13,9	8	5,5
Uygun	14	25,0	12	25,5	13	30,2	39	26,7
Uygun Değil	42	75,0	33	70,2	24	55,8	99	67,8
Kullanılan SUP Ajanı								
Kullanmıyor	0	0,0	2	4,3	6	13,9	8	5,5
Pantoprazol IV	27	48,2	41	87,2	37	86,0	105	71,9
Ranitidin IV	28	50,0	2	4,3	0	0,0	30	20,5
Lansoprazol Oral	1	1,8	2	4,3	0	0,0	3	2,1

6.6. İlaçla İlişkili Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Tüm dönemlere ait ilaçla ilişkili yan etkiler sınıflandırılmıştır. Birinci, ikinci ve üçüncü dönemlere ait ilaçla ilişkili yan etki görülme sıklıkları hasta sayılarına göre sırasıyla 12 (%21,42), 9 (%19,14) ve 8 (%18,60) şeklindedir. Tüm hastalarda ilaçla ilişkili yan etki görülme sıklığı, hasta sayısına göre toplam 29 (%19,86) adettir. Yan etki sıklıkları ve diğer ayrıntılar Tablo 36'da gösterilmiştir.

Tablo 36. İlaçla ilişkili yan etkilerin dağılımı

	1. Dönem (D1)	**2. Dönem (D2)**	**3. Dönem (D3)**	**Toplam**
Toplam hasta sayısı	56	47	43	146
Yan etki görülen hasta sayısı	12 (%21,42)	9 (%19,14)	8 (%18,60)	29 (%19,86)
Yan etki sayısı	17	12	12	41

İlaçla ilişkili yan etkiler dönemlere göre incelendiğinde hipernatremi ve heparin ilişkili trombositopeni (HIT) yüksek sıklıkta görülmektedir. Tespit edilen yan etkiler ve görülme sıklıklarının ayrıntısı Tablo 37'de gösterilmiştir.

Tablo 37. İlaçla ilişkili yan etkilerin sınıflandırılması

1. Dönem		2. Dönem		3. Dönem	
Yan Etki	**Görülme Sıklığı (n)**	**Yan etki**	**Görülme Sıklığı (n)**	**Yan etki**	**Görülme Sıklığı (n)**
Hipokalemi	4	HIT	4	HIT	7
Hipernatremi	3	Hipernatremi	4	Diskinezi	1
HIT	2	AST/ALT Artışı	1	Hipernatremi	1
AST/ALT Artışı	2	Hipokalemi	1	Trombositopeni	1
Red Man Sendromu	1	Diskinezi	1	Methemoglobinemi	1
Hipotansiyon	1	Kreatinin artışı	1	Hipotansiyon	1
Hipomagnezemi	1				
Konstipasyon	1				
Kreatinin Artışı	1				
INR/PT Artışı	1				
Toplam	17		12		12

ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, INR: International normalized ratio, HIT: Heparin ilişkili trombositopeni, PT: Protrombin zamanı

6.7. İkinci Dönemdeki İLİS'e Yönelik Klinik Eczacı Önerilerinin Maliyet Analizi

İkinci dönemde klinik eczacının ilacı durdurma veya ara verme, doz azaltma, daha ucuz ilacın önerilmesi, ilaç değişikliği ve dozaj formunu değiştirme şeklindeki önerilerinden kabul edilip tamamen uygulanan girişimlerin maliyet tasarruf analizi yapılmıştır. Buna göre bu dönemde 32 hastada (%68) 88 İLİS'in maliyet analizi sonucunda bu dönemde toplam 16 141,82 TL tasarruf elde edilmiştir.

Maliyet tasarrufunda incelenen 88 İLİS'in 47'si (%53,4) ilaca ara verme ya da ilacı durdurma, 23'ü (%26,14) doz azaltma, 16'si (%18,8) dozaj formunun değiştirilmesi ve daha uygun maliyetli alternatifin önerilmesi kategorisindeki önerilerden oluşmaktadır. Maliyet tasarrufu açısından bakıldığında en çok tasarruf doz değişikliği (%53,17) ve ilacı durdurma ya da ara vermeye (%18,44) yönelik önerilerden oluşmuştur. Klinik eczacı önerilerinin maliyet tasarrufuna etkisine dair ayrıntılar Tablo 38'de gösterilmiştir.

Tablo 38. Klinik eczacı önerilerinin maliyet tasarruf analizi

Öneri Türü	Öneri Sıklığı (n)	Yüzde (%)	Maliyet tasarrufu (TL)	Yüzde (%)
İlaç değişikliği	1	1,14	1648,8	10,21
Doz değişikliği	23	26,14	8582,57	53,17
Formülasyon değişikliği	16	18,18	2867,12	17,76
Kullanım talimatı değişikliği	1	1,14	67,12	0,42
İlacı durdurma veya ara verme	47	53,41	2976,21	18,44
Toplam	**88**	**100,00**	**16141,82**	**100,00**

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yoğun bakım ünitelerinde klinik eczacılık hizmetlerinin etkisinin değerlendirildiği bu çalışmada YBÜ'ye yatan hastalar üç dönem boyunca (6 ay) incelenmiştir. Hastalarda tespit edilen İLİS'in sıklığı, İLİS'e yönelik klinik eczacı önerilerinin sınıflandırılması ve bu önerilerin hekimler tarafından kabul oranı belirlenmiştir. Çalışmanın müdahale dönemi öncesi ve sonrası İLİS kategorileri ve sıklığı karşılaştırılarak klinik eczacının İLİS'e yönelik etkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, YBÜ'de kullanılan ilaçların sınıflandırılması, ilaç etkileşimlerin ayrıntılı incelenmesi, SUP uygunluğunun değerlendirilmesi ve klinik eczacı önerilerinin maliyet tasarrufu analizi gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların YBÜ'ye başvuru sebebi çoğunlukla (%60,27) cerrahi dışı sebeplerdir. Bosma ve ark. tarafından yapılan çalışmada da hastaların %59,2 ve %55,6'sı cerrahi dışı nedenlerle YBÜ'ye başvurmuştur (Bosma ve ark., 2018). Komorbiditeler açısından değerlendirildiğinde, bu çalışmada da belirtildiği gibi, YBÜ'ye başvuran hastaların başlıca komorbiditeleri hipertansiyon ve diyabet tanıları olmuştur (Biradar ve ark., 2017). Teşhis edilen hastalıklar sistemsel olarak sınıflandırıldığında bu çalışmada olduğu gibi başlıca tanı, dolaşım sistemi bozukluğudur (Claus ve ark., 2014). Hastaların komorbid durum sayıları, Krag ve ark. tarafından yapılan çalışmada da belirtildiği üzere çoğunlukla 2 adettir (Krag ve ark., 2015). Uysal ve ark. yaptığı çalışmada yatış günü medyan (ÇAA) 4,3 (2-9) gün, Kim ve ark. tarafından yapılan çalışmada medyan (ÇAA) 4 (1-195) gün, Küçükarslan ve ark. ise ortalama 5,25-6,60 gün şeklinde belirtmiş olup bu çalışmadaki medyan (ÇAA) 7 (3-17,25) günden daha kısa süren yatış süreleri belirtilmiştir (Uysal ve ark., 2010; Kucukarslan ve ark., 2013; Kim ve ark., 2014). Howle ve ark. ile Claus ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda mortalite oranları sırayla %3,6-4,6 ve %18,3-24,0 şeklindedir (Claus ve ark., 2014; Howle ve ark., 2018). Mortalite oranı bu çalışmada %28,76 oranındadır ve diğer çalışmalara göre yüksektir. Türkiye'de gerçekleştirilen YBÜ çalışmalarında ise mortalite oranları %40,23, %43 ve %46,3 şeklinde belirtilmiştir. İnvaziv mekanik ventilasyonun 24 saatten uzun kullanımı ve >40 yaşın mortalite oranlarını anlamlı olarak artırdığına da dikkat çekilmiştir (Ceylan ve ark.,

2001; Uysal ve ark., 2010; Kaymak ve ark., 2018).

Yoğun bakım ünitelerinde İLİS'i sınıflandıran birçok çalışmada, değişebilen sayılarda hasta başına İLİS tanımlamıştır. Bu çalışmada hasta başına 7,26 ve hastaların tamamına yakınında en az 1 adet İLİS tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda hasta başına İLİS sayıları; 0,13; 0,95; 1,20; 1,23; 1,36; 2,37; 2,46 olarak bildirilmiştir (Zaidi ve ark., 2003; Lucca ve ark., 2012; Abu-Oliem ve ark., 2013; Hisham ve ark., 2016; Howle ve ark., 2018; Martins ve ark., 2019; Li ve ark., 2020). Bu, hasta başına İLİS sayıları, 1 ile 5 arasında değişen uluslararası literatürdeki İLİS sayıları ile de uyumlu değildir (Smythe ve ark., 1998; Patel ve ark., 2006; Kucukarslan ve ark., 2013; Kim ve ark., 2014). Sonuçlardaki bu farklıkıklar, YBÜ ekibinin uzmanlık durumu, kullanılan teknolojik kaynaklar, YBÜ ortamına ve hastalarına özgü özellikler, İLİS tespiti için kullanılan yöntem ve benimsenen İLİS tanımı gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Bir diğer faktör de klinik eczacılık hizmetlerinin farklılığı olarak düşünülebilir. Diğer önemli bir etkenin de pandemi sürecinde gerçekleştirilen bu çalışmada YBÜ ekibinin sürekli değişkenlik göstermesi olabileceği düşünülmektedir. Çalışmanın yapıldığı YBÜ ekibinde daha önce klinik eczacı önerilerine aşina olunmaması da İLİS sayılarını etkileyen faktörlerdendir (Kucukarslan ve ark., 2013; Jiang ve ark., 2014a; Kim ve ark., 2014).

İlaçla ilişkili sorunların sınıflandırılmasında birçok sınıflandırma sistemi bulunmaktadır. Bu çalışmada PCNE V9.1 sınıflandırma sistemi kullanılmıştır. Bu sınıflandırma sisteminin sorunlar, nedenler, planlanan girişimler, girişimin kabul durumu ve İLİS'in durumu şeklinde alt kategorileri vardır. Sınıflandırma sisteminin sürekli güncellenen versiyonları olduğundan kategorilerin numaralandırılmasındaki farklılıklar göz önünde bulundurulmuştur. Literatürdeki benzer çalışmalardaki kategori numaralandırmaları en güncel versiyona göre uyarlanmıştır. Bu çalışmada tespit edilen İLİS'in sorunlar kategorisinde en sık S2.1 (%43,64) ve S3.2 (%26,20) sorunları tespit edilmiştir. Martin ve ark. tarafından yapılan çalışmada S2.1 (%68,64), Li ve ark. ise S2.1 (%31,1) sorunlarını belirtilen oranlarda en sık gözlenen problemler olarak belirtilmiştir (Martins ve ark., 2019; Li ve ark., 2020). Bu sınıflandırma sistemini kullanan bazı çalışmalarda "sorunlar" kategorisi hakkında bilgi verilmemiştir. En sık gözlenen problem, çalışmalarda belirtildiği üzere olası veya mevcut advers ilaç olay kategorisinde yer almaktadır. Advers ilaç olayları, ilaç-

ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etkilerinden kaynaklanan İLİS'in bu kategoride yer alması, S2.1 kategorisini en sık gözlenen problem olarak ortaya çıkarmaktadır.

Bu çalışmada, nedenler kategorisinde en sık "N1.3" (%31,76), "N3.2" (%12,44), "N3.5" (%9,24) ve "N2.1" (%9,05) kodlu nedenler ile karşılaşılmıştır. Tüm İLİS nedenleri incelendiğinde ilaç seçimi (%51,2) ve doz seçimi (%27,9) bu çalışmada en sık gözlemlenen İLİS nedenleri olmuştur. Martin ve ark. en sık gözlemlenen İLİS nedenlerini, N1.3 (%27,7), N3.2 (%13,2), N1.1 (%9,1) ve N1.2 (%6,4) şeklinde belirtmiştir (Martins ve ark., 2019). Li ve ark. ise en sık İLİS nedenlerini N1.1 (%18,2), N4.2 (%13,6), N3.2 (%13,4) ve N1.5 (%8,8) şeklinde belirtmiştir (Li ve ark., 2020). Tüm İLİS nedenlerine bakıldığında ise en sık İLİS nedenleri ilaç seçimi (%41,3) ve doz seçimi (%29) olmuştur (Li ve ark., 2020). Chaupis ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise en sık İLİS nedeni yüksek doz (%30) olarak belirtilmiştir (Chapuis ve ark., 2019). Diğer bir çalışmada yüksek/düşük doz (%37,9) ve ilaç seçimi (%21,6) en sık gözlemlenen İLİS nedenleri olarak belirtilmiştir (Howle ve ark., 2018). Doz ile ilgili sorunlar, tıbbi ekibin birçok durumda hastanın böbrek fonksiyonuna uygun dozu reçete etmemesinden, yan etkilerin uygun şekilde izlenmemesinden ve/veya ilaç uygulama sıklığı/süresinin uygun olmamasından kaynaklanmaktadır. İlaç seçimi ile ilgili sorunlar ise tedavinin optimizasyonunda güncel literatürün ve rehberlerin yeterli düzeyde takip edilmemesi, ilaç-ilaç etkileşimleri hususunda ilaçların farmakokinetiği/farmakodinamiği hakkında bilgi eksikliği, endikasyon olmadan ilaç kullanımı ve duplikasyona bağlı olarak gerçekleşmektedir. Klinik eczacının başlıca rollerinden olan ilaç ve doz seçimi nedenlerine bağlı İLİS'in yüksek oranda oluşu, multidisipliner ekipte klinik eczacının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Literatürde belirtilen doz ve ilaç seçiminden kaynaklanan İLİS oranları, bu çalışmadaki oranlardan oldukça farklılık göstermektedir. Diğer çalışmalarda belirtilen ilaç-ilaç etkileşimi ve yüksek doza bağlı İLİS oranları ile uyum göstermektedir. Fakat bu çalışmada belirtilen uygunsuz dozaj formu (N2.1) ve dozun zamanlamasına bağlı talimatlardan kaynaklanan sorunlar (N3.5) diğer çalışmalarda pek belirtilmemiştir. Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada belirtilen N2.1 (%1,5) oranı bu çalışmadan oldukça düşük orandadır (Li ve ark., 2020). Bu farklılığın, tıbbi ekibin ilaç dozaj formları hakkındaki bilgi eksikliğine veya uygun dozaj formunun teminindeki sorunlara bağlı olabileceği

düşünülmüştür. İlaç uygulama talimatlarına bağlı İLİS ise orderda ilacın veriliş yolu, intervali ve infüzyon hızına ilişkin bilgilerin açıkça yer almamasından kaynaklanabilir.

İlaç-ilaç etkileşimi nedeniyle (N1.3) tespit edilen İLİS, bu çalışmada en sık (%31,76) karşılaşılan sorun olmuştur. Al-Hajje ve ark., Martin ve ark. ve Lucca ve ark. en sık İLİS nedeni olarak sırasıyla %37, %27,7, %17 oranlarında ilaç-ilaç etkileşimi belirtmiştir (Al-Hajje ve ark., 2012; Lucca ve ark., 2012; Martins ve ark., 2019). Hisham ve ark. (%15,1), Chapuis ve ark. (%8), Jiang ve ark. (%4,7), Bosma ve ark. (%2,5 ve %3,5) tarafından bildirilen oranların bu çalışmadan daha düşük olduğu görülmektedir (Jiang ve ark., 2014a; Hisham ve ark., 2016; Bosma ve ark., 2018; Chapuis ve ark., 2019). İlaç etkileşimlerinin, en sık görülen İLİS olarak belirtildiği çalışmalardaki oranlar ile bu çalışmadaki PİİE'ye bağlı İLİS oranları karşılaştırılabilir düzeydedir. Yoğun bakım hastalarında kullanılan farklı grup ilaçların mevcudiyeti, ileri yaş, komorbidite sayılarının çokluğu ve en önemlisi de polifarmasinin varlığı ilaç-ilaç etkileşimini en sık karşılaşılan sorun haline getirmiştir (Moura ve ark., 2009; Trumic ve ark., 2012; De Oliveira ve ark., 2021). Eczacıların günlük servis vizitlerine katılımı, klinik olarak önemli PİİE'nin saptanması ve yönetiminde önemli bir rol oynayabilir (Hasan ve ark., 2012).

Tedavideki duplikasyondan kaynaklanan sorunlar (N1.4) bu çalışmada %0,19 oranında tespit edilmişken, Hisham ve ark. (%4,6), Martin ve ark. (%4,6), Li ve ark. (%2,5), Bosma ve ark. (%3 ve %4,5), Küçükarslan ve ark. (%0,9) tarafından daha yüksek oranlar bildirilmiştir (Kucukarslan ve ark., 2013; Hisham ve ark., 2016; Bosma ve ark., 2018; Martins ve ark., 2019; Li ve ark., 2020). Bu çalışmada duplikasyon kaynaklı İLİS ile müdahale öncesi ve müdahale sonrası dönemde karşılaşılmamışken sadece müdahale döneminde 2 adet tespit edilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde duplikasyonlar, polifarmasi nedeniyle fark edilmeyebilir, aditif etki nedeniyle toksik etkilere neden olabilir. Klinik eczacının ayrıntılı order incelemesi ve ilaç bilgisi, duplikasyonları ortadan kaldırmaya yönrelik etkili öneriler sunmasını kolaylaştırmaktadır.

İlaç kullanımı için uygun endikasyonun olmadığı sorunlar (N1.2) bu çalışmada %7,6 oranında tespit edilmiştir. Martin ve ark. tarafından bu nedene bağlı İLİS %6,4, Biradar ve ark. %1,4, Küçükarslan ve ark. %0,9 gibi düşük oranlar belirtmiştir

(Kucukarslan ve ark., 2013; Biradar ve ark., 2017; Martins ve ark., 2019). Garin ve ark. (%21,5), Bosma ve ark. (%16,6 ve %16,7) ise bu çalışmadan daha yüksek oranlar belirtmiştir (Bosma ve ark., 2018; Garin ve ark., 2021). Bosma ve ark. tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da N1.2 kaynaklı İLİS'e neden olan ilaç grubu yüksek oranda PPİ'dir (Bosma ve ark., 2018). Bu oranlar, çoğunlukla SUP için YBÜ'de kullanılan PPİ'lerin, endikasyon kriterlerine uygun reçete edilmediklerini de göstermektedir.

Mevcut bir endikasyon için ilaç tedavisinin olmaması veya eksik olmasına bağlı sorunlar (N1.5) bu çalışmada %8,8 oranında gözlenmiştir. Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada %8,8, Biradar ve ark. tarafından ise %3,6 olarak belirtilmiştir (Biradar ve ark., 2017; Li ve ark., 2020). Biradar ve ark. tarafından yapılan çalışmada N1.5 kaynaklı sorunlar en az sıklıkla kaydedilen İLİS nedenleri arasında yer almaktadır (Biradar ve ark., 2017). Bu oranlar, YBÜ'deki hastalık profiline ve tedavi edilen endikasyona göre değişmektedir.

Kılavuzlara/formülere uygun olmayan ilaç kaynaklı İLİS (N1.1), müdahale öncesi dönemde %1,56 oranında iken, müdahale sonrası dönemde %0,61 oranına düşmüştür (p:0,046). Bu nedene bağlı İLİS oranları Martin ve ark.'nın çalışmasında %9,09 ve Li ve ark.'nın çalışmasında ise %18,2 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur (Martins ve ark., 2019; Li ve ark., 2020). Klinik eczacının kanıta dayalı bilgiler doğrultusunda kılavuzlara uygun tedavi önerileri bu çalışmada başarılı bir şekilde uygulanmış ve YBÜ'ye yerleştirilmiştir. İLİS nedenleri arasında yer alan N9.1 ve N9.2 kategorilerinde de D1 ve D3 arasında anlamlı azalmalar sağlanmıştır (sırasıyla; p:0,041 ve p<0,001). Martin ve ark. terapötik ilaç izleminin uygunsuzluğuna bağlı sorunları %8, Li ve ark. %13,4 oranında belirtmiştir (Martins ve ark., 2019; Li ve ark., 2020). Literatüre oranla bu çalışmada düşük oranda bulunan N9.1 kaynaklı İLİS'e en sık neden olan etken maddeler vankomisin ve digoksindir. Vankomisinin terapötik ilaç izleminin renal replasman alan ve azalmış GFR'li hastalarda veya uzun süreli tedavilerde izleminin yapılmaması bu İLİS sıklığını arttırmıştır. Digoksinin izlemi için çoğunlukla uygunsuz örnek alım zamanı İLİS'e neden olmuştur. Terapötik ilaç izleminde uygun hastalarda, uygun zamanda örnek alınması ve yorumlanması hususunda klinik eczacının önerileri önemli oranda uygulanmış ve YBÜ'ye yerleştirilmiştir.

Klinik eczacının ve hizmetlerinin YBÜ'deki etkisini değerlendirmenin bir yolu, hasta vizitleri sırasında doktorlar tarafından kabul edilen eczacı müdahalelerinin oranının ölçülmesidir. Bu çalışmada klinik eczacı önerilerinin %91,9'u kabul edilmiştir. Birkaç çalışma, çalışmalarının bir parçası olarak, YBÜ'de kabul edilen eczacı müdahalelerinin oranını %71-99 arasında göstermiştir (Leape ve ark., 1999; Klopotowska ve ark., 2010; Claus ve ark., 2014). Bosma ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise bu oranlardan daha düşük kabul oranları bildirilmiştir (%61,8 ve %67,3) (Bosma ve ark., 2018). Bu oranların farklı olmasının çeşitli sebepleri olabilir: çalışmanın yapıldığı YBÜ'de klinik eczacı müdahalelerine alışık olmama, öneri kategorilerinin farklı olması gibi durumlar kabul oranlarını etkilemektedir. Bu çalışma, klinik eczacılık hizmetlerinin daha önceden verilmediği bir ortamda gerçekleşmiştir. Ayrıca öneriler birkaç kategoride yoğunlaşmış olmayıp, sınıflandırma sisteminde yer alan birçok farklı girişim kategorisini kapsamıştır. Bunlar göz önüne alındığında, hekimler tarafından klinik eczacı müdahalelerinin kabul edilmesi, yapılan önerilerin yeterli ve klinikle ilişkili olduğunu göstermektedir. Önerilerin kabul edilmesine ilişkin faktörler arasında, ilaç tedavisinde hekimler ve hemşirelerle paylaşılan sorumluluk, multidisipliner vizitlere katılım, güvenli ilaç kullanımının sağlanması, multidisipliner ekibe bilgi sağlanması sayılabilir (Leape ve ark., 1999; Smithburger ve ark., 2012). Bu çalışmadaki kabul oranı da uluslararası literatürdeki klinik eczacı müdahalelerinin kabul oranları ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

Bu çalışmadaki klinik eczacının müdahaleleri çoğunlukla (%28) ilaca ara verme ya da ilacı durdurma (G3.5) şeklinde olmuştur. Literatürde ise bu oranlar çeşitli yazarlar tarafından bu çalışmadan yüksek veya düşük, bu çalışmaya benzer oranlar şeklinde belirtilmiştir. Bosma ve ark. %35,7 ve %28,3; Jiang ve ark. %34; Lucca ve ark. %31,9; Li ve ark. %27,4; Martin ve ark. %18,8; Chiang ve ark. %16,6; Chapuis ve ark. %11; Garin ve ark. %9,2; Hisham ve ark. %4,3; Kim ve ark. %1,6 şeklinde geniş aralıkta bu tür eczacı müdahalelerine yer vermişlerdir (Lucca ve ark., 2012; Jiang ve ark., 2014a; Kim ve ark., 2014; Hisham ve ark., 2016; Bosma ve ark., 2018; Chapuis ve ark., 2019; Martins ve ark., 2019; Li ve ark., 2020; Chiang ve ark., 2021; Garin ve ark., 2021). Yüksek oranda tespit edilen çalışmalarda ilacı durdurma veya ilaca ara verme müdahalelerinin ilk sıralarda yer aldığı görülmektedir. İlaçla ilişkili sorunların

nedenlerinin çoğunlukla ilaç seçme ağırlıklı olduğu göz önünde bulundurulduğunda klinik eczacının da en çok bu türde müdahalesinin olması kabul edilebilir bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Klinik eczacının tedavinin optimizasyonunda yer aldığı bu süreçte uygun tedaviyi sağlama ve gereksiz tedaviden kaçınmaya yönelik önerileri birçok çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da ön plana çıkmaktadır.

İlaçla ilişkili sorunlarda karşımıza çıkan en sık nedenlerden bir diğeri de doz seçimi idi. Klinik eczacının doz değiştirmeye yönelik müdahaleleri (G3.2) bu çalışmada ilaç düzeyinde ikinci en sık (%27,7) müdahale çeşididir. Doz ve doz sıklığı hatalarının birlikte değerlendirildiği çalışmalarda; Chiang ve ark. %55,8; Kim ve ark %53,4 gibi yüksek oranlar belirtmişlerdir (Kim ve ark., 2014; Chiang ve ark., 2021). Sadece doz değişikliği müdahalelerinin belirtildiği çalışmalarda; Chapuis ve ark. %43; Al-Hajje ve ark. %38; Garin ve ark. %36,6; Hisham ve ark. %27,3; Li ve ark. %26,9; Bosma ve ark. Martin ve ark. %24,1; %13,6 ve %20,4; Lucca ve ark. %19,1; Zaidi ve ark. %14 şeklinde geniş aralıkta oranlar belirtmişlerdir (Zaidi ve ark., 2003; Al-Hajje ve ark., 2012; Lucca ve ark., 2012; Hisham ve ark., 2016; Bosma ve ark., 2018; Chapuis ve ark., 2019; Martins ve ark., 2019; Garin ve ark., 2021). Doz değişikliği önerilerinin bu kadar geniş aralıktaki oranlarda belirtilmesi, hasta popülasyonuna, renal replasman tedavisi veya renal yetmezlik durumuna, doz modifikasyonu gerektirecek ilaç etkileşimlerine bağlı olabilir. Bu çalışmada da doz ayarına neden olan en önemli sorun, renal fonksiyon bozukluğuna bağlı (%55,1) doz ayarıdır.

Klinik eczacının İLİS'e yönelik ilacın kullanma talimatını değiştirme önerileri (G3.4) bu çalışmada %20,3 oranındadır. Lucca ve ark. %24,5; Bosma ve ark. %18,7; Martin ve ark. %18,6; Chapuis ve ark. %12; Hisham ve ark. %2,9; Al-Hajje ve ark. %2; Li ve ark. %0,6 şeklinde genel olarak bu çalışmadan daha düşük oranlar belirtmişlerdir (Al-Hajje ve ark., 2012; Lucca ve ark., 2012; Hisham ve ark., 2016; Bosma ve ark., 2018; Chapuis ve ark., 2019; Martins ve ark., 2019; Li ve ark., 2020). İlacın kullanma talimatına yönelik öneriler çoğunlukla doz intervali ve infüzyon uygulama hızına yönelik müdahalelerden oluşmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde ilaçların çoğunlukla infüzyon şeklinde kullanıldığı göz önünde bulundurulduğunda infüzyon hızı, ilaca bağlı reaksiyonların ve diğer advers etkilerin oluşmaması için önemli bir faktördür. Diğer öneriler ise, özellikle uzamış salımlı veya yarılanma ömrü 24 saatten uzun ilaçların günde birden fazla sıklıkta kullanılmasına yöneliktir. Bu durum hem

hemşirelere iş yükü getirmekte hem de çoğunlukla enteral yolla uygulanan ilaçların manipüle edilerek kullanılmasına yol açmaktadır. Ayrıca doğru dozaj formu seçilmeyen ilaçlarda toksik etki veya etkisizleştirmeye neden olmaktadır.

Klinik eczacının İLİS'e yönelik yeni bir ilaca başlama önerileri (G3.6) bu çalışmada %15,9 oranındadır. Al-Hajje ve ark. %31; Bosma ve ark. %24,7; Chapuis ve ark. %20; Jiang ve ark. %16,6; Garin ve ark. %12,4; Martin ve ark. %11,9; Lucca ve ark. %7,4; Li ve ark. %7,3; Hisham ve ark. %1,1; Kim ve ark. %1,3 gibi geniş aralıktaki oranlar belirtmişlerdir (Al-Hajje ve ark., 2012; Lucca ve ark., 2012; Jiang ve ark., 2014a; Kim ve ark., 2014; Hisham ve ark., 2016; Bosma ve ark., 2018; Chapuis ve ark., 2019; Martins ve ark., 2019; Li ve ark., 2020; Garin ve ark., 2021). Belirtilen çalışmalardaki oranlar genel olarak bu çalışmadaki orandan düşüktür. Özellikle ilaç seçimi konusunda yüksek oranda problemin olduğu bu çalışmada, uygun ilaç önerileri, yeni ilaç ekleme oranlarını arttırmıştır. Endikasyon varlığında ilacın olmayışı veya endikasyona uygun ilacın tedavide yer almaması sayılabilir gerekçeler arasındadır.

Formülasyon değişikliğine yönelik öneriler (G3.3) bu çalışmada %9,3 oranında belirtilmiştir. Lucca ve ark. %4,3; Kim ve ark. %3.9; Li ve ark. %1,3 oranlarıyla bu çalışmadan daha düşük oranlar belirtmiştir. (Lucca ve ark., 2012; Kim ve ark., 2014; Li ve ark., 2020). Yoğun bakım ünitesinde birçok ilacın intravenöz yol ile uygulanması yaygındır. Fakat uygun hastalarda oral veya enteral yol ile uygun formülasyonların kullanımı, hem ilaç maliyeti hem de hastaya intravenöz girişimlerin azaltılması açısından önemlidir. Uygun formülasyona sahip ilaçların reçete edilmesi, diğer uygunsuz formülasyonların hazırlanması ve uygulanmasına yönelik hataları da azaltmaya yardımcı olacaktır. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda kullanılabilecek uygun formülasyonların hastanede mevcut olmaması veya bu formülasyonlara erişimin güçlüğü, bu çalışmadaki oranların literatüre göre daha yüksek oranda olmasının nedeni olabilir.

Klinik eczacı önerilerinin kabul oranı literatürde olduğu gibi bu çalışmada da yüksek orandadır. Fakat önerilerin %50,4'ü kabul edilip tamamen uygulanmıştır. Kabul edilen önerilerin uygulanmama sebepleri arasında müdahalenin zamanında olmaması, girişim önerilmemesi veya girişimin uygun şekilde uygulanmaması sayılabilir. Girişim önerilmeyen İLİS'in çoğunluğunun (%70,45) ilaç-ilaç

etkileşimlerinden kaynaklandığı görülmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda potansiyel veya gerçekleşen ilaç-ilaç etkileşimi oranı çeşitli oranlardadır. Bu nedenle klinik olarak ilişkili bulunmayan etkileşimlerle sağlık ekibinin sürekli uyarılması uygun olarak görülmemektedir (Fitzmaurice ve ark., 2019). Bu çalışmada da klinik olarak anlamlı görülmeyen fakat klinik eczacı tarafından takip edilen etkileşimler hakkında sağlık ekibine uyarı yapılması yerine, klinikle ilişkili ve ciddi advers etkilerin potansiyel veya gerçek olduğu durumlarda sağlık ekibinin uyarılması tercih edilmiştir. Etkileşimden kaynaklanan sorunlar, bir ilacın değiştirilmesiyle sonuçlanmayıp daha çok ilaçların daha dikkatlice izlenmesini sağlamıştır. İlaç etkileşimlerinin bu sıklıkları, sağlık ekibinin ilaç farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri hakkındaki bilgi düzeyi ile ilişkili olabilir. Eczacıların hasta bakım vizitlerine katılımı ilaç-ilaç etkileşimlerini izlemede ve klinik karar vermede yararlı olabilir.

Bu çalışmada İLİS'e yönelik müdahaleler sonucu sorunların tamamen çözümlenme (Ç1.1) oranı %52,2'dir. Bu hususta Hisham ve ark. %85,9; Garin ve ark. %74,1 oranlarında İLİS'in tamamen çözümlendiğini belirtmiştir (Hisham ve ark., 2016; Garin ve ark., 2021). Bu çalışmada, sorunun çözümlenmesine olanağın veya gereğin olmadığı durumlar (Ç3.4) %34 gibi yüksek orandadır. Sorunlara yönelik önerilerin yüksek kabul oranına rağmen tamamen çözüme ulaşan İLİS oranı düşüktür. Bunun sebepleri arasında, kabul edilip uygulama hususunda aksaklıkların oluşu, zamanında müdahalede bulunamama, hastanın anlık durum değişiklikleri nedeniyle önerinin uygulanmasına gerek kalmaması sayılabilir.

Bu çalışmada müdahale öncesi ve sonrası İLİS sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Dönemler arası İLİS kıyaslandığında müdahale sonrası S3.2, N1.1, N9.1 ve N9.2'de istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görülmüştür. Abu-Oliem ve ark. tarafından yapılan çalışmada kontrol ve müdahale gruplarında tanımlanan İLİS sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Abu-Oliem ve ark., 2013). Küçükarslan ve ark. tarafından yapılan çalışmada YBÜ ilaç ücretleri ve YBÜ kalış süreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Kucukarslan ve ark., 2013). Bu çalışmada müdahale döneminde, müdahale öncesi dönemde sıklıkla gözlemlenen İLİS başta olmak üzere tüm İLİS'e yönelik danışmanlık ve önerilerde bulunulmuştur. İlaçla ilişkili sorun

sınıflandırma listesi incelendiğinde, çok geniş ölçüde sorun çeşidiyle karşılaşılmıştır. Tüm bu sorunlara kısa sürede kalıcı müdahalede bulunmak mümkün olmamıştır. Klinik eczacının YBÜ'de kaldığı süreçte N1.3, N1.6, N2.1, N3.1, N3.2, N9.1, N9.2, N9.3 kaynaklı İLİS oranlarında azalmalar olmuştur. Fakat belirtilen İLİS türleri dışında anlamlı azalmalar mümkün olmamıştır. Müdahale öncesi ve sonrası ekibin aynı olmaması, düzenli ve sürekli eğitimin olmaması, klinik eczacının önerileriyle daha önce karşılaşılan bir ortam olmaması nedenlerine bağlı olarak dönemler arası İLİS sayıları arasında anlamlı farklılıklar bulunamamıştır.

Çeşitli çalışmalarda İLİS'e neden olan ilaçların sıklıkları belirtilmiştir. Jiang ve ark. ilaç hatalarına neden olan ilaçları grup olarak en çok antimikrobiyaller (%35) ve kardiyovasküler sistem ilaçları (%15,5) olarak belirtmiştir (Jiang ve ark., 2014a). Bosma ve ark. sırasıyla, antitrombotikler (%9,6 ve %13,1), gastrointestinal sistem ilaçları (%18,7 ve %27,4) ve antimikrobiyalleri (%14,6 ve %18,2) belirtmiştir (Bosma ve ark., 2018). Chapuis ve ark. antiinfektifler (%45) ve sedatif ajanları (%14) İLİS'e dahil olan en sık ilaçlar olarak belirtmiştir (Chapuis ve ark., 2019). Al-Hajje ve ark. kardiyovasküler ilaçlar (%44), antikoagülanlar (%17) ve kortikosteroidleri (%14) İLİS'e en sık dahil olan ilaç grupları olarak sıralamıştır (Al-Hajje ve ark., 2012). Chiang ve ark. İLİS'in en sık antimikrobiyal ajanlardan (%81,3) kaynaklandığını belirtmiştir (Chiang ve ark., 2021). Lucca ve ark. ile Martin ve ark. da sırasıyla en sık olarak %25,6 ve %22,2 oranlarında antibiyotikleri belirtmiştir (Lucca ve ark., 2012; Martins ve ark., 2019). Bu çalışmada ise İLİS'e dahil olan etken maddeler en sık olarak sinir sistemi (%32,2) ve sistemik kullanılan antiinfektifler (%21,6) grubunda yer almıştır. Etken maddeler açısından Martin ve ark. en sık omeprazol, piperasilin+tazobaktam, insülin regüler, furosemid ve midazolam şeklinde sıralamıştır (Martins ve ark., 2019). Jiang ve ark. piperasilin-sulbaktam (%9,8), enteral beslenme ilaçları (%15,5), meropenem veya imipenem (%7,4) olarak belirtmiştir (Jiang ve ark., 2014a). Bu çalışmada ise en sık olarak tramadol (%8,5), pantoprazol (%6,4), vankomisin (%4,3), remifentanil (%3,8), potasyum tuzları (%3,8), deksmedetomidin (%3,7), ve meropenem (%3,3) şeklindedir.

Bu çalışmada en sık görülen İLİS nedeni, ilaç-ilaç etkileşimi idi. İlaç-ilaç etkileşimlerine neden olan ilaç grupları sıralandığında %53,9 oranında sinir sistemi

ilaçları en sık etkileşime giren ilaç grubu idi. Bu nedenle İLİS'e neden olan ilaçlar arasında da en sık sinir sistemi ilaçları görülmektedir. İlaçla ilişkili sorunlara ikinci en sık dahil olan grup antiinfektiflerdir. Antiinfektifler ile ilgili başlıca sorunlar, bu çalışmada da daha önce tartışıldığı üzere doz seçimine bağlı sorunlardan kaynaklanmaktadır. Antiinfektiflerin, özellikle renal replasman alan ve renal durum bozukluğu olan hastalardaki doz ayarına ilişkin problemler, bu grup ilaçları İLİS'e dahil olan en sık gruplar olarak ortaya çıkarmıştır. Literatürdeki diğer oranlara bakıldığında İLİS'e dahil olan en sık ilaç grupları arasında antimikrobiyal ajanlar görülmektedir. Yoğun bakım ünitesinde antibiyoitk yönetim programlarının kurulması, özellikle renal durum bozukluklarında antimikrobiyal doz ayarı ile ilgili farkındalığın ve bilgi düzeyinin artırılması bu problemleri azaltacaktır.

İlaçla ilişkili sorunlarla pozitif yönde ve orta-güçlü düzeyde korelasyonu olan birçok durum vardır. Bu çalışmada toplam yatış gün sayısı, taburculuktaki ilaç sayısı ve hastanın kullandığı antibiyotik sayısı ile İLİS sayısı arasında pozitif yönde ve anlamlı korelasyon bulunmaktadır. Hastanın mekanik ventilasyonda olması, antibiyotik kullanıyor olması, cerrahi olmayan nedenle yatışı, orogastrik tüple beslenmesi ve düşük GFR'ye sahip olması da İLİS sayısını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artıran faktörlerdir. Yaklaşık olarak İLİS sayısını, normal olmayan renal durum 9 kat, antibiyotik kullanımı 5 kat, mekanik ventilasyon desteği 3,5 kat, oral dışı beslenme durumu 2 kat arttırmaktadır. Jiang ve ark. renal yetmezliği olan hastaların, normal renal fonksiyona sahip hastalardan 2-3 kat daha fazla ilaç hatasına sahip olduğunu belirtmiştir (Jiang ve ark., 2014a). Martin ve ark. ise böbrek yetmezliği olan hastaların 8 kat daha fazla İLİS olasılığına sahip olduğunu belirtmiştir (Martins ve ark., 2019). Kane-Gill ve ark. ise böbrek hasarı olan hastalarda 16 kat daha fazla ilaç advers olayı olduğunu belirtmiştir (Kane-Gill ve ark., 2012). Garin ve ark. düzeltilmiş modelde yaptıkları risk analizinde böbrek fonksiyonu <30 mL/dk ile yüksek İLİS riskini ilişkilendirmiştir (Garin ve ark., 2021). Kim ve ark. ise İLİS'i anlamlı ölçüde artıran risk faktörleri arasında hastane yatış süresi ve renal disfonksiyon varlığını belirtmiştir (Kim ve ark., 2014). Yoğun bakım ünitelerinde İLİS'i artıran birçok faktör vardır. Literatürde de en sık görülen faktör, bu çalışmada da olduğu gibi renal fonksiyon bozukluğudur. Renal fonksiyon bozukluğu nedeniyle özellikle ilaç doz ayarlamalarında sorunlar sıklıkla ortaya çıkmaktadır (Chiang ve

ark., 2021). Renal atılım eksikliğine bağlı farmakokinetik değişiklikler ve birçok ilacın neden olduğu elektrolit dengesizliğinin alevlenmesi bu yatkınlığın olası nedenleridir (Kane-Gill ve ark., 2012). Artan hastane yatışı da farklı ve çoklu ilaç kullanımını, hastane yatışıyla ilgili olarak artan enfeksiyonla birlikte antibiyotik kullanımının artması sonucu İLİS sayısında anlamlı artışlar görülmektedir (Klopotowska ve ark., 2010; Johansen ve ark., 2016; Reinau ve ark., 2019). İlaç etken maddeleri açısından bakıldığında ilaç-ilaç etkileşimine giren etken maddelerin dışında en sık kullanılan grup olan antimikrobiyallerin de renal doz ayarı gerektirmesi, İLİS'i artıran diğer önemli bir sebeptir. Bu nedenle, uzun hastane yatışı, çoklu komorbidite, renal durum bozukluğu ve polifarmasisi olan hastalarda İLİS açısından değerlendirmelere önem verilmelidir. Diğer çalışmalara bakıldığında bu çalışmada İLİS ile ilişkili faktörler olan mekanik ventilasyon ve beslenme durumuna ilişkin veriler ile karşılaşılmamıştır.

İlaçla ilişkili sorunların en sık nedenlerinden olan doz ayarından kaynaklanan sorunların yarısından fazlasını (%55,1) renal doz ayarı hataları oluşturmaktadır. Bu çalışmada hastaların %41,1'i renal yetmezliğe sahip olup tüm hastaların %19,9'u renal replasman tedavisi almaktadır. D1, D2 ve D3 dönemlerinde renal doz ayarına bağlı İLİS oranları azalmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Müdahale döneminde bu oranlar, klinik eczacının danışmanlığında daha da azalmıştır. Jiang ve ark. tarafından yapılan çalışmada YBÜ'ye başvuran hastaların %26,2'si renal yetmezliğe sahip olduğunu ve tüm hastaların %17'sinin renal replasman tedavisi aldığını belirtilmiştir (Jiang ve ark., 2014a). Hisham ve ark. %5,2 oranında renal doz ayarı kaynaklı İLİS belirtmiştir (Hisham ve ark., 2016). Jiang ve ark. tarafından yapılan çalışmada sürekli renal replasman tedavisi alan YBÜ hastaları için eczacı tarafından yapılan 233 doz ayarı önerisinin, %91 oranında hekimler tarafından kabul edildiği belirtilmiştir. Böylece daha düşük advers ilaç olay oranları ve YBÜ maliyet tasarrufu sağlanmıştır (Jiang ve ark., 2014b). Zaidi ve ark. tarafından yapılan çalışmada müdahalelerin %16'sının renal doz ayarlamasıyla ilgili olduğu belirtilmiştir (Zaidi ve ark., 2003). Renal yetmezlik ve replasman tedavilerinin yüksek oranda olduğu YBÜ'de klinik eczacının farmakokinetik ve renal doz ayarı gerektiren ilaçlar hakkında sağlık ekibine danışmanlığı bu nedene bağlı İLİS'i azaltmaktadır. Renal durumun sıklıkla izlemi ve buna göre doz önerileri klinik

eczacının sisteme dahil olması ile belli bir düzende gerçekleşmektedir. Diğer çalışmalar da göz önünde bulundurulduğunda renal yetmezliği olan hastalarda özellikle doz ayarı ve ilaç seçiminde İLİS açısından dikkatli olunmalıdır.

Bu çalışmada en sık görülen İLİS nedeni PİİE'dir. Hastaları %67,1'inde toplam 337 farklı çift PİİE tespit edilmiştir. Bu çalışmada sadece kontrendike ve major düzey etkileşimler incelenmiştir. Kontrendike etkileşimler 12 adet (%3,5) olarak tespit edilmiştir ve en sık görülen kontrendike etkileşimler (sıklıklarıyla) tramadol-linezolid (3) ve deksameteazon-desmopressin (2) çiftleridir. En sık görülen major etkileşim çiftleri (sıklıklarıyla) tramadol-remifentanil (18) ve tramadol-deksmedetomidin (15) şeklindedir. En sık etkileşime giren etken maddeler tramadol (%15,9), remifentanil (%7,7) ve deksmedetomidin (%4,3) iken; en sık etkileşime giren gruplar sinir sistemi (%53,9), kardiyovasküler sistem (%14,3) ve sistemik kullanılan antiinfektifler (%12,1) şeklindedir. Bu oranlar Ismail ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre yüksektir (Ismail ve ark., 2016). Etkileşimlerin kanıt düzeyi bu çalışmada çoğunlukla (%83,8) zayıf düzeydedir. İlaç etkileşimlerinin tespitinde birçok çalışmada Micromedex ve/veya Lexicomp veri tabanlarını kullanılmıştır (Smithburger ve ark., 2012; Abideen ve ark., 2015). Bu çalışmada da Micromedex veri tabanı ağırlıklı olmak üzere, Lexicomp veri tabanını kullanan UptoDate kaynağı da kullanılmıştır. Zheng ve ark., ilaç-ilaç etkileşimine dair sistematik derleme ve meta-analizde inceledikleri 9 çalışma neticesinde YBÜ hastalarının %67'sinin en az bir PİİE deneyimlediklerini belirtmişlerdir (Zheng ve ark., 2018). Bir başka çalışmada YBÜ'de yatan 102 hastanın %72,5'inde PİİE tespit edilmiştir (Lima ve Cassiani, 2009). Abideen ve ark. ise PİİE oranını %90 gibi yüksek bir oranda belirtmiştir (Abideen ve ark., 2015).

Biradar ve ark. en sık gözlenen ilaç etkileşiminin teofilin-levofloksasin arasında olduğunu belirtmiştir (Biradar ve ark., 2017). Lima ve Cassiani ise PİİE'ye neden olan ilaçların %40'nı sinir sistemi ilaçlarının oluşturduğunu ve en sık midazolam ve fentanil etken maddelerinin PİİE'de yer aldığını belirtmiştir. Bu çalışmada belirtilen midazolam-fentanil etkileşimine benzer olarak, tramadol-remifentanil aditif etki oluşturarak SSS, solunum depresyonu ve serotonin sendromu riskini arttırır (Lima ve Cassiani, 2009). Medikal YBÜ'de gerçekleştirilen bir çalışmada kortikosteroidler, antikonvülsanlar, merkezi sinir sistemi depresanları, sempatomimetikler ve

florokinolon grubu antibiyotikler en çok etkileşime giren ana ilaç sınıfları olarak belirtilmiştir. En sık etkileşime giren etken maddeler ise fenitoin, hidrokortizon ve klaritromisin olarak sıralanmıştır (Abideen ve ark., 2015). Gupta ve ark.'nın yaptığı çalışmada, kortikosteroidler, aspirin, beta blokerler ve diüretikler yaygın şekilde PİİE'de yer almıştır. En yaygın major etkileşim çiftleri, aspirin+beta bloker, kortikosteroid+metronidazol ve klopidogrel+pantoprazol olarak belirtilmiştir (Gupta ve ark., 2016). Smithburger ve ark. ise PİİE'ye en sık dahil olan ilaçları, antihipertansif ilaçlar (106/457) ve antikoagülanlar/antiplatelet ajanlar (80/457) olarak belirtmiştir (Smithburger ve ark., 2012). Ismail ve ark. %4,3 oranında kontrendike etkileşim bildirmiştir. En sık gözlenen kontrendike etkileşim kalsiyum+seftriakson, en sık major etkileşim klopidogrel+omeprazol çiftidir (Ismail ve ark., 2016). Uijtendaal ve ark. ise en sık görülen PİİE çiftlerini selektif beta blokerler+insülin, midazolam/alprazolam + CYP3A4 inhibitörleri ve QT uzatan ilaç+QT uzatan ilaç şeklinde sıralamıştır. Yoğun bakıma özgü ilaçlar arasındaki etkileşimleri de propofol+midazolam ve midazolam+sempatomimetikler olarak sıralamıştır (Uijtendaal ve ark., 2014). Askari ve ark. da en sık etkileşime giren ilaçlar olarak antitrombotik ve antibakteriyel ilaç gruplarını belirtmiştir (Askari ve ark., 2013).

Literatür tarandığında gerek PİİE'ye dahil olan ilaç grupları, gerekse etken maddeler açısından bu çalışma ile benzerlik bulunamamıştır. Daha önceki senelerde yapılan çalışmalarda belirtilen ilaçlar, gelişen rehberler ve yeni çalışmalar neticesinde doğal olarak bu dönemdeki ilaçlardan farklılık göstermektedir. Çalışmaların farklı dönemlerde, farklı bölgelerde yapılması, kullanılan ilaçlar ve olası sonuçları açısından farklılıklar ortaya çıkarmıştır. Bu çalışma dizaynı sadece ilaç etkileşimine odaklanmadığından sadece major ve kontrendike etkileşimler incelenmiştir. Bu nedenle diğer çalışmalardaki farklı düzey PİİE sıklıkları ile kıyaslanamamıştır. Yoğun bakımda PİİE hakkında yapılan çalışmalar incelendiğinde ortak özellikleri olarak, ilaç etkileşimlerinin büyük çoğunluğunun potansiyel etkileşimi yansıttığı, ilacı durdurma veya ara verme şeklinde müdahale gerektirmeyen, yine büyük çoğunlukla izlem gerektiren düzeyde olmalarıdır. Farklı etkileşim veri tabanları kullanılsa da etkileşimlerin çoğunluğunun orta düzeyde, kanıt seviyesinin de zayıf olduğu görülmüştür. Yoğun bakım hastaları, tanım gereği yoğun bir şekilde

izlendiğinden, bir PİİE uyarısı olmadan bile normal değerlerden sapmalar hızla fark edilebilirdir (Uijtendaal ve ark., 2014). Bu çalışmada da ilaç etkileşimlerinden kaynaklanan İLİS'in büyük bir kısmı izlenmiştir ve klinik olarak ilişkili olmayan etkileşimler hakkında uyarı yapılmamıştır. Rivkin ve ark., ilaç etkileşimi izleme prosedürünü yerleştirerek medikal YBÜ'de ilaç etkileşim oranlarında ve yatış süresinde anlamlı olarak azalma sağlamıştır (Rivki ve Yin, 2011). Fakat bu çalışmada ilaç etkileşimlerine bağlı sorunlarda müdahale döneminde azalma olsa da müdahale sonrası dönemde ciddi artış gözlenmiştir. Bu da klinik eczacının hasta vizitlerine katılmadığı durumda ilaç etkileşimlerinin tespiti ve yönetiminde yetersizliğin olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada, YBÜ'de sıklıkla kullanılan SUP ajanları, endikasyon ve uygulama yolu uygunluğu bakımından ayrıntılı olarak incelenmiştir. ASHP kılavuzları, SUP için YBÜ hastalarında koruyucu tedavinin başlatılması için bir çerçeve görevi görür ve YBÜ dışı hastalarda SUP tedavisini rutin olarak önermez (Armstrong ve ark., 1999; Arthur Grube ve May, 2007). Gastrointestinal kanamadan koruma açısından PPİ, diğer ajanlardan daha etkili ajan olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Barletta ve ark., 2014; Alhazzani ve ark., 2018). Barletta ve ark. tarafından yapılan çalışmada da en sık kullanılan SUP ajanı bu çalışmaya benzer oranda PPİ grubu ve pantoprazoldür. Profilaksi endikasyonu (%78) ve uygulama yolu uygunluğu (%64) bu çalışmadan daha yüksek orandadır (Barletta ve ark., 2014). Çeşitli çalışmalar, genel yoğun bakım hastalarında %70'e yaklaşan uygunsuz SUP oranlarını bulmuştur (Parente ve ark., 2003; Pham ve ark., 2006; Thomas ve ark., 2010). Sadece IV omeprazol kullanımının incelendiği bir başka çalışmada, hastaların %23.4'ünde uygun şekilde reçete edildiği bulunmuştur. Üst gastrointestinal kanama riski yüksek ve oral ilaç kullanamayan hastalarda IV omeprazolün SUP için kullanım oranı Bischoff ve ark. tarafından %18,7 olarak belirtilmiştir (Bischoff ve ark., 2021). Buckley ve ark. ise uygunsuz endikasyonda SUP kullanım oranını müdahale öncesi dönemde %14,4 gibi çok düşük oranda belirtmiştir (Buckley ve ark., 2015). Hoover ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastaların %71'i uygun bir endikasyonu karşılamadan IV PPİ kullanmıştır. Medikal YBÜ'de %66.7 oranında uygun şekilde reçete edilmiştir. Vakaların %52'sinde (%95 GA, %43-62) uygun bir endikasyon olmadan ve bu vakaların %46'sında oral alabilen hastalar olmasına rağmen IV PPİ

kullanılmıştır (Hoover ve ark., 2009). Diğer bir çalışmada ise SUP endikasyon uyumu %56 oranında belirtilmiştir (Leape ve ark., 1999).

Son çalışmalara göre intravenöz PPİ preparatlarının, neoplastik durumlarla ilişkili gastrik hipersekresyon ve Zollinger-Ellison hastalığında ağızdan ilaç alamayan; şiddetli varis dışı üst gastrointestinal kanama vakaları, tekrarlayan sürekli kanama riski olan gastrointestinal kanama ve YBÜ'de enteral beslenmeye erişimi olmayan veya oral yolla alımı olmayan yüksek riskli hastalarda kullanımı uygun kabul edilmektedir (Alsultan ve ark., 2010). İntavenöz PPİ'nin uygunsuz kullanımı, özellikle üst gastrointestinal kanama şüphesi yüksek olmayan olgularda olmak üzere çeşitli çalışmalarda gözlemlenmiştir (Alsultan ve ark., 2010; Craig ve ark., 2010; Perwaiz, 2010).

Bu çalışmada belirtilen endikasyon uygunluğuna ve uygulama yolu uygunsuzluğuna benzer oranlar diğer çalışmalarda da belirtilmiştir. Çalışmaların farklı kriterlere göre uygunluk belirtmesi, farklı oranlara neden olabilmektedir. Fakat YBÜ'de gereksiz IV yolun tercih edildiği, çalışmaların çoğunda belirtilmiştir. Yatan hastalarda SUP kriterleri karşılanmadan ajanların kullanımı, bu çalışmada uygunsuz SUP ajanı kullanımını artıran en önemli faktördür. Müdahale sonrası dönemde, müdahale öncesi döneme göre SUP endikasyon uyumu azalmıştır. Gerekli SUP kriterlerinin YBÜ'de yerleştirilmemiş olması ve alışkanlıkların değişmemesi buna neden olabilir. Bir çalışmada, cep kartlarının, seminerlerin ve akademik bilgilerin dağıtılmasıyla uygulama kılavuzunun tanıtılması sonrası, SUP uygunluk oranı %75,8'den %91,1'e yükselmiş ve ilaç maliyetleri düşmüştür (Pitimana-aree ve ark., 1998). Uygunsuz SUP kullanım oranlarını azaltmak üzere klinik eczacı yönetiminde öncesi-sonrası şeklinde tasarlanan bir çalışmada, YBÜ'de uygunsuz SUP %58,3 oranında ve uygunsuz SUP kullanımı ortalama 1,3 gün azalmıştır (Buckley ve ark., 2015). Fakat bu çalışmada SUP açısından anlamlı etki sağlanamamıştır. Klinik eczacının müdahale döneminde IV-oral geçiş önerileriyle oral lansoprazol kullanımı uygun hastalarda sağlanmıştır; fakat yeterli düzeye ulaşılamamıştır.

Advers ilaç olayları, genel kamu hastanelerine kıyasla eğitim hastanelerinde daha yaygındır ve yoğun bakım ünitelerinde daha sık meydana gelmektedir (Brennan ve ark., 1991; Bates ve ark., 1995). 4139 çalışmanın meta-analizi, hastanede yatan hastalar arasında advers ilaç reaksiyonu insidansının %17 olduğunu göstermektedir

(Miguel ve ark., 2012). Kritik durumdaki hastalar, tıbbi karmaşıklık, çok sayıda yüksek riskli ilaç, karmaşık ve sıklıkla yüksek ilaç dozları ve ilaç rejimleri ve YBÜ ortamının dikkat dağıtıcılarıyla ilgili hata olasılığı nedeniyle özellikle yüksek risk altındadır (Kane-Gill ve ark., 2010).

Bu çalışmada, hastalarda meydana gelen advers olay ve durumlar, tüm klinik durumlar dışlandıktan sonra ilaçla ilişkilendirdiği takdirde klinik eczacının danışmanlığı ve önerileriyle değerlendirilmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde advers ilaç olayları renal, hepatik, gastrointestinal ve hematolojik gibi birçok sistemi etkilemektedir (Brent ve ark., 2017). Bu çalışmada tespit edilen advers ilaç olayları başta elektrolit dengesizliği olmak üzere, renal, hepatik, hematolojik ve dermatolojik sistemleri etkilemiştir. Literatürde bu husus, ilaç yan etkilerinden ziyade, advers ilaç olayları başlığı altında incelenmiş, bu hususta farklı tanımlamalar, tespit etme metotları ve görülme sıklıkları belirtilmiştir (Wilmer ve ark., 2010). Bu nedenle bu çalışmada tespit edilen sıklıkların, diğer çalışmalarla birebir karşılaştırılması uygun olmamaktadır. Dikkat edilmesi gereken bir diğer konu, yetersiz bildirim ve yanlış teşhis nedeniyle, advers ilaç reaksiyonlarının insidansının çok daha yüksek olabileceğidir. Klinik eczacının ilaçla ilişkili advers olayları tanımlamadaki önerileriyle bu hususta farkındalık oluşturulmuştur. Dönemler arası çok anlamlı olmasa da ilaç yan etkileri oranlarında azalma görülmüştür. Medikal bir yoğun bakım ünitesinde hasta bakım ekibinin tam üyesi olarak nöbetlerde bir eczacının bulunması, reçeteleme hatalarının neden olduğu advers ilaç olaylarında önemli ölçüde daha düşük oranlar ile ilişkilendirilmiş ve neredeyse tüm değişiklik önerileri doktorlar tarafından kolayca kabul edilmiştir (Leape ve ark., 1999; Klopotowska ve ark., 2010). Bu çalışmada ilaç yan etkilerinin tespitinde, yan etkilere neden olan ilaçların durdurulması ve alternatif tedavilerin önerilmesinde, doz değişikliği ve yan etkinin yönetiminde danışmanlık yapılmış ve önerilerde bulunulmuştur. Fakat yan etki sıklığını anlamlı olarak azaltmada yeterli düzey sağlanamamıştır.

İlaçla ilişkili sorunların önlenmesi, tespiti ve çözülmesi, klinik eczacılık hizmetlerinin başlıca alanlarındandır. Önemli sayıda klinik eczacılık hizmetinin hastane içi ilaç güvenliğini ve hasta sonuçlarını iyileştirdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Reçete incelemesi ve eczacı müdahaleleri, klinik eczacılık faaliyetlerinin temel bir parçasıdır. Bu faaliyetlerin ekonomik etkisinin kanıtlanması

da gerekli görülmektedir. Bu çalışmada, klinik eczacının müdahale döneminde kabul edilen ve tamamen uygulanan önerilerinin maliyet tasarruf analizi yapılmıştır. Buna göre tasarruf analizini oluşturan müdahaleler en çok ilacı durdurma ya da ara verme (%53,4) ve doz değişikliğine (%26,1) yönelik önerilerden oluşmuştur. Literatürde, klinik eczacının maliyet açısından katkısını ifade etmenin bir yolu da yapılan müdahalelerin klinik eczacının maaşı referans alınarak kıyaslamasıdır. Buna göre bu çalışmada, bir ayda tasarruf edilen miktar, ortalama olarak klinik eczacının maaşına denk olarak bulunmuştur.

Fransa'da bulunan bir eğitim hastanesinde gerçekleştirilen 6 aylık klinik eczacı müdahalelerinin ve reçete incelemesinin maliyete olan etkisi incelenmiştir. Eczacı müdahalelerinin reçete optimizasyonunu sağladığı ve hastanede kalış günlerini önemli ölçüde önlediği belirtilmiştir. Böylece sağlık bakım maliyet tasarrufu sağlamıştır. Eczacı müdahaleleri çoğunlukla (%38) doz hataları (düşük doz, yüksek doz, renal doz ayarının yapılmaması, reçete edilen doz ünitesinde hata) üzerine olmuştur (Jourdan ve ark., 2018). Lucca ve ark. tarafından yapılan çalışmada, bu çalışmaya benzer olarak en çok tasarruf edilen müdahale türleri, ilacın kesilmesi (%31,9), uygulama sıklığının değiştirilmesi (%21,3) ve ilaç dozu değişikliği (%19,1) şeklindedir (Lucca ve ark., 2012). Zaidi ve ark. da en çok maliyet tasarrufu sağlayan öneri türlerini, ilaç durdurma (%39) ve doz değişikliği (%30) şeklinde belirtmiştir (Zaidi ve ark., 2003). Bosma ve ark. da ilacı durdurma ve doz azaltmaya yönelik önerilerin maliyet tasarrufu sağladığını belirtmiştir (Bosma ve ark., 2018).

Literatürde belirtilen maliyet tasarrufları, çoğunlukla klinik eczacının doz değişikliği ve ilacı durdurma önerilerine dayanmaktadır. Çalışmaların yapıldığı tarih, ilaç maliyetleri, hasta grupları ve hastane türleri gibi çeşitli açılardan farklılıklar, tasarruf edilen maliyet miktarlarında farklılık gösterdiğinden doğrudan kıyaslamalar yapılamamıştır. Fakat çalışmaların çoğu, YBÜ ekibine dahil olan klinik eczacının müdahaleleri ve hizmetleri neticesinde maliyet tasarrufuna farklı açılardan fayda sağladığını vurgulamaktadır (Zaidi ve ark., 2003; Lucca ve ark., 2012; Jourdan ve ark., 2018). Bu çalışmada, İLİS'e yönelik önerilerin kabul oranının yüksek olmasına rağmen önerilerin tamamen uygulanma oranları yeterli değildir. Önerilerin tamamen uygulanması durumunda maliyet tasarrufu daha da artabilir.

Ülkemizde yoğun bakım ünitesinde ilaçla ilişkili sorunları müdahale öncesi ve

sonrası karşılaştıran bir çalışma olması açısından bu çalışma önemlidir. Yoğun bakım ünitesinde İLİS'i sınıflandıran, İLİS'e yönelik çözüm önerileri sunan, klinik eczacı müdahalelerinin maliyet tasarrufu analizini yapan ve diğer konuları analiz eden kapsamlı bir bakış açısı olması bu çalışmanın güçlü yanlarındandır. Çalışmanın pandemi sürecinde yapılmış olması, tek bir merkezde ve nispeten az sayıda hastada yapılmış olması çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarıdır. İlaçla ilişkili sorunları sınıflandırmada kullanılan PCNE sınıflandırma sistemi, birçok açıdan avantajlı ve üstün yanları kabul edilebilir olmasına rağmen, bu çalışmada tespit edilen İLİS'i tamamen yansıtacak düzeyde değildir. Çalışmanın diğer bir kısıtlılığı da çalışmanın yapıldığı ünitenin, daha önce klinik eczacı müdahalesine aşina olmayan bir YBÜ olmasıdır. Çalışmanın dizaynındaki kısıtlılıklar ise yatan hastalarda ilaç uzlaşısının yapılamamasıdır. İlaçla ilişkili birçok sorunun saptandığı ve çözüldüğü yatış ve taburculuk sırasındaki ilaç uzlaşısının yapılmasıyla bu tür çalışmalar daha da önem kazanacaktır. Tüm İLİS türlerini ve nedenlerini kapsamak için gerekli değişiklikler yapılarak geliştirilecek İLİS sınıflandırma sistemi bu tür çalışmalara daha da yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak, klinik eczacının YBÜ'deki kanıta dayalı hizmetlerinin etkisinin incelendiği bu çalışmada, YBÜ ekibine klinik eczacının dahil edilmesiyle İLİS'in tespit edilmesi, çözülmesi ve önlenmesine yönelik klinikle ilişkili önerilerde bulunulmuştur. İlaçla ilişkili sorun insidansı yüksek oranda tespit edilmiştir. İlaçla ilişkili sorunların çoğunlukla ilaç ve doz seçiminden kaynaklandığı, İLİS'i önemli oranda artıran risk faktörlerinin başlıca, renal bozukluk ve antibiyotik kullanımı olduğu görülmüştür. İlaçla ilişkili sorunlara neden olan ilaç etken maddeleri ve ilaç grupları belirtilerek, bu ilaç grupları ile ilgili sorunlara dikkat çekilmiştir. Sıklıkla görülen İLİS türlerine yönelik sağlık ekibine eğitim ve danışmanlık hizmetlerinde bulunulmuştur. Sağlık ekibi tarafından klinik eczacının önerileri yüksek oranda kabul edilmiştir. Dönemler arası İLİS sayısında genel olarak anlamlı azalmalar sağlanamasa da oransal azalmalar sağlanabilmiştir. Klinik eczacı müdahalesinin olduğu dönemde kabul edilen ve tamamen uygulanan önerilerin maliyet analizine dayanarak, yoğun bakım ünitesinde klinik eczacının sağlık ekibiyle birlikte rutin hasta vizitlerine katılımının ilaçla ilişkili maliyetlerin azalmasında önemli bir katkı sağlayacağı öngörülmüştür.

8. KAYNAKLAR

Abideen S, Vivekanandan K, Mishra P. Assessment of prevalence of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital in india. Asian J Pharm Clin Res. 2015;8:125-30

Abu-Oliem AS, Al-Sharayri MG, AlJabra RJ, Hakuz NM. A Clinical Trial to Investigate the Role of Clinical Pharmacist in Resolving / Preventing Drug Related Problems in ICU Patients who Receive Anti-Infective Therapy. Jordan J Pharm Sci. 2013;108:1-14

AbuRuz SM, Bulatova NR, Yousef AM. Validation of a comprehensive classification tool for treatment-related problems. Pharm World Sci. 2006;28:222-32

ACCP. The definition of clinical pharmacy. Pharmacotherapy. 2008;28:816-7

Adepu R, Adusumilli. Drug-Related Problems-an Over View of Various Classification Systems. Asian J Pharm Clin Res. 2014;7:7-10

Al-Hajje AH, Atoui F, Awada S, Rachidi S, Zein S, Salameh P. Drug-related problems identified by clinical pharmacist's students and pharmacist's interventions. Ann Pharm Fr. 2012;70:169-76

Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, Heels-Ansdell D, Brignardello-Petersen R, Alquraini M, et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. Intensive Care Med. 2018;44;1-11

Alsultan M, Mayet A, Malhani A, Alshaikh M. Pattern of intravenous proton pump inhibitors use in ICU and Non-ICU setting: A prospective observational study. Saudi J Gastroenterol. 2010;16:275-9

Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 2003;107:9-16

Armstrong TA, Coursin DB, Devlin J, Duke JS, Fish D, Gonzalez ER, et al. ASHP

therapeutic guidelines on stress ulcer prophylaxis. Am J Heal Pharm. 1999;56:347-79

Arthur Grube RR, May DB. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. Am J Heal Pharm. 2007;64:1396-400

Askari M, Eslami S, Louws M, Wierenga PC, Dongelmans DA, Kuiper RA, et al. Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22:430-7

Barletta JF, Kanji S, MacLaren R, Lat I, Erstad BL, Bartlett B, et al. Pharmacoepidemiology of stress ulcer prophylaxis in the United States and Canada. J Crit Care. 2014;29:955-60

Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events: Implications for Prevention. JAMA J Am Med Assoc. 1995;274:29-34

Van Den Bemt PMLA, Egberts TCG, De Jong-Van Den Berg LTW, Brouwers JRBJ. Drug-related problems in hospitalised patients. Drug Saf. 2000;22:321-33

Biradar SM, Indu P, G MR, V KN, Ambali AP, Naikwadi A, et al. Impact of drug-related problems and clinical pharmacist interventions on therapeutic outcomes of the patients admitted to a tertiary care hospital. Int J Med Sci Public Heal. 2017;6:867-72

Bischoff LM, Faraco LSM, Machado LV, Bialecki AVS, De Almeidai GM, Beckers SCC. Inappropriate usage of intravenous proton pump inhibitors and associated factors in a high complexity hospital in brazil. Arq Gastroenterol. 2021;58:32-8

Borthwick M. The role of the pharmacist in the intensive care unit. J Intensive Care Soc. 2019;20:161-4

Bosma BE, van den Bemt PMLA, Melief PHGJ, van Bommel J, Tan SS, Hunfeld NGM. Pharmacist interventions during patient rounds in two intensive care units: Clinical and financial impact. Neth J Med. 2018;76:115-24

Brennan TA, Hiatt HH, Leape LL, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: Results of the harvard medical practice study I. N Engl J Med. 1991;324:370-6

Brent J, Burkhart K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R, et al. Critical care toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient. 2nd ed. Springer. 2017, p:3058

Buckley MS, Park AS, Anderson CS, Barletta JF, Bikin DS, Gerkin RD, et al. Impact of a Clinical Pharmacist Stress Ulcer Prophylaxis Management Program on Inappropriate Use in Hospitalized Patients. Am J Med. 2015;128:905-13

Ceylan E, İtil O, Arı G, Ellidokuz H, Uçan ES, Akkoçlu A. İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenmiş Hastalarda Mortalite ve Morbiditeyi Etkileyen Faktörler. 2001;2:6-12

Chapuis C, Albaladejo P, Billon L, Catoire C, Chanoine S, Allenet B, et al. Integrating a pharmacist into an anaesthesiology and critical care department: Is this worthwhile? Int J Clin Pharm. 2019;41:1491-8

Chiang LH, Huang YL, Tsai TC. Clinical pharmacy interventions in intensive care unit patients. J Clin Pharm Ther. 2021;46:128-33

Claus BOM, Robays H, Decruyenaere J, Annemans L. Expected net benefit of clinical pharmacy in intensive care medicine: A randomized interventional comparative trial with matched before-and-after groups. J Eval Clin Pract. 2014;20:1172-9

Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al. Risk Factors for Gastrointestinal Bleeding in Critically Ill Patients. N Engl J Med. 1994;330:377-81

Craig DGN, Thimappa R, Anand V, Sebastian S. Inappropriate utilization of intravenous proton pump inhibitors in hospital practice-a prospective study of the extent of the problem and predictive factors. Qjm. 2010;103:327-35

Fitzmaurice MG, Wong A, Akerberg H, Avramovska S, Smithburger PL, Buckley MS, et al. Evaluation of Potential Drug–Drug Interactions in Adults in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drug Saf. 2019;42:1035-44

Garin N, Sole N, Lucas B, Matas L, Moras D, Rodrigo-Troyano A, et al. Drug related problems in clinical practice: a cross-sectional study on their prevalence, risk factors and associated pharmaceutical interventions. Sci Rep. 2021;11:1-11

Gozel MG, Hekimoglu CH, Gozel EY, Batir E, McLaws ML, Mese EA. National Infection Control Program in Turkey: The healthcare associated infection rate experiences over 10 years. Am J Infect Control. 2021;49:885-92

Gupta M, Chincholkar A, Wagh R, Maheshwari N, Siddiqui W. A study of potential drug-drug interactions among critically ill patients at a tertiary care hospital. Int J Basic Clin Pharmacol. 2016:1281-5

Hadaway LC. Preventing catheter-related bloodstream infections. Lpn. 2006;2:51-5

Hasan SS, Lim KN, Anwar M, Sathvik BS, Ahmadi K, Yuan AWL, et al. Impact of pharmacists' intervention on identification and management of drug-drug interactions in an intensive care setting. Singapore Med J. 2012;53:526-31

Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28:370-2

Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm. 1990;47:533-43

Hisham M, Sivakumar MN, Veerasekar G. Impact of clinical pharmacist in an Indian Intensive Care Unit. Indian J Crit Care Med. 2016;20:78-83

Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-aassociated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2010;50:625-63

Hoover JG, Schumaker AL, Franklin KJ. Use of intravenous proton-pump inhibitors in a teaching hospital practice. Dig Dis Sci. 2009;54:1947-52

Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control. 2008;36:309-32

Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med. 2015;41:1411-23

Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. 2018;14:607-25

Howle LM, Kirkpatrick CMJ, Trethewy CE. Clinical pharmacy in a regional Australian intensive care unit. J Pharm Pract Res. 2018;48:36-43

Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: A meta-analysis of 10 randomized controlled trials. Crit Care. 2010;14:1-10

Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides SV., Reitsma PH, et al. Pulmonary embolism. Nat Rev Dis Prim. 2018;4:18028

Ismail M, Khan F, Noor S, Haider I, Haq I ul, Ali Z, et al. Potential drug–drug interactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital in Pakistan. Int J Clin Pharm. 2016;38:1052-6

Jiang SP, Chen J, Zhang XG, Lu XY, Zhao QW. Implementation of pharmacists' interventions and assessment of medication errors in an intensive care unit of a Chinese tertiary hospital. Ther Clin Risk Manag. 2014a;10:861-6

Jiang SP, Zhu ZY, Wu XL, Lu XY, Zhang XG, Wu BH. Effectiveness of pharmacist dosing adjustment for critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: A comparative study. Ther Clin Risk Manag. 2014b;10:405-12

Johansen ET, Haustreis SM, Mowinckel AS, Ytrebø LM. Effects of implementing a clinical pharmacist service in a mixed Norwegian ICU. Eur J Hosp Pharm . 2016;23:197-202

Jourdan JP, Muzard A, Goyer I, Ollivier Y, Oulkhouir Y, Henri P, et al. Impact of pharmacist interventions on clinical outcome and cost avoidance in a university teaching hospital. Int J Clin Pharm. 2018;40:1474-81

Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: A systematic review. Arch Intern Med. 2006;166:955-64

Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016;63:e61-111

Kane-Gill SL, Jacobi J, Rothschild JM. Adverse drug events in intensive care units: Risk factors, impact, and the role of team care. Crit Care Med. 2010;38:83-89

Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, Rothschild JM. Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients*. Crit Care Med. 2012;40:823-8

Kaufmann CP, Stämpfli D, Hersberger KE, Lampert ML. Determination of risk factors for drug-related problems: A multidisciplinary triangulation process. BMJ Open. 2015;5:1-7

Kaymak C, Sencan I, Izdes S, Sari A, Yagmurdur H, Karadas D, et al. Mortality of adult intensive care units in Turkey using the APACHE II and SOFA systems (outcome assessment in Turkish intensive care units). Arch Med Sci. 2018;14:510-5

Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2016;149:315-52

Kim JM, Park SJ, Sohn YM, Lee YM, Yang CS, Gwak HS, et al. Development of clinical pharmacy services for intensive care units in Korea. Springerplus. 2014;3:1-7

Klopotowska JE, Kuiper R, van Kan HJ, de Pont AC, Dijkgraaf MG, Lie-A-Huen L, et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: An intervention study. Crit Care. 2010;14:1-11

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola V, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Respir J. 2020;41:543-603

Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, et al. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. Intensive Care Med. 2015;41:833-45

Kucukarslan SN, Corpus K, Mehta N, Mlynarek M, Peters M, Stagner L, et al. Evaluation of a dedicated pharmacist staffing model in the medical intensive care unit. Hosp Pharm. 2013;48:922-30

Lamontagne F, McIntyre L, Dodek P, Heels-Ansdell D, Meade M, Pemberton J, et al. Nonleg venous thrombosis in critically Ill adults a nested prospective cohort study. JAMA Intern Med. 2014;174:689-96

Lat I, Paciullo C, Daley MJ, Maclaren R, Bolesta S, McCann J, et al. Position Paper on Critical Care Pharmacy Services: 2020 Update. Crit Care Med. 2020:813-34

Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. Systems Analysis of Adverse Drug Events. JAMA J Am Med Assoc. 1995;274:35-43

Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. J Am Med Assoc. 1999;282:267-70

Li XX, Zheng SQ, Gu JH, Huang T, Liu F, Ge QG, et al. Drug-Related Problems Identified During Pharmacy Intervention and Consultation: Implementation of an Intensive Care Unit Pharmaceutical Care Model. Front Pharmacol. 2020;11:1-13

Lima REF, Cassiani SH de B. Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes de una unidad de terapia intensiva de un hospital universitario. Rev Lat Am Enfermagem. 2009;17:222-7

Lucca JM, Ramesh M, Narahari GM, Minaz N. Impact of clinical pharmacist interventions on the cost of drug therapy in intensive care units of a tertiary care teaching hospital. J Pharmacol Pharmacother. 2012;3:242-7

Luisetto M, Mashori GR. Intensive Care Units: The Clinical Pharmacist Role to Improve Clinical Outcomes and Reducing Mortality Rate an Undeniable Function. Mod Approaches Drug Des. 2017;1:49-56

MacTavish P, Quasim T, Shaw M, Devine H, Daniel M, Kinsella J, et al. Impact of a pharmacist intervention at an intensive care rehabilitation clinic. BMJ Open Qual. 2019;8:e000580

Martins RR, Silva LT, Lopes FM. Impact of medication therapy management on pharmacotherapy safety in an intensive care unit. Int J Clin Pharm. 2019;41:179-88

Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2009;49:1-45

Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21:1139-54

van Mil JWF, Westerlund LOT, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. Ann Pharmacother. 2004;38:859-67

Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, et al. Venous thromboembolism in the ICU: Main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. Crit Care. 2015;19:1-9

Molino C de GRC, Carnevale RC, Rodrigues AT, Visacri MB, Moriel P, Mazzola

PG. Impact of pharmacist interventions on drug-related problems and laboratory markers in outpatients with human immunodeficiency virus infection. Ther Clin Risk Manag. 2014;10:631-9

Moura CS, Acurcio FA, Belo NO. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. J Pharm Pharm Sci. 2009;12:266-72

De Oliveira LM, Diel JDAC, Nunes A, Da Silva Dal Pizzol T. Prevalence of drug interactions in hospitalised elderly patients: A systematic review. Eur J Hosp Pharm. 2021;28:4-9

Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv. 2020;4:4693-738

Parente F, Cucino C, Gallus S, Bargiggia S, Greco S, Pastore L, et al. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: A 1-month survey. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:1503-6

Patel NP, Brandt CP, Yowler CJ. A prospective study of the impact of a critical care pharmacist assigned as a member of the multidisciplinary burn care team. J Burn Care Res. 2006;27:310-3

Perwaiz M. Inappropriate Use of Intravenous PPI for Stress Ulcer Prophylaxis in an Inner City Community Hospital. J Clin Med Res. 2010;2:215-9

Pham CQD, Regal RE, Bostwick TR, Knauf KS. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. Ann Pharmacother. 2006;40:1261-6

Pitimana-aree S, Forrest D, Brown G, Anis A, Wang XH, Dodek P. Implementation of a clinical practice guideline for stress ulcer prophylaxis increases appropriateness and decreases cost of care. Pneumologie. 1998;52:640

Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD. Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: Best practice

advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2015;163:701-11

Reinau D, Furrer C, Stämpfli D, Bornand D, Meier CR. Evaluation of drug-related problems and subsequent clinical pharmacists' interventions at a Swiss university hospital. J Clin Pharm Ther. 2019;44:924-31

Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med. 2017;45:486-552

Rivkin A, Yin H. Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients. J Crit Care. 2011;26:104.e1-104.e6

Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. Circulation. 2012;125:2092-9

Rudis MI, Cohen H, Cooper BE, Gonzalez LS, Hassan E, Klem C, et al. Position paper on critical care pharmacy services. Pharmacotherapy. 2000;20:1400-6

Sawyer RG, Tache Leon CA. Common complications in the surgical intensive care unit. Crit Care Med. 2010;38:483-493

Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA - J Am Med Assoc. 2016;315:801-10

Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drugdrug interactions in the medical intensive care unit: An assessment of frequency, severity and the medications involved. Int J Pharm Pract. 2012;20:402-8

Smythe MA, Shah PP, Spiteri TL, Lucarotti RL, Begle RL. Pharmaceutical care in medical progressive care patients. Ann Pharmacother. 1998;32:294-9

Thomas L, Culley EJ, Gladowski P, Goff V, Fong J, Marche SM. Longitudinal analysis of the costs associated with inpatient initiation and subsequent outpatient continuation of proton pump inhibitor therapy for stress ulcer prophylaxis in a large managed care organization. J Manag Care Pharm. 2010;16:122-9

To KB, Napolitano LM. Common complications in the critically ill patient. Surg Clin North Am. 2012;92:1519-57

Trumic E, Pranjic N, Begic L, Becic F. Prevalence of polypharmacy and drug interaction among hospitalized patients: Opportunities and responsabilities in pharmaceutical care. Mater Socio Medica. 2012;24:68

Uijtendaal EV, Van Harssel LLM, Hugenholtz GWK, Kuck EM, Zwart-Van Rijkom JEF, Cremer OL, et al. Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. Pharmacotherapy. 2014;34:213-9

Uysal N, Gündoğdu N, Börekçi Ş, Dikensoy Ö, Bayram N, Uyar M, et al. Üçüncü basamak merkezde dahili yoğun bakım hastalarının prognozu. Yoğun Bakım Derg. 2010;1:1-5

Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008;102:275-80

Walther CP, Podoll AS, Finkel KW. Summary of clinical practice guidelines for acute kidney injury. Hosp Pract (1995). 2014;42:7-14

Wilmer A, Louie K, Dodek P, Wong H, Ayas N. Incidence of medication errors and adverse drug events in the ICU: A systematic review. Qual Saf Heal Care. 2010;19:e7

Zaidi STR, Hassan Y, Postma MJ, Ng SH. Impact of pharmacist recommendations on the cost of drug therapy in ICU patients at a Malaysian hospital. Pharm World Sci. 2003;25:299-302

Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review

and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2018;74:15-27

Zhu Y, Liu C, Zhang Y, Shi Q, Kong Y, Wang M, et al. Identification and resolution of drug-related problems in a tertiary hospital respiratory unit in China. Int J Clin Pharm. 2019;41:1570-7

Ek 3. Hasta Takip Formu

İsim:	**Yaş:**	**Cinsiyet:**	**Kilo: Boy: oDah oGen Tarih:**
Hikayesi:			
Klinik Seyir:			
Laboratuvar Değerleri:			
Endikasyon Uygunluğu:			
Doz Ayarı:			
Etkileşim:			
İnfüzyonlar:			
Yan Etki/Advers Olay:			
SUP Durumu: Endikasyon O Uygulama Yolu O Oral-IV İlaç:			
SUP Açıklama:			

Tarih														
SOFA														
GKS														

NOTLAR:

Takip Edilen Günler:	
Taburculuk Durumu: oEx oServise devir oTaburcu	**Toplam yatış Gün sayısı:**

Ek 4. Avrupa Farmasötik Bakım Ağı Sınıflandırması (PCNE V9.1)

İlaçla-İlgili Sorunlar için PCNE Sınıflandırması V9.1 – Sayfa 4

Sorunlar

Birincil Alan	Kod V9.1	Sorun
1. Tedavinin etkililiği Farmakoterapinin etkisi (veya etkisizliği) ile ilgili (olası veya) mevcut bir sorun var	**S1.1**	Doğru kullanıma rağmen ilaç tedavisi etkili olmamış
	S1.2	İlaç tedavisinin etkisi istenilen düzeyde değil
	S1.3	Tedavi edilmemiş belirtiler veya endikasyon mevcut
2. Tedavi güvenliliği Hasta bir advers ilaç olayından muzdarip olmaktadır veya olabilir. *Not: Eğer spesifik bir neden yoksa Neden kodlamasını atlayın.*	**S2.1**	(Olası veya) mevcut advers ilaç olayı
3. Diğer	**S3.1**	Gereksiz ilaç-tedavisi
	S3.2	*Net olmayan sorun/şikâyet. Daha ileri düzeyde açıklama gerekli (lütfen bu şıkkı yalnızca diğer seçenekler geçersizse işaretleyin)*

❑ Olası Sorun

❑ Mevcut Sorun

Ek 4. Avrupa Farmasötik Bakım Ağı Sınıflandırması (PCNE V9.1) (devam)

Nedenler (olası sorunların olası nedenleri de dahil olmak üzere)

Not: Bir sorunun birden fazla nedeni olabilir

	Birincil Alan	Kod V9.1	Neden
Reçete yazma ve ilaç seçimi	**1. İlaç seçimi** (Olası veya) mevcut İLİS'in nedeni (hasta veya sağlık çalışanı tarafından yapılan) ilaç seçimiyle ilgilidir	N1.1	Kılavuzlara/formülere göre uygun olmayan ilaç
		N1.2	İlaç için endikasyon yok
		N1.3	İlaçların diğer ilaçlarla veya bitkisel vb gıda takviyeleri ile uygun olmayan kombinasyonu
		N1.4	Terapötik grup veya etkin maddenin uygun olmayan tekrarı
		N1.5	Mevcut bir endikasyon için ilaç tedavisi yok veya eksik
		N1.6	Endikasyon için çok fazla farklı ilaç/etkin madde reçete edilmiş
	2. Dozaj formu İLİS'in nedeni dozaj formu seçimiyle ilgilidir	N2.1	(Bu hasta için) uygun olmayan dozaj şekli/formülasyon
	3. Doz seçimi İLİS'in nedeni doz veya doz rejimi seçimiyle ilgilidir	N3.1	İlaç dozu çok düşük
		N3.2	Tek bir etkin maddenin ilaç dozu çok yüksek
		N3.3	Doz rejimi yeterli sıklıkta değil
		N3.4	Doz rejimi çok sık
		N3.5	Dozun zamanlaması ile ilgili talimatlar açık değil, yanlış veya eksik
	4. Tedavi süresi İLİS'in nedeni tedavinin süresiyle ilgilidir	N4.1	Tedavi süresi çok kısa
		N4.2	Tedavi süresi çok uzun
Dağıtım	**5. Dağıtım (sunum)** İLİS'in nedeni reçete yazma ve ilaç dağıtım (sunum) sürecinin lojistiğiyle ilgilidir	N5.1	Reçetede yazılmış olan ilaç temin edilemiyor
		N5.2	Gerekli bilgi verilmemiş veya yanlış bilgi verilmiş
		N5.3	Yanlış ilaç, potens veya doz önerilmiş (reçetesiz ürün)
		N5.4	Yanlış ilaç veya potens dağıtılmış (verilmiş)
İlaç Kullanımı	**6. İlaç kullanım süreci** İLİS'in nedeni (kullanım talimatındaki) uygun dozlam yönergelerine rağmen, ***ilacın bir sağlık çalışanı veya hasta bakımından sorumlu kişi tarafından*** hastaya uygulanma şekliyle ilgilidir	N6.1	İlacın uygulama ve/veya doz aralıkları bir sağlık çalışanı tarafından uygun olmayan şekilde zamanlanmış
		N6.2	İlaç, bir sağlık çalışanı tarafından gerektiğinden az uygulanmış
		N6.3	İlaç, bir sağlık çalışanı tarafından gerektiğinden fazla uygulanmış
		N6.4	İlaç, bir sağlık çalışanı tarafından hiç uygulanmamış
		N6.5	Bir sağlık çalışanı tarafından yanlış ilaç uygulanmış
		N6.6	İlaç, bir sağlık çalışanı tarafından yanlış yoldan uygulanmış
	7. Hastayla ilgili İLİS'in nedeni hastanın kendisi ve (bilerek veya bilmeyerek yaptığı) davranışıyla ilgilidir	N7.1	Hasta herhangi bir nedenle kasıtlı şekilde (farkında olarak) reçetede yazılmış olandan daha az ilaç kullanıyor/alıyor veya ilacını hiç kullanmıyor
		N7.2	Hasta reçetede yazılmış olandan daha fazla ilaç kullanıyor/alıyor
		N7.3	Hasta ilacı suistimal ediyor (düzenlenmemiş aşırı-kullanım)
		N7.4	Hasta kendi kararıyla gereksiz ilaç kullanıyor
		N7.5	Hasta ilaçla etkileşen besin alıyor
		N7.6	Hasta ilacı uygun olmayan koşullarda saklıyor
		N7.7	Uygun olmayan zamanlama veya doz aralıkları
		N7.8	Hasta ilacı kasıtlı olmadan (farkında olmayarak) yanlış şekilde uygulamakta/kullanmakta

Ek 4. Avrupa Farmasötik Bakım Ağı Sınıflandırması (PCNE V9.1) (devam)

		N7.9	Hasta fiziksel nedenlerle ilacı/dozaj şeklini tarif edilen şekilde kullanmayı beceremiyor
		N7.10	Hasta yönergeleri doğru şekilde anlayamıyor
Kesintisiz bakım	**8. Hasta nakli ile ilgili** İLİS'in nedeni hastaların birincil, ikincil ve üçüncül bakım kurumları arasında veya tek bir bakım kurumu içindeki nakli ile ilgili olabilir	**N8.1**	İlaç uzlaşısı sorunu
	9. Diğer	**N9.1**	Tedavi sonucu (terapötik ilaç izlemi de dahil olmak üzere) izlenmemiş veya uygun olmayan şekilde izlenmiş
		N9.2	Diğer neden; belirtin
		N9.3	Belli bir neden yok

Planlanan Girişimler

Not: Bir sorun birden fazla girişime yol açabilir.

Birincil Alan	Kod V9.1	Girişim
Girişim yapılmadı	**G0.1**	Girişim yapılmadı
1. Reçeteyi yazan hekim düzeyinde	**G1.1**	Reçeteyi yazan hekim yalnızca bilgilendirildi
	G1.2	Reçeteyi yazan hekimden bilgi alındı
	G1.3	Reçeteyi yazan hekime girişim teklif edildi
	G1.4	Girişim reçeteyi yazan hekimle birlikte tartışıldı
2. Hasta düzeyinde	**G2.1**	Hasta (ilaç) danışmanlığı yapıldı
	G2.2	Sadece yazılı bilgi verildi
	G2.3	Hasta reçeteyi yazan hekime yönlendirildi
	G2.4	Aile üyesi/hasta bakımından sorumlu kişiyle konuşuldu
3. İlaç düzeyinde	**G3.1**	İlaç ……..……..…… olarak değiştirildi
	G3.2	Doz ……..…….. olarak değiştirildi
	G3.3	Formülasyon ……. olarak değiştirildi
	G3.4	Kullanma talimatı ……..…... olarak değiştirildi
	G3.5	İlaç kullanımına ara verildi veya ilaç kesildi
	G3.6	Yeni ilaca başlandı
4. Diğer girişim veya aktivite	**G4.1**	Diğer girişim (belirtiniz)
	G4.2	İlaç yan etkileri yetkili birimlere bildirildi

Ek 4. Avrupa Farmasötik Bakım Ağı Sınıflandırması (PCNE V9.1) (devam)

Girişim Önerilerinin Kabul Durumu

Not: Bir girişim önerisi için yalnızca bir kabul düzeyi seçilebilir.

Birincil alan	Kod V9.1	Uygulama
1. Girişim kabul edildi (reçeteyi yazan hekim veya hasta tarafından)	**K1.1**	Girişim kabul edildi ve tamamen uygulandı
	K1.2	Girişim kabul edildi, kısmen uygulandı
	K1.3	Girişim kabul edildi fakat uygulanmadı
	K1.4	Girişim kabul edildi, uygulanma durumu hakkında bilgi yok
2. Girişim kabul edilmedi (reçeteyi yazan hekim veya hasta tarafından)	**K2.1**	Girişim kabul edilmedi: uygulanması mümkün değil
	K2.2	Girişim kabul edilmedi: mutabakata varılamadı
	K2.3	Girişim kabul edilmedi: diğer neden (belirtiniz)
	K2.4	Girişim kabul edilmedi: nedeni bilinmiyor
3. Diğer (kabul durumu hakkında bilgi yok)	**K3.1**	Girişim önerildi, kabul durumu bilinmiyor
	K3.2	Girişim önerilmedi

İLİS'in Durumu

Not: Bu alan girişimin sonucunu göstermektedir. Bir sorun (ya da girişimlerin kombinasyonu) sorun çözümlenmesinin yalnızca bir düzeyiyle sonuçlanabilir.

Birincil alan	Kod V9.1	Girişimin sonucu
0. Bilinmiyor	**Ç0.1**	Sorunun durumu bilinmiyor
1. Çözümlendi	**Ç1.1**	Sorun tamamen çözümlendi
2. Kısmen çözümlendi	**Ç2.1**	Sorun kısmen çözümlendi
3. Çözümlenmedi	**Ç3.1**	Sorun çözümlenmedi, hasta yeterince işbirliği yapmadı
	Ç3.2	Sorun çözümlenmedi, reçeteyi yazan hekim yeterince işbirliği yapmadı
	Ç3.3	Sorun çözümlenmedi, girişim etkili olmadı
	Ç3.4	Sorunu çözümlemeye olanak veya gerek yoktu