



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KOCAELİ İLİ ÇAYIROVA İLÇESİNDEKİ SERBEST  
ECZANELERDEN KARŞILANAN VALPROİK ASİT VE TÜREVİ  
İLAÇLARIN REÇETELEME KAYNAKLI PROBLEMLERİNİN  
TESPİTİ**

GÜZİDE GÜLSÜM ZEYDAN

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. BARKIN BERK

İSTANBUL-2020

## TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi  
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ( )  
Anabilim Dalı : Klinik Eczacılık  
Tez Sahibi : Güzide Gülsüm ZEYDAN  
Tez Başlığı : Kocaeli İli Çayırova İlçesindeki Serbest Eczanelerden  
Karşılanan Valproik Asit Türevi İlaçların Reçeteleme  
Kaynaklı Problemlerin Tespiti  
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Kampüs  
Sınav Tarihi : 06/01/2020

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

### Danışman

Prof.Dr. Barkın BERK

### Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

### İmza

### Sınav Jüri Üyeleri

Dr.Öğr.Üyesi Nilay AKSOY

Altınbaş Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Çağlar MACİT

İstanbul Medipol Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 07/01/2020 tarih ve 2020/01..... - 08.... sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü V.



## 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 içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Güzide Gülsüm ZEYDAN



## TEŐEKKÖR

Çalıőmamın planlanmasında, araőtırılma ve yűrűtűlmesinde ilgi ve desteęini esirgemeyen Prof. Dr. Barkın BERK'e ve Uzm. Ecz. İsa BADUR'a bu sűreçte bizimle tűm verilerini paylaőan deęerli meslektaőlarıma bana verdikleri destek için hassaten anneme babama ve kıymetli aileme teőekkűr etmek isterim.

# İÇİNDEKİLER

<b>TEZ ONAY FORMU</b> .....	<b>i</b>
<b>BEYAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>5</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>8</b>
4.1. Reçete Hataları .....	8
4.2. Reçete Hatalarının Tipleri.....	12
4.3. Reçete Hatalarını Azaltmada Güncel Stratejiler .....	13
4.4. Elektronik Reçete Hataları .....	14
4.5. İlaç Hataları.....	16
4.5.1. İlaç hatalarının nedenleri.....	18
4.6. Sık Karşılaşılan İlaç Hataları.....	19
4.6.1. İlaç hatalarını önleme .....	20
4.6.2. İlaç mütabakatı (Medication reconciliation) .....	22
4.7. Valproat.....	23
4.7.1. Valproat absorpsiyonu .....	23
4.7.2. Valproat dağılımı.....	24
4.7.3. Valproat metabolizması ve eliminasyonu.....	25

4.8.	İlaç-İlaç Etkileşimi.....	27
4.8.1.	Farmakokinetik değişiklikler .....	27
4.8.2.	Farmakodinamik etkileşimler.....	28
<b>5.</b>	<b>MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>30</b>
<b>6.</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
6.1.	Tanımlayıcı İstatistikler .....	31
6.1.1.	Nominal parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri.....	31
6.1.2.	Nümerik parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri.....	33
6.2.	Çıkarımsal İstatistikler.....	46
6.2.1.	Yaş gruplarına göre .....	46
6.2.2.	Reçeteyi karşılayan eczacının klinik eczacı olup olmamasına göre 50	
6.2.3.	Hastalık (rapor) durumuna göre .....	52
6.2.4.	Korelasyon analizi .....	54
<b>7.</b>	<b>TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>58</b>
7.1.1.	Raporlu (kronik hastalık) olma durumuna göre çalışmanın tartışılması 66	
7.1.2.	VPA tedavisine yaş etkisine göre çalışmanın analizi .....	73
<b>8.</b>	<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>82</b>
<b>9.</b>	<b>ETİK KURUL ONAYI .....</b>	<b>91</b>
<b>10.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>94</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACCP	: American College of Clinical Pharmacy
AED	: Antiepileptik İlaç
AEİ	: Antiepileptik İlaç
AİO	: Advers İlaç Olayları
ASPH	: American Society of Health-System Pharmacists
AUC	: Area Under the Curve; Eğri Altındaki Alan
CMS	: Centers MSS: Merkezi Sinir Sistemi
VPA	: Valproat veya Valproik Asit ve Türevleri
WHO	: World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü for Medicare & Medicaid Services

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 6.1 Cinsiyet .....	31
Tablo 6.2 Reçeteyi Karşıllayan Eczacının Cinsiyeti .....	32
Tablo 6.3 Eczacı Klinik Eczacı mı? .....	32
Tablo 6.4 Eczane Adı .....	32
Tablo 6.5 Raporlu Hasta mı? .....	32
Tablo 6.6 Reçeteyi Yazan Doktor Branşı .....	33
Tablo 6.7 Nümerik Parametrelerin Tanımlayıcı İstatistikleri .....	34
Tablo 6.8 Eczacının Meslekteki Tecrübesi (Yıl) .....	36
Tablo 6.9 Eczanenin Personel Sayısı.....	36
Tablo 6.10 Günlük Toplam Doz (gr).....	36
Tablo 6.11 Günlük Toplam Doz (gr).....	37
Tablo 6.12 Kullanılması Gereken Yıllık Tablet Sayısı .....	37
Tablo 6.13 Kutu Sayısı .....	37
Tablo 6.14 Polifarmasi Diğer Etken Madde Sayısı.....	38
Tablo 6.15 Polifarmasi Diğer Müstahzar Sayısı .....	38
Tablo 6.16 Son 1 Yılda Kaç Reçetede Depakin Yazıldı .....	38
Tablo 6.17 Tek Seferlik Doz (gr).....	39
Tablo 6.18 Yıllık Reçetelenen Tablet Sayısı .....	39
Tablo 6.20 Yaş Gruplarına Göre İstatistiksel Analiz ve Kruskal Wallis Test Sonuçları.....	46
Tablo 6.21 Reçeteyi Karşıllayan Klinik Eczacı Olan ve Olmayan Eczacı Arasındaki Farkların İstatistiksel Analizi (Independent Samples Test).....	50
Tablo 6.22 Raporlu (Kronik hasta) Olan ve Olmayan Arasındaki Farkların İstatistiksel Analizi (Independent Samles Test) .....	52
Tablo 6.23 Korelasyon Analizi Tablosu.....	55
Tablo 7.1 İlaç Hata Tipleri Tablosu .....	58
Tablo 7.2 İlaç Etkileşimleri Terimler Tablosu.....	60
Tablo 7.3 İlaç Etkileşiminin Risk Faktörleri.....	60
Tablo 7.4 Yaş Gruplarına Göre VPA Dozları.....	64
Tablo 7.5 Yaşlara Göre Valproat Yarı Ömrü ve Kararlı Duruma Geçiş Süresi ..	64



Tablo 7.6 Yaş Gruplarına Göre Polifarmasi Tablosu.....	76
Tablo 7.7 VPA ile Beraber Kullanılan İlaçlar ve Sıklıkları.....	78

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1 Yanlış İlaç Verme Coumadin vs Famodin .....	9
Şekil 4.2 İlaça Bağlı Zararların Azaltılmasına Şeması.....	11
Şekil 6.1 Reçetelik Uyunç.....	40
Şekil 6.2 Yıllık Uyunç .....	40
Şekil 6.3 Eczacının Mesleki Tecrübesi.....	41
Şekil 6.4 Hastanın Elindeki Tablet Sayısı .....	41
Şekil 6.5 Günlük Toplam VPA Dozu.....	42
Şekil 6.6 Reçetedeği Kutu Sayısı .....	42
Şekil 6.7 Etken Madde Bazında Polifarmasi .....	43
Şekil 6.8 Müstahzar Madde Bazında Polifarmasi .....	43
Şekil 6.9 Reçete Tarihi .....	44
Şekil 6.10 Son Bir Yılda Doktora Gitme Sayısı .....	44
Şekil 6.11 Tek Seferlik Doz.....	45
Şekil 6.12 Yaş .....	45
Şekil 6.13 Yıllık Reçetelenen VPA Tablet Sayısı.....	46
Şekil 7.1 Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Ortalama VPA Günlük Toplam Dozu .....	62
Şekil 7.2 Yaş Grupları v Cinsiyete Göre Ortalama VPA Günlük Toplam Dozu*VPA İçin Doktora Gitme Sıklığı .....	63
Şekil 7.3 Gruplandırılmış Yaş Grupları ve Hastalık Durumuna Göre Ortalama Tek Seferlik Doz (mgr) .....	67
Şekil 7.4 Rapor Durumuna Göre Ortalama Reçetelik Uyunç.....	68
Şekil 7.5 Rapor Durumuna Göre Ortalama Yıllık Uyunç .....	68
Şekil 7.6 Rapor Durumuna Göre Ortalama Günlük Doz.....	69
Şekil 7.7 Hastalık Durumuna Göre Reçetedeği Ortalama Kutu Sayısı .....	69
Şekil 7.8 Hastalık Durumuna Göre Ortalama Yıllık Doktora Gitme Sayısı.....	70
Şekil 7.9 Hastalık Durumuna Göre Yıllık Ortalama VPA Reçete Sayısı.....	71
Şekil 7.10 Hastalık Durumuna Göre Ortalama Yaş .....	71
Şekil 7.11 Yaş ve Cinsiyete Göre Polifarmasi Saçılma Grafiği .....	74
Şekil 7.12 Yaş ve Cinsiyete Göre Polifarmasi Grafiği.....	76

## 1. ÖZET

### KOCAELİ İLİ ÇAYIROVA İLÇESİNDEKİ SERBEST ECZANELERDEN KARŞILANAN VALPROİK ASİT VE TÜREVİ İLAÇLARIN REÇETELEME KAYNAKLI PROBLEMLERİNİN TESPİTİ

İlaçların yararları olduğu gibi uygun kullanılmadığında zararları da olabilmektedir. Reçetelerdeki hatalardan kaynaklı ilaç- ilaç etkileşimleri veya ilaç hastalık etkileşimlerine sık rastlanmaktadır. Ülkemizde klinik eczacılık eğitimi ilaca bağlı hataların azaltılmasında eczacıyı bir adım daha öne taşımıştır. Kocaeli Çayırova ilçesindeki eczanelerin yaklaşık %23'ünden bir yıl boyunca (01/11/2018-01/11/2019 tarihleri arasında) karşılanmış olan valproat reçeteleri analiz edilerek ilaç etkileşimleri vb. ilaç reçetelenme hataları güncel literatür ışığında tespit edilerek gruplandırılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS 26 paket programı kullanılmıştır. Çalışmamızda “ $p < 0.05$  olasılık değeri” anlamlı değer olarak kabul edilmiştir. Çalışmada polifarmasinin yaş ile pozitif cinsiyet ile negatif anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır. VPA günlük toplam dozunun yaş grupları ve cinsiyete göre analizinden kadınlardaki geriatrik bireylere ait reçetelerin en riskli iken bunlardan sonra yine kadınlardaki çocuk grubunun risk altında olabileceği düşünülmektedir. VPA reçetelerimizin birçok ilaç kullanım hatası risk faktörü taşıdığı görülmüştür. Örneğin reçete hatalarından etkileşim açısından değerlendirildiğinde Çalışmamızda VPA ile 16 reçetede lamotrijin, 17 reçetede karbamazepin kullanıldığı saptanmıştır. 390 reçete yaşlarına göre gruplandırılmıştır. Yaş grupları ve cinsiyete göre ortalama VPA günlük dozu doktora gitme sıklığı analizine göre kadın çocuk ve kadın geriatrik gruplarının reçeteleme hataları açısından daha risk altında olduğu düşünülmektedir ( $p \leq 0,001$ ). Reçete tarihi, reçetede kutu sayısı, reçetelik uyunç, son 1 yılda doktora gitme sayısı ve yazılan VPA sayısı, yıllık uyunç parametrelerinin reçeteyi karşılayan eczacının klinik eczacı olmasına göre farklılık göstermektedir. VPA reçetelerindeki uyunç ve hata riski klinik eczacıdan karşılanan reçetelerde daha fazladır denebilir. Günlük toplam doz, polifarmasi, son 1 yılda doktora gitme sayısı ve reçetelenen VPA reçetesi, tek seferlik doz, yıllık uyunç parametrelerin hastanın yaş durumuna göre farklılık göstermektedir. Çalışmada *ketiapin*, *levetirasetam*, *risperidon* çalışmada VPA ile beraber en fazla kullanılan ilk 3 ilaç olarak

saptanmıştır. Bu verilerin reçeteleyenler ve reçete karşılayan klinik eczacılar tarafından dikkate alınmasının VPA kullanan hastaların yararına olacağı düşünülmektedir. Çalışmamızın VPA gibi diğer ilaç gruplarındaki ilaç hatalarını azaltmaya dönük değerlendirmelere de katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ancak bunun reçeteleyenlerin dikkatine sunulmasının gerektiği ve zorluğu bilinmektedir. Bu nedenle klinik eczacıların ilaç konusunda ülkemizde daha çok söz sahibi olması gerektiği düşünülmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** ilaç etkileşimleri, klinik eczacı, reçete hataları, serbest eczane, valproat

## **2. ABSTRACT**

### **DETERMINATION PRESCRIPTION ERROR PROBLEMS OF VALPROIC ACID AND DERIVATIVE FROM COMMUNITY PHARMACIES IN ÇAYIROVA DISTRICT OF KOCAELI**

The drugs have both benefits and harms. Because of prescription errors drug-drug or drug-disease interactions are very commonly seen. In our country the pharmacists got a step ahead in decreasing errors due to drugs by the help of clinical pharmacy education. The valproate prescriptions that were seen by pharmacists for 1 year (01/11/2018- 01/11/2019) in 23% of pharmacies of Çayırova district of Kocaeli were analyzed and grouped according to prescribing errors as drug interactions etc. by the help of update literature. SPSS 26 program was used for statistical analysis. “ $p < 0.05$  probability value” is accepted statistically significant. We found that polypharmacy has a positive correlation with age and negative correlation with gender. The analysis of VPA daily total dose according to age and gender showed that the higher risk was with women in geriatric patients and it was thought the second risk group was children whom were considered in women group population. We saw that VPA prescriptions have many administration errors which could be risk factors. In 16 prescriptions lamotrigine and in 17 prescriptions carbamazepine was prescribed together with VPA. 390 prescriptions were grouped according to age. The average daily dose of VPA according to age groups and sex was found to be at higher risk for prescribing errors in female child and female geriatric groups according to the frequency of doctor visits ( $p \leq 0.001$ ). Prescription date, box number per prescription, prescription suitability, physician visit number per last year, VPA including prescription among total prescriptions per last year, yearly prescription suitability parameters differs if the pharmacist is clinical pharmacist. We can say that the suitability and error risk is higher in VPA prescriptions if the pharmacist is clinical pharmacist. Daily total dose, polypharmacy, the number of physician visit per last year, VPA including prescriptions among total prescriptions per last year, dose per each time, yearly suitability parameters change according to age of the patients. It was found that quetiapine, levetiracetam, risperidone were the first three drugs prescribed together with VPA. It is thought that these data will be helpful for VPA prescribing physician and clinical pharmacists to be considered in professional life. We think that our study will provide a decrease the drug

errors in the drug groups as VPA. It is difficult to attract attention of drug prescribers who are physicians, so it is thought that clinical pharmacists need to have more potency on drug issues in our country.

**Key Words:** clinical pharmacist, community pharmacy, drug interactions, medication errors, valproate

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Araştırmanın amacı / gerekçesi: Çalışmamız bazı serbest eczanelerde klinik eczacılık ilkelerinin, epilepsi tedavisinde kullanılan valproik asit ve türevlerinin kullanılmasında ne kadar uygulandığını tespit etmektir. Bunun için hasta ve ilaç ile ilgili olarak eczane elektronik reçete verilerindeki her türlü bilginin analiz edilmesi planlanmaktadır. Hasta ile ilgili demografik veriler ve komorbidite durumunun; ilaç ile ilgili olarak doz ve ilaçla beraber kullanılan diğer ilaçlar ilaç-ilâç etkileşimi, kontrendikasyon açısından analiz edilmesi planlanmaktadır.

Toplum içinde dağınık konumları, kolayca erişilebilir olmaları ve klinik bilgileri sayesinde serbest eczacılar sağlık hizmeti sunucularının değerli bir parçasıdır. Hasta bakım sürecini (Patient care process) kullanmak eczacıların sağlık sistemi içindeki rolünü geleneksel ilaç dağıtım rolünden daha profesyonel ve hasta merkezli bir role doğru genişletmektedir.

Genel hatlarıyla serbest eczacılar hasta bakım sürecini şu şekilde yürütür (1):

1. Hastanın tıbbi sorununu değerlendirirler ve ilaç kaynaklı sorunları belirlerler.
2. Bir bakım planı geliştirirler.
3. Hasta takibi değerlendirilmesi yaparlar.

Serbest eczane eczacılarının, kronik hastalığı olan hastalara doğru ve hasta odaklı sağlık hizmeti verebilmeleri için buna uygun eğitim almaları gerekmektedir. Kronik hastalığı olan bireylerin uzun dönem ilaç kullanmaları ve raporlu ilaçlarını alırken çoğu zaman diğer sağlık ekibinden çok eczacılarıyla iletişimde olmaları, hastalıklarıyla ilgili değişiklikleri eczacılarıyla paylaşmaları, eczacıların kronik hastalıkla mücadelede önemini bir kez daha ortaya koymaktadır (2).

Serbest eczacılığın rolünün geleneksel ilaç dağıtım rolünden daha profesyonel ve hasta merkezli bir role doğru genişlemesi serbest eczanelerde de klinik eczacılık disiplini esaslarının uygulanmasını faydalı kılmıştır.

ACCP'ye (American College of Clinical Pharmacy) göre (3):

Bir sağlık mensubu olarak klinik eczacı ilaçlarla ilgili olarak her türlü bilgiye sahip olmalı ve bu bilgilerini hastanın yararına kullanmalıdırlar. Disiplinler arası bir yaklaşım ile eczacı, ilaç-ilaç, ilaç-hastalık arasındaki her türlü etkileşimi yönetmekle sorumludur. Eczacı hastanın ilaç kullanımının uygunluğunu, etkinliğini ve güvenliğini sağlayan tutarlı bir hasta bakımı süreci sağlar. Bu süreçte ilaç kullanım hatalarını tespit ederek, giderilmeleri yönünde tavsiyeler verir. Sağlık hizmetleri ekibi tarafından belirlenen hasta bakımının, genel hedeflerini karşılayabilecek bir ilaç planı geliştirir ve uygulamak için hastanın hekimlerine ve diğer sağlık hizmeti sağlayıcılarına danışır. İlaç kullanımı ile ilgili olarak, dozlama, yan etkiler ve ilaç etkileşimleri dahil olmak üzere ilaçların bilimsel ve klinik kullanımları hakkında uzmandır.

Klinik eczacı, ilaçların rasyonel kullanımını yoluyla ilaçlarla ilgili her türlü bilgiyi hastanın sağlık sorunlarını çözmek için klinik bir veri olarak hastanın yararına kullanır. Ülkemiz de de İyi Eczacılık Uygulamaları (4), Akılcı İlaç Uygulamaları gibi ülke genelinde yapılan çalışmalar eczacının bilgi ve becerilerini hastanın yararına sunmasını zorunlu kılan uygulamalardandır.

Genel popülasyonun yaklaşık %1'inde epilepsi vardır (5). İlaç tedavisine rağmen halen hastaların yaklaşık 3'te 1'inin epilepsi hastalığı kontrol edilememektedir (6,7). Eczacılar, antiepileptik ilaçların uygun şekilde kullanılmasının sağlanması ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesinde ve yönetilmesinde çok önemli bir role sahiptir (8). Epilepsili hastaların yaklaşık %30-60'ının tedavi rejimlerine uymadığı göz önüne alındığında, eczacıların tedaviye uyumu teşvik etmede ne kadar önemli bir rolü olduğu daha da anlaşılmaktadır (9)

Valproik asit ve türevleri epilepsi tedavisinde en fazla kullanılan ilaçlardan biridir. Absans nöbet (basit ve kompleks), kompleks parsiyel epileptik nöbet, manik bipolar I bozukluk ve migren proflaksisinde valproik asitin FDA tarafından onaylı kullanım endikasyonlarıdır. Ayrıca juvenil myoklonik epilepsi, myoklonik epilepsi, tonik-klonik nöbet (generalize) valproik asit ve türevlerinin diğer kullanım endikasyonlarıdır.

Çalışmamız bazı serbest eczanelerde klinik eczacılık ilkelerinin, epilepsi tedavisinde kullanılan valproik asit ve türevlerinin kullanılmasında ne kadar uygulandığını



tespit etmektir. Bunun için hasta ve ilaç ile ilgili olarak eczane elektronik reçete verilerindeki her türlü bilginin analiz edilmesi planlanmaktadır. Hasta ile ilgili demografik veriler ve komorbidite durumunun; ilaç ile ilgili klinik özelliklerden pozoloji ve ilaç-ilaç etkileşimi, kontrendikasyon, istenmeyen etkiler, doz aşımı, açısından; hastanın yararına olduğu düşünülen her türlü verinin güncel veriler ışığında değerlendirilmesi planlanmaktadır.

İlaç etkileşimi ya bir ilacın veya metabolitlerinin emilim, dağılım, metabolizma ya da atılımdaki değişime bağlı farmakokinetik değişikliklerin ya da ilacın etkisini ve/veya etki mekanizmasını etkileyen farmakodinamik değişikliklerin sonucudur. Çeşitli ilaç etkileşimleri vardır. Klasik etkileşimin iki ilaç ilaç etkileşimi olarak bilinmektedir ancak ilaç etkileşimleri ilacın besinler, kimyasal maddeler, bitkiler, hastalık veya laboratuvar testi ile etkileşimini içerebilir. Bazı hasta popülasyonları yaş, cinsiyet, ırk ve böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi komorbiditeler nedeniyle ilaç etkileşimlerine karşı daha savunmasızdır.

Dar terapötik indekse sahip olan ilaçlar daha yüksek etkileşim potansiyeline sahiptir. İlaç etkileşimlerinin olası risk faktörleri şöyle sıralanabilir: demografik özellikler, sosyal faktörler, organ disfonksiyonları, metabolik ve endokrin faktörler, genetik faktörler, akut medikal durum, polifarmasi, farklı reçeteleme noktaları, farklı eczanelerden ilaç alma, kendi kendine ilaç kullanımı, hastanede kalış süresi (10). Bu süreçlerin hepsinin sonunda eczacı vardır ve bunları hepsinin yönetebilmek için değerlendirme yapma sorumluluğu yetisinin olması hasta için hayatı derece önemlidir.

Çalışmamızda hastaya en yakın sağlık profesyonellerinden biri olan serbest eczanelerdeki eczacıların ilaç etkileşimlerini ne kadar dikkate aldığı valprorik asit ve türevlerinin kullanımını ile değerlendirilecektir. Ayrıca klinik eczacılık yüksek lisans öğretimini almış olan eczacının; klinik eczacılık yüksek lisans eğitimi almamış olan diğer eczacılardan farklı yaklaşımlarının da değerlendirilmesi planlanmaktadır. Ayrıca bu çalışmanın ilgili olan tüm paydaşların yararına olması için hem ülkemiz hem de uluslararası akademik platformlarda tebliğinin yapılması da planlanmaktadır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Reçete Hataları

Reçete hataları sık görülmektedir birçok reçete hatası zararsız olsa da sık görülür ve bazıları potansiyel olarak ciddi anlamda tehlikelidir denmektedir 1974 yılındaki bir çalışmada yani bundan yaklaşık çeyrek asır önce olduğu gibi günümüzde de reçeteleme hataları mevcuttur ve birçok olumsuzluğa sebep olmaktadır (11).

Yine aynı yıllarda da bugün de olduğu gibi okunabilirliği zayıf olan ilaç nedeniyle yanlış verilen ilaç nedeniyle hasta geri dönüşü olmayan beyin hasarı yaşamıştır. Olay sonucunda Doktor ve eczacının ikisi sorumlu tutularak ceza almıştır (12).

Ülkemizde de benzer ancak sonuçları daha kötü olan ve bir kadının ölümü ile sonuçlanan bir reçete hatasından *coumadin* yerine *famodin* verilmiştir. Aşağıdaki şekilde ilgili reçete görülmektedir (13).

Yaklaşık bir yıl süren mahkemede aile yakınları eczacıyı suçlar ancak ilgili makede olay okunaklı olmayan reçeteden dolayı yanlış verilen ilaç nedeniyle ölüm olarak sunulmakta. İlgili reçete yazan meslek mensuplarına okunaklı yazı yazmaları için sürekli eğitimlerin verilmesi gerektiğinden bahsedilmektedir ve reçetelerin ve hatta tüm tıbbi belgelerin bilgisayar ortamında yazılması ile hekimlerin okunaksız yazı yazmasının önüne geçilebileceğinden bahsedilmektedir (13).

**REÇETE**  
T.C. Standart Form No.1 (S.101)

Hastanın Adı, Soyadı	Tarih
Hastanın Kurumu	28.12
Tabibin Kurumu	Dr. Dip. No. Ad (Varsa Kaşesi)
Prof. No. 6	A R

Rp: ① Coumadin tbi DIS(1br-) 5: 1x1  
② Cipro 750 tbi DIS(1br-) 1: 2x1  
③ Aldactazide 25 tbi DIS(1br-) 1: 1x1  
④ Sigoxsin tbi DIS(1br-) 5: 1x1  
⑤ Enapril 5mg 2x 1/2 DIS(1br-)

Şekil 4.1 Yanlış İlaç Verme Coumadin vs Famodin

Reçete hataları, reçete yazma eylemiyle ilgili olanları kapsar ve hatalı tıbbi karar veya tedavi izlemesine bağlı olarak mantıksız reçete yazma, uygunsuz reçete yazma, az reçeteleme, fazla reçeteleme ve etkisiz reçete yazma işlemlerini kapsar (14, 15).

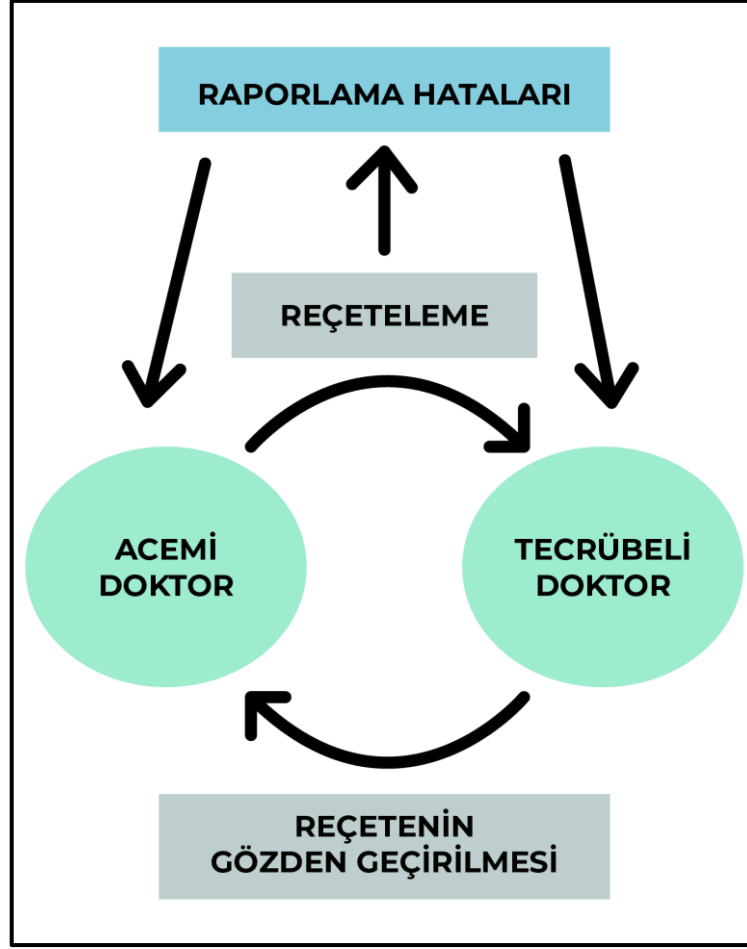
Kullanılan referans parametrelere bağlı olarak, gözlenen insidans büyük ölçüde değişmektedir. Potansiyel olarak zararlı hatalar reçetesindeki varlığını değerlendiren

süreç odaklı çalışmalarda, çoğunlukla önlenebilir advers ilaç etkilerinin görülme sıklığını değerlendiren, sonuç odaklı çalışmalara göre daha yüksektir. Reçete hataları, potansiyel olarak ters etkilere neden olabilecek ilaç hatalarının %70'ini oluşturur. Bir eğitim hastanesinde yaklaşık 1000 reçetenin 4'ünde bulunan hastalarda olumsuz etki potansiyeli olan hataların yazılmasının bir ortalama değeri kaydedildi. Bu tür hatalar ayaktan hasta reçetelemesinde de sık görülür (15, 16, 17).

Bununla birlikte, hataları tanımlamak için kullanılan kriterlerin ve kullanılan çeşitli tanımların tutarsızlığı göz önüne alındığında, son zamanlarda yapılan bir meta-analizin hastanelerde çoğu reçete için sorumlu olan genç doktorlara atfedilebilecek hataların çeşitliliğinin değişebileceğini göstermesi şaşırtıcı değildir. 1000 reçete başına 2 ila 514 arasında ve hasta ya da çizelgelerin %4,2 ila 82'sinde gözden geçirilmiştir (18).

İlaç-ilaç etkileşimlerinin hastanın güvenliğini arttırmayı amaçlayan bir programın bir parçasıdır. Advers ilaç reaksiyonlarının ve plazma ilacı konsantrasyonlarının izlenmesini ve faydalı veya yan etkilerin biyomarkırların (belirteçlerin) değerlendirilmesini gerektirebilir. Reçete kontrolü denetim uygun reçetelemeye ve reçeteleme hatalarının azaltılmasına katkıda bulunabilir (19)

Reçetelemede elektronik sistemlerin kullanılması, personeli hem reçete yazarlar arasında hem de reçete yazarlar ile diğer personel arasında derhal geri bildirim kontrolü sağlayan prosedürler geliştirmeye zorlar (örneğin, reçetesiz hemşireler) (Şekil) (19).



Şekil 4.2 İlaça Bağlı Zararların Azaltılmasına Şeması

Yukarıdaki şekil ilaca bağlı zararlar ve bunların azaltılması hakkındadır (19).

Eczacının yardımıyla reçetelerin sıkça gözden geçirilmesi kontrolü, son literatüre göre olumsuz etkileri azaltmaktadır. Reçetelerin sık sık ve derhal gözden geçirilmesinin yanı sıra tedaviden kaynaklanan potansiyel zararların izlenmesi teşvik edilmelidir. Polifarmasi yani çoklu ilaç reçetelenmesi özel dikkat gerektirir. Potansiyel olarak uygun ilaçlar tanımlanmalı ve dar terapötik aralıkları olan veya sık sık advers reaksiyonlarla ilişkili olan ilaçlardan kaçınılmalı (valproic asit) ve eğer mümkünse kullanılmamalı veya kullanıldığında dikkat monitörize edilmelidir yani izlenmelidir (20, 21, 22).

Uygun reçete yazma, hatalar en aza indirildiğinde ve reçete yazan kişi daha iyi reçete yazmak için aktif olarak çaba sarf ettiğinde sonuçlanır (12).

Eczacılar, reçeteli hatalar sorununun kapsamının ve yasal sonuçlarının farkındadırlar. Doktorlar tarafından kendi reçete yazma alışkanlıkları üzerinde yaptıkları araştırma ve denetlemeler, reçete hatalarını sorununun ortaya çıkarır. Hatalar üzerine yapılan çalışmaların çoğu, hata türlerini listeleme ve hata oranlarını belirleme üzerinde yoğunlaşmıştır. Hataların ya da hataların azaltılabileceği ya da önlenilebileceği yolların potansiyel etkilerini incelemeye çok az dikkat gösterilmiştir (23, 24).

Reçete hataları gruplandırılmaktadır. Doktorun hata oranları arasında yakın bir yazışma bulundu, bu da tip C ve D hataları yapan doktorların B tipi hataları yapma ihtimalinin yüksek olduğunu düşündürmektedir. Doktorun hata oranları arasında yakın bir yazışma bulundu, bu da tip C ve D hataları yapan doktorların B tipi hataları yapma ihtimalinin yüksek olduğunu düşündürmektedir. Her doktordan hataların geri bildirim sistemi geliştirilmiştir. Reçete hatalarının olası zararlı sonuçlarını önlemek için eczacıların ve doktorların birlikte çalışması gerektiği önerilmektedir (12).

#### **4.2.Reçete Hatalarının Tipleri**

Mohan, Sharma ve Panwar (2014) ve Neville ve diğ. (1989), yazılı reçetenin kendisine göre reçete hatalarının sınıflandırılmasını tarif etmiştir. Neville ve diğ. aşağıdaki dört tip reçete hatasını, Tip A, B, C ve D olarak tanımlamıştır (25, 12).

Perakende eczane yöneticileri, eczane çalışanlarının reçeteleri bilgisayara girerken reçeteli hata türlerini belirlemek amacıyla reçeteleri incelemeye ihtiyaç duymaları konusunda işgücünü öğretme sorumluluğuna sahiptir.

Tip A: (hastalar için ciddi). Mohan ve diğ. (2014), bu tip reçete hatası, hatalı reçetede ilacın hastaya verildiği takdirde potansiyel tehlike derecesi üzerinde zararlı olduğunu belirtti. Reçete sahibini ciddi şekilde zayıflatma ya da öldürme potansiyeli olan yanlış bir ilaç dozunu tespit etmeyen eczacıların A Tipi reçete hatası yaptıkları söylenmiştir (Neville ve diğerleri, 1989). Örneğin, bir eczacı bir kardiyak ilacı 10 kat yanlış dozda dağıtıyorsa, eczacı müşteriye veya hastayı ölüm de dahil olmak üzere

ciddi tehlikelere maruz bırakır (Mohan ve diğerleri, 2014; Neville ve diğerleri, 1989) (25,12).

B Tipi: (büyük sıkıntı). Mohan ve diğ. (2014), bu tip reçete hatasının odağının, doktorun, eczacının ve hastanın reçete hatasını düzeltme süresinin uzunluğundaki uygunsuzluk veya sıkıntı derecesi olduğunu açıklamıştır. Neville ve diğ. (1989 (25, 12).

B Tipi reçete hataları, eczacının reçeteyi karşılamadan önce reçete yazan kişiyle temasa geçmesi durumunda ortaya çıkar. B Tipi reçete hataları, müşterinin yaşamı için çok fazla tehlike teşkil etmeyebilir, ancak eczacıların doktorların ofisi ile irtibat kurmasını beklemek zorunda kalabilecekleri müşterilerin zamanına büyük bir kayıp ve sıkıntı meydana getirir (12).

Örneğin, bir doktor A gibi bir oral ilacı eczacının bir kapsül ya da tablet olarak kullanıp kullanmayacağını belirtmeksizin reçetelendiriyorsa, sürenin, maliyetin ve bekleme süresinin sıkıntısı B Tipi hatayı oluşturur (25, 12).

D Tipi: (önemsiz). Tip D reçeteleme hatalarında, reçete yazan kişi, ilaç listesi olarak da bilinen ilaç formülü hükümlerine kesinlikle uymayan bir reçete yazar (12).

Örneğin, reçete yazan kişi reçetede ilacın adını yanlış yazdığına D Tipi bir hata oluşur. Eczacı, reçete yazıcısının niyetinin reçetede yeterince açık olduğundan emin olduğu durumlarda, bu tür bir hatayı geçersiz kılar (25, 12).

### **4.3. Reçete Hatalarını Azaltmada Güncel Stratejiler**

Reçete hatalarını azaltmalarına yardımcı olan stratejilerin araştırılmasının halen devam etmektedir (26).

Eczane yöneticilerinin (bizim ülkemizde eczacılar), reçete hatalarına sebep olan asıl etkenlerin analizi ve başarısızlık sıklığını azaltacak engelleyici önlemler alabileceklerine dair çalışmalar mevcuttur.

Odukoya ve diğ. (2014), eczane çalışanlarının reçete hatası meselesini engelleyici önlemler olarak ilk tedbir hattı oluşturarak ele almak için çaba göstermeleri gerektiğini belirtti (27).

Kaestli ve diğ. İşletme liderlerinin gelecekteki reçete hatalarının ve gelecekteki reçete hatalarının organizasyonel karlılık ve müşteri güvenliği üzerindeki potansiyel etkilerini önceden tahmin etmek ve önlemek için başarısızlık modu ve etki analizi aracını kullanmaya karar verdiler (26).

Bununla birlikte, işletme liderleri ve eczane yöneticileri, hataya neden olabilecek sistem hatasını belirlemek amacıyla geriye dönük olarak bir reçete hatası olayını analiz etmek için kaynak neden analizini kullanır (28).

Her iki Kaestli ve ark. ve Fassett (2011), kaynak neden analizinin amacının bireyleri suçlamak veya suç bulmak değil, hataya yol açabilecek sistem sorunlarını belirlemek olduğunu kabul etti (28, 29).

İş dünyası liderleri, reçete hatalarının olası nedenlerini başarısızlık modları olarak tasvir etmekte ve reçete hatalarının örgütsel karlılık ve müşteri güvenliği üzerindeki olası etkilerini etki analizi olarak tanımlamaktadır (28, 29).

Eczane yöneticileri, önceki hataların nedenlerini belirlemek için kaynak neden analiz aracını ve eczane çalışanlarını gelecekteki hataları önlemeye yönelik en iyi stratejiler konusunda eğitmek için başarısızlık modu ve etki analizi aracını kullanabilir (28, 29).

#### **4.4. Elektronik Reçete Hataları**

Medikasyon hatası, tedavi sürecinde hastaya zarar verebilecek veya yol açabilecek potansiyele sahip başarısızlık iken reçete hatası da reçetenin yanlış yazılmış olması, kopyalanması, doldurulması veya dağıtılması durumunda ortaya çıkan hatalardır (27, 30).



Medikasyon hatası, tedavi sürecinde hastaya zarar verebilecek veya yol açabilecek potansiyele sahip başarısızlık olarak tanımlanmaktadır. Reçete hataları: Reçete hataları, reçetenin yanlış yazılmış olması, kopyalanması, doldurulması veya dağıtılması durumunda ortaya çıkan hatalardır (27, 30).

Reçete düzeltme görevlisi eczacı reçeteyi, orijinalliği, yasallığı, doğruluğu, ilaç-ilaç etkileşimleri ve tamlığı açısından kontrol eder. Genelde ortaya çıkabilecek yaygın hatalar arasında ilaç-ilaç etkileşimleri de bulunmaktadır (31, 32).

Dyasanoor ve Sipora ve arkadaşlarına göre reçete hatalarının önlenabilir olumsuz ilaç olaylarıdır. Reçete hatalarının önlenabilir advers ilaç olaylarının %70'inden fazlasını oluşturduğunu gözlemledi (33).

Sipora hata türünün %51'inin yanlış dozlama nedeniyle olduğunu belirtti ve tespit edilen hataların %63'ünün yanlış ilaçlara dayandığını belirtti (34).

Elektronik reçetelerde reçeteleme hatalarının %9'unun elektronik reçetelerden olduğunu belirtilmiştir. Albarrak ve diğ. (2014) Odukoya ve ark. elektronik olarak iletilen reçetelerin reçeteleme hataları üzerindeki etkisini araştırmıştır. Odukoya ve diğ. Her 100 elektronik reçeteden 5'inde yanlış ilaç miktarı, yanlış dozaj talimatları, yanlış tedavi süresi ve yanlış dozaj formülasyonları nedeniyle hatalar olduğu gözlemlendi. Her iki çalışma Albarrak ve ark. ve Odukoya ve diğ. elektronik reçetelerdeki reçete hatalarının çok disiplinli ve çok faktörlü olduğu konusunda hemfikir (27, 31).

Doktor muayenehanelerindeki personelin (sekreter- veri giriş elemanları) yanlış girdilerinin ve eczane personelinin elektronik olarak gönderilen reçetenin içeriğinin doğruluğunu doğrulamadaki başarısızlığın reçeteleme hatalarına yol açabileceğini belirtti. Elektronik reçetelerdeki reçeteli hataların görülme sıklığına rağmen, diğer araştırmacılar reçeteli hataların ana nedeni olarak benzer ve benzer ilaçlara odaklandılar (31).

Mevcut bilgi birikimi ve literatür, reçetede hata sayısının azaltılmasının eczane nin kâr marjı üzerinde olumlu bir etkisi olduğu fikrini desteklemektedir. Nitadpakorn ve diğ. (2017), müşteri güvencesi, güven, sadakat, reçete hatasını çözme maliyeti ve

olası dava ve tazminat ödemelerinin maliyeti nedeniyle eşlik eden hatanın kârı olumsuz etkilediğini belirtmiştir (35, 36, 37).

Medikasyon hatası, çeşitli sağlık bakım ortamlarında yaygın bir morbidite ve mortalite nedenidir (38, 39). Her yaştaki hasta için önemli medikasyon hataları ortaya çıkabilir (40). Çoğu hata, dikkat eksikliği veya reçete yazanların reçeteleme kurallarını uygulamadığı için ortaya çıkmaktadır. Çalışma ortamı, reçete yazanın iş yükü, kendi hastalarına (muayene ettikleri) reçete yazıp yazmadıkları, iletişim, fiziksel ve zinde olmak (iş yükü), bilgi eksikliği, yetersiz eğitim, reçete yazmanın ciddiyetinin göz ardı edilmesi, hiyerarşik bir sağlık ekibinin ve hataların öz farkındalığının olmayışı, reçete hatalarının ortak risk faktörlerindedir (41). Reçete duplikasyonu, yanlış doz, yanlış dozaj formu, yanlış uygulama yolu ve ilaç-ilaç etkileşimlerine literatürden karşılaşılmaktadır (42, 43, 44).

Eczacı müdahalesi çalışmaları sadece tedavinin etkinliğini artırmaz aynı zamanda hastanın uyumunu da artırır (45), aynı zamanda tedavi maliyetini (46) belirgin şekilde düşürürken, ciddi reçete hatalarının (43) olası zararlarını da azaltmaktadır. Hasta bakımına eczacının doğrudan katılımı ile hastaların sağlık bakımına ciddi katkıların olduğu gösterilmiştir (47). Bu nedenle, geleneksel raftan ilaç verme ilaç dağıtma ve ilaç danışmanlığının yanı sıra, eczacının hasta çıktıları ve reçeteleme tarzları üzerindeki rollerinin kapsamı gün geçtikçe artmaktadır (48,49).

#### **4.5. İlaç Hataları**

ABD hastanelerinde her yıl, kabul edilen tüm hastaların %6,7'sinin tıbbi bir hata yaşayacağı tahmin edilmektedir. Bu hatalardan %3,1'i zarara neden olur ve %13'ü ölümcül sonuçlara neden olur. Şaşırtıcı bir şekilde, tıbbi hataların büyük bir yüzdesi sık sık meydana gelir ve hem öngörülebilir hem de önlenabilir niteliktedir. Medikal hatalar ve AİO'lar, geniş tıbbi hatalar kategorisine dahil edilmiştir. Önlenabilir AİO'lar hastanede yatan hastaların %2'sinde ortaya çıkar ve zarar veren medikal hatalar ABD'de yıllık yaklaşık 7.000 ölüme katkıda bulunur (50).

İnsanlık ücretlerinin ötesinde, medikal hatalar ve AİO'lar de ekonomik olarak maliyetlidir. Bu hatalar tedavi süreçlerini uzatabilir ve hastanede kalmanın yanı sıra terapötik ve farmakolojik müdahale gerektirebilir. IOM raporunda, AİO'nin hastane maliyetinin ortalama 4.700 dolar olduğu belirtildi. Belirli bir hastanede AİO görülme sıklığını tahmin etmek için yayınlanmış verileri kullanarak (hastane girişlerinin %6.7'si), yılda 15.000 başvuru (~ 40 / gün) olan bir kuruluş yıllık yaklaşık 5.200 ABD Doları tutarında yılda yaklaşık 1100 AİO bekleyebilir. En çarpıcı şekilde, 2000 yılında Arizona Üniversitesinde derlenen maliyet projeksiyonları, medikal hatalar morbidite ve mortalite maliyetlerinin yalnızca ABD ayaktan hasta popülasyonu arasında 177 milyar dolar aralığında olduğunu gösterdi (51, 52).

Bu analizde incelenen hata türleri arasında yanlış ilaçlar var yanlış saha ameliyatları, hastane veya tedavi kaynaklı enfeksiyonlar ve hatalı kimlikler. IOM'nin katılımı ve medikal hataların önemli etkisi ile, akreditasyon kuruluşları ayrıntılı hata önleme standartları eklemiştir. Hastaneler ve diğer sağlık kuruluşları için standart belirleyici bir kuruluş olan Ortak Akreditasyon Komisyonu (TJC-The Joint Commission), kuruluşun bir hastanenin akreditasyon incelemesinde önemli ölçüde ağırlığa sahip olan hasta güvenliği için yıllık hedefler uygulamaktadır (52).

ABD Sağlık Sigortası (Centers for Medicare & Medicaid Services CMS), sağlık kuruluşlarının Medicare hastalarına federal fon sağlamaları için belli katılım koşullarını gerektirir. Örneğin, cerrahi ve kateterizasyon gibi prosedürler sırasında veya sonrasında hastane kaynaklı komplikasyonların önlenmesini içerir. Bu gereklilik, hastanelerin tıbbi hataları önlemek için uygun süreç ve uygulamalara sahip olmalarını sağlamak amacıyla gözden geçirme sırasında ciddi bir şekilde değerlendirilir.

Hipokrat yemininden olan bu esas “Önce zarar verme” anlamına gelir ve sağlık çalışanlarının istenmeyen ilaç etkilerinin önlenmesindeki rolünü kapsamaktadır. Çoğu tıbbi hata hastaya zarar vermez. Hasar meydana gelirse, hastanede izlenen fazladan bir izleme gününden kalıcı bedensel hasar ve hatta ölüme kadar değişebilir. Hastaya zarar vermesi muhtemel olan ilaç hataları arasında yanlış ilaç verilmesi (tabletlerin uygun olmayan şekilde ezilmesi gibi), ilaçların yanlış yoldan verilmesi (örneğin, IV'e karşı

kas içi) ve yanlış ilaçların verilmesi yer alır. İnsülin, morfin ve heparin, hastalara zarar verebilecek hatalarda en sık rol oynayan ajanlar olarak belirtilmektedir (53, 54).

#### 4.5.1. İlaç hatalarının nedenleri

Uygun ilacın seçilmesi, ilacın saklanması tedarik zincir, ilacın hastaya sunulmak üzere hazırlanması, örneğin eczaneden sunulması ve hastaya verilmesi, hastaya uygulama ve uyguladıktan sonra ilacın takibi gibi, ilaç seçimi ve tedariki ilaç işlemindeki adımlardır. Bu adımların ilki olan ilaç seçimindeki tıbbi hata, hasta ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli ilaç stoku siparişi vermeme, süresi dolmuş ilaç siparişi vermeyi, ürün kıtlığı ve geri çağırma sırasında ikame ile karışıklığı ve yanlış ürün sipariş etmeyi içerir. İkinci adım depolama olup buradaki tıbbi hata uygun olmayan şekilde depolanan herhangi bir ilaç daha sonra bir hastaya verildiğinde ortaya çıkar. Bu, bir ilacın soğutulmamasını veya bir ilacı ışıktan koruyamamayı içerebilir.

Üçüncü adım ise sipariş vermek ve aktarmaktır. Siparişte tıbbi hatalar seçilen ilaç ve/veya dozu, sıklığı veya doz süresi, hastanın hastalığı veya fizyolojik durumu için uygun olmadığına meydana gelir. Reçeteleme aşamasındaki tıbbi hatalar ilaç siparişini doğru şekilde yorumlayamamaktan oluşur.

Hazırlık ve dağıtım sırasında sağlık mensupları (eczacı vd.), bir ürünün doğru ilacı, dozu veya derişimi elde etmeli ve sunuma öyle hazır etmelidir. İlaç dağıtım hataları, verilen ilaç ile asıl reçete arasındaki uyumsuzluk olarak tanımlanır. Benzer şekilde, uygulamadaki bir tıbbi hata, ilacın hastaya nasıl verildiği ile doktordan veya hastane kılavuzlarından alınan uygulama talimatları arasındaki herhangi bir tutarsızlıktır. İlacın etkilerinin izlenmesinde ve değerlendirilmesinde etkili olan ilaç hataları, bir ilacın terapötik etkisinin uygun bir şekilde izlenmesini sağlamadığı veya ilacın ters bir etkisini şeklinde tanımlanmaktadır.

Bir analiz, en sık rastlanan hataların, bir ilacın yanlış reçete edildiği (%18,5), dozaj veya miktarın, reçete edilen ilacın uygulanmadığı dağıtım (%25,5) ve ihmal (%25,6) sırasında yanlış yorumlandığı reçeteleri içerdiğini göstermiştir (54).

Diğer çalışmalar, ilaç sipariş sürecinin biraz farklı tanımlarına sahiptir. Bates ve diğ. tıbbi hataların %49'unun sipariş aşamasında, %11'i transkripsiyon aşamasında, %14'ü işleme (hazırlama ve dağıtma) aşamasında ve uygulama aşamasında %26 oranında meydana geldiğini tespit etmişlerdir (55).

Sipariş aşamasındaki hataların çoğu yanlış doz veya sıklık, bilinen ilaç alerjisi ve ilaç-ilaç etkileşimleridir. Uygulama aşamasında, yanlış doz veya yanlış ilaç uygulama tekniği gibi birçok hata meydana gelir (56).

İlaç hataları önlenebilir. Bir hatadan kaynaklanıyorsa AİO'lar önlenebilir. Bir analizde, Leape ve ark. AİO'ların üçte ikisinin yaklaşık %40 oranında ilacı karşılayanın ihmalden kaynaklanan hata insidansı ile önlenebilir olduğu saptanmıştır (57).

Bu çalışma hataları teşhis, tedavi, önleyici veya diğer olarak sınıflandırmaktadır. Anahtar, hata riskini tamamen azaltmak için ilaç karşılanmasında doğru adımda uygun sistemi veya süreci bulmaktır.

#### **4.6. Sık Karşılaşılan İlaç Hataları**

- Etiketlerde veya ambalajlarda belirsiz yitilik
- İlaç ürünü isimlendirmesi (benzer sesli veya benzeyen şekilli isimler, ilaç isimlerinde önek ve sonekler)
- Ekipman arızası veya arızası
- Okunaksız el yazısı
- Yanlış transkripsiyon reçeteleme
- Yanlış dozaj hesaplaması
- Yetersiz eğitilmiş personel
- Reçetede kullanılan uygunsuz kısaltmalar
- Etiketleme hataları
- Aşırı iş yükü
- Bireysel performansta gecikmeler
- Üretilmeyen ruhsatı iptal olan- tedavülden kalkan ilaç

İlaç kullanım sistemleri son derece karmaşıktır. Bu nedenle, riski azaltmak ve ilaçların güvenli kullanımını teşvik etmek için yerleşik korumalara sahip sistemler oluşturmak çok önemlidir. İlaç sipariş etme, verme ve uygulama sistemleri hatayı en aza indirecek veya önleyecek şekilde tasarlanmalıdır.

İlaç kullanım sürecinde her aşamasında hatalar meydana gelebilir. Her hatanın türü için, hatanın kök nedenini veya ana nedenini belirlemek önemlidir. Hatayı araştırıp kök nedenini belirledikten sonra, Medikasyon hataları için bir izleme sistemi oluşturulmalıdır. Birden çok izleme sistemi örneği mevcuttur; hatalar, hatanın türüne veya hastanın zararının derecesine göre gruplandırılabilir.

#### **4.6.1. İlaç hatalarını önleme**

Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Birliği (American Society of Health-System Pharmacists-ASHP), akut ve ayaktan bakım ortamlarında hasta bakım hizmeti sunan eczacıları temsil eden profesyonel bir organizasyondur.

Daha güvenli ilaç dağıtım sistemleri tasarlamak için veriler toplanmalı, analiz edilmeli ve sonuçlar çıkarılmalıdır. Reçete hataları, meydana gelen teknik hata türüne göre sınıflandırılabilir. ASHP Hastanelerde İlaç Hatalarını Önleme İlkeleri aşağıdaki tabloda gösterilmektedir. Sistem arızaları, sağlık uzmanlarına günümüzün karmaşık tıbbi teslim işlemlerinde doğasında bulunan zayıflıklar hakkında çok şey öğretmektedir. Reçete hataları ve istenmeyen ilaç etkileri için izleme sistemleri kurulduktan sonra, hataları önlemek için süreçler ve sistemler uygulanabilir. Bu, mevcut bilgisayar programında bir yükseltme, o yazılımda bir yükseltme veya tamamen yeni bir sistem kurularak yapılabilir. Hem sesteş hem de benzeşen ilaçların ayrılması yapılabilir.

Uygunsuz ilaç, doz veya uygunsuz monitörizasyonu önlemek için rehberlere göre önceden basılmış emirleri oluşturma ve personelin eğitimi gerekli ve izleme ve takibe sıklıkla ihtiyaç duyulur.

Tıbbi hataları azaltmak için stratejileri:

1. Bilgisayarlı ordir girişi
2. Barkod taramasıyla etkinleştirilen otomatik ilaç dağıtım dolapları
3. Barkod destekli ilaç yönetimi
4. Elektronik tıbbi kayıtlara iki yönlü Smart IV infüzyon pompaları

Çalışmalar birçok tıbbi hata ve istenmeyen ilaç etkilerinin önlenebilir olduğunu göstermiştir. Çok sayıda çalışma, tüm stratejilerin kabaca %25'ini ve çeşitli stratejiler uygulandığında istenmeyen ilaç etkilerinin asla gerçekleşmeyeceğini göstermiştir. Elektronik reçete ordırlarının önlenebilir istenmeyen ilaç etkilerini %7 azalttığı ve ele geçirilmeyen ciddi tıbbi hataları %50 azalttığı gösterilmiştir.

Barkod veya karekod taramasıyla etkinleştirilen otomatik ilaç dağıtım gibi diğer stratejiler, depolama ve dağıtım hatalarını azaltmaya yardımcı olur. Bu strateji, eczacıların ve eczane teknisyenlerinin çifte güvenlik sağlamak için hem stoklama örneğin rafları doldururken ve raflardan ilaçları çıkarırken barkod veya karekod tarayıcıyı kullanmaları önerilmektedir. Karekod veya barkod okuyucu kullanımı, bu teknolojiyi zaten uygulayan birçok sağlık sistemiyle popülerlik kazanmaktadır. Uygun bir şekilde kullanıldığında, karekod veya barkod okuyucu tıbbi hataları %65 ila %86'ya kadar oranlarda azaltabildiğine dair çalışmalar vardır (58, 59).

Ayrıca, kare-barkod sistemi ayakta tedavi alanlarındaki ilaç uygulama hatalarını özellikle de kare-barkodun rutin olarak kullanılmadığı acil durum departmanındaki ilaç hatalarını önlediği gösterilmiştir (60).

Kare-barkod sistemi süreci, eczane tarafından ilaç üzerinde bir kare-barkodla verilen ilaçları kullanmayı içerir. Bu kare-barkod sistemi IV ilaçlar da dahil olmak üzere ilacın uygulama yolundan bağımsız olarak tüm ilaçları kapsamaktadır. Yanlış ilaç taranırsa, bir uyarı görünecektir. Diğer stratejilerde olduğu gibi, kare-barkod sistemi yönetiminde de hata potansiyeli vardır. Örnek olarak, uyarıları dikkate almamak kılan veya barkodu taramadan önce ilacı vermek veya hastane ise ilacı uygulayan hemşirelerin kare-barkod sistemini kullanmamasını içerir. Bu örneklerin her ikisi de bir ilaç hatalarına veya istenmeyen ilaç etkilerine veya her ikisine neden olabilir.

İlaç hatalarının ve istenmeyen ilaç etkilerinin hastalar ve sağlık sistemine olan etkilerini her zaman akılda tutmak gerekir. Sağlık sistemleri ve sağlık eğitiminin maliyeti, kurtarılan hayatların değerine kıyasla önemsizdir.

#### **4.6.2. İlaç mütabakatı (Medication reconciliation)**

İlaç mutabakatı, hastanın ilaç ordırlarını hastanın aldığı tüm ilaçlarla karşılaştırma sürecidir. Bu mutabakat, atlama, duplikasyon (mükerrer) dozlama hataları veya ilaç etkileşimleri gibi ilaç hatalarını önlemek için yapılır. Yeni ilaçların ordır edildiği ya da mevcut ordırların yeniden yazıldığı her tedavi geçişinde yapılmalıdır. Tedavideki geçişler, düzenleyici, hizmet, uygulayıcı veya bakım seviyesindeki değişiklikleri içerir. Bu işlem beş adımdan oluşur:

- (1) mevcut ilaçların bir listesini geliştirmek;
- (2) reçete edilecek ilaçların bir listesini geliştirmek;
- (3) iki listedeki ilaçları karşılaştırmak;
- (4) karşılaştırmaya dayanarak klinik kararlar vermek;
- (5) yeni listeyi uygun bakıcılara ve hastaya iletir.

İlaç mutabakatı, bir hastanın mevcut ilaçlarından mümkün olan en eksiksiz ve doğru listeyi oluşturmak ve listeyi hasta kaydındaki veya ilaç siparişlerindeki listeye karşılaştırmak için resmi bir işlemdir (61).

İlaç mutabakatı (Medication reconciliation), sağlık bakım geçişleri dönemlerinde tıbbi hataları- kazaları azaltmak için en önemli güvenlik uygulamalarından biridir. Hastane yatışlarında ve taburculuk işlemlerinde daha önce kullanılan ilaçlarının mutabakatı yapılarak yeni ordırların değerlendirilmesini kapsamaktadır. Bu sürecin her yerinde eczacı bulunmalıdır. Amerika'daki hastane sağlık sistemi, acil servis departmanını, hastaların %30 ila %40'ının ilaç kabul mutabakatı yapmak için kullanıyor. Bu



görev ilaçların yeniden değerlendirilerek mutabakatı, eyalet kurallarına ve düzenlemelerine bağlı olarak eczacı, stajyer eczacı veya eczane teknisyeni tarafından yapılabilir (62).

Taburculuktaki ilaç uzlaştırması, hastaların sadece ilaçlarını ve oluşabilecek yan etkileri nasıl almaları gerektiğini bilmelerini sağlamakla kalmamakta, aynı zamanda onları ilaç listelerine yeni eklemeler veya silmeleri konusunda uyarılmaktadır. Bu uyarı eczacı, stajyer eczacı, eczacı teknisyeni tarafından hasta yakınlarına da yapılabilir (62).

#### **4.7. Valproat**

Valproat (VPA), absans, tonik-klonik ve miyoklonik nöbetleri içeren parsiyel ve jeneralize nöbetlerin tedavisinde kullanılan bir karboksilik asit türevi antikonvülzandır. Ek olarak, VPA bipolar-afektif bozukluğu olan hastalarda ve ayrıca migren baş ağrılarının profilaksisinde de kullanılır. Nöbetler için VPA, monoterapi olarak veya diğer anti epileptik ilaçlarla (AED'ler) kombinasyon halinde kullanılabilir (63).

##### **4.7.1. Valproat absorpsiyonu**

VPA neredeyse tamamen emilir. Kapsüllerin ve enterik kaplı tabletlerin biyoyararlanımı benzerdir, ancak enterik kaplı formda daha fazla değişkenlik vardır. Klinisyenin VPA'nın mevcut tüm oral formülasyonlarının çok farklı absorpsiyon paternlerine sahip olduğunu bilmesi gerekmektedir. Bunların birbirinin absorpsiyon açısından aynıysa olarak değerlendirilmemesi gerektiğini bilmesi önemlidir. Örneğin, VPA kapsülleri ve şurubu hızlı bir şekilde emilir. Enterik kaplamalı formları gecikmeli salım formları hem gelişmiş gastrointestinal (GI) tolere edilebilirlik hem de gecikmeli emilim sergilerler; ikincisi, serum konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alanın (Area Under the Curve, AUC) sağa kaymasına neden olur (63).

VPA türevi bazı tabletler gecikmelidirler fakat sürekli salıverilmemektedir. Bazı formları sürekli salımlı bir profil sergiler ve oral kapsüller ve çözelti ile karşılaştırıldığında düşük pik konsantrasyon noktası değişkenliği nedeniyle daha iyi tolere edilebilir (63).

#### 4.7.2. Valproat dağılımı

VPA, merkezi sinir sistemine (MSS) hızla dağılır. Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) VPA konsantrasyonları, serbest serum konsantrasyonlarından daha düşük olma eğilimindedir. Beyin toplam ve serbest plazma konsantrasyon oranları sırasıyla ~ 0,1 ile 0,5'tir; Bununla birlikte, önemli bir hastalar arası değişkenlik vardır. VPA'nın taşınımının yanı sıra beyinden akışı ilgili kesin mekanizma belirsizliğini koruyor. Kan-beyin bariyeri boyunca VPA dağılımına hem pasif difüzyon hem de taşıyıcı transport mekanizmaları aracılık edebilir, VPA'nın beyine bir yağ asidi seçici anyon değiştirici tarafından aracılık ettiği ve probensid duyarlı bir aktif transport sistemi aracılığıyla taşınması aracılık ediyor olabilir (63).

VPA ayrıca anne sütüne belli oranlarda geçer. Bebek konsantrasyonu emziren annenin %4 ile %12'si arasında değişen tipik serum konsantrasyonları ile anne sütüne de dağıtılır (63).

Dağılım hacminin ilaç etkileşimi ve klinik bazı faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir.

VPA monoterapide kullanıldığında hastalık ya da ilaç etkileşimlerinin olmadığıda dağılım hacmi (V) değerlerini sağlar. Tekli doz değerleri, tekli bir dozdan sonra ve kararlı hal (steady state) koşulları altında belirlenen kararlı hal hacminden sonra belirlenmiştir. VPA'nın dağılım hacmi nispeten küçüktür. Yetişkinlerde 0,12-0,19 L / kg ile çocuklarda 0,2-0,3 L / kg arasında değişmektedir (63).

VPA Proteine bağlanması klinik açıdan çok önemli bir parametredir. VPA, albümine bağlı %90 ile %95 proteindir ve protein bağlanması doyurulabilir.

Yetişkinlerde, <75 mg / L total konsantrasyonlarda, bağlanmamış VPA yüzdesi %7 ile %10 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, 100-150 mg / L'lik toplam konsantrasyonlarda, bağlanmamış olan yüzdesinin, bu aralığın her iki ucunda sırasıyla, ~%15 ila%30'a yükselmesi beklenebilir. Bu etki anlamlı hipoalbuminemili hastalarda çok daha fazla olabilir (64, 65).

Bu nedenle, serbest konsantrasyon dozla orantılı olarak artabilse de toplam konsantrasyonlar eğrisel kinetik sergileyebilir yani, doz değişimli konsantrasyonlarda orantılı artışlardan daha azdır (66).

Klinisyenler albumin konsantrasyonlarının değiştirilebileceği hastalarda plazma konsantrasyon verilerini değerlendirirken bu doymuş bağlanmaya dikkat etmelidir. Bağlanmayan yüzdesi toplam konsantrasyondan daha fazla dalgalanmaktadır. Sabahları serbest yağ asidi konsantrasyonlarındaki dalgalanmalar ve bağlanmayan konsantrasyonlardaki diurnal farklılıklar ve toplam klirens nedeniyle bu dalgalanmalar olmaktadır (67).

#### **4.7.3. Valproat metabolizması ve eliminasyonu**

VPA öncelikle karaciğer tarafından elimine edilir, ancak klinik olarak önemli ilk geçiş metabolizması yoktur. VPA düşük düzeyde ekstraksiyon olduğu için klirens kan akışından bağımsızdır. Bir dozun sadece %3 ila %7'si idrarda değişmeden atılır. Karaciğerde VPA'nın metabolizması geniştir. Üç ana metabolik yol, önem sırasına göre:

1. glukuronik asit ile konjugasyon
2. mitokondrial  $\beta$ -oksidasyon
3.  $\Omega$ -oksidasyon (63).

En bol miktarda bulunan metabolit olan VPA-glukuronid, idrarda ölçülen (recovered) dozun ~%60'ını oluşturur ve VPA, glukuronid konjüгатlarını oluşturan diğer ilaçların metabolizmalarını kompetitif bir şekilde önleyebilir (63).

Yaşlı bakım evlerinde yapılan çalışmalar, yaşlı kadınların, erkeklerden ~%27 daha az olan oral klirensine sahip olabileceğini göstermektedir. Her ne kadar sitokrom P450 izoenzimleri, VPA metabolizmasının sadece az bir kısmından sorumlu olsalar da, hem aktif hem de potansiyel olarak toksik metabolitlerin oluşmasında oldukça önemli görünmektedirler. Uygulanan bir VPA dozunun yaklaşık %10'u, 2A6, 2B6 ve 2C9 dahil olmak üzere CYP izozimleri ile metabolize edilir (63).

Doymamış metabolitlerden ikisi, 2-en-VPA ve 4-en-VPA, antikonvülsan aktiviteye sahip olabilir. 2-ene-VPA metaboliti, beyinde kronik dozajla birikir (68).

VPA'nın potansiyel hepatotoksik metabolitlerinden biri olan 4-en, eşzamanlı enzim indükleyicileri bulunan hastalarda, kısmen de olsa, çocuklarda çoklu-tedavilerde görülen yüksek hepatotoksisite insidansına yol açan daha büyük miktarlarda üretilebilir (69).

CYP 2C9 \* 1 4-ene-VPA oluşumundan sorumlu görünür. 4-ene-VPA'nın aksine, 2-ene-VPA'nın embriyotoksisite veya hepatotoksisite göstermediği görülüyor. Kanıtlanmamış olmasına rağmen, CYP2C9'daki işlev mutasyonlarının kaybının VPA plazma konsantrasyonlarında orta dereceli artışlara yol açması mümkündür (63, 70).

Klirens öncelikle hastanın yaşına ve eşlik eden ilaçlara bağlıdır. Yenidoğanlar VPA'yı çocuklardan veya yetişkinlerden daha yavaş elimine eder. Yaşlı popülasyonda çok az şey bilinmesine rağmen, insan karaciğer mikrozoamlarını kullanan in vitro çalışmalar yaşlı ve genç karaciğerlerde VPA-glukuronid oluşumunda bir fark olmadığını göstermektedir (71).

VPA konsantrasyon-zaman profillerindeki günlük dalgalanmaların büyük olması nedeniyle, klinisyenler günün farklı saatlerinde görünür "dip" konsantrasyonlarını izlerken dikkatli olmalıdırlar (67).

VPA daha yüksek konsantrasyonlarda daha düşük klirens, görünür klirens konsantrasyonla ilgili değişiklikler gösterir. VPA'nın daha yüksek konsantrasyonlarda daha belirgin olan oral klirensi, doymuş protein bağlanmasını veya intrinsik klirensin kısmi doyumluğuna işaret edebilir. VPA, standart hemodiyalizle (<%20) verimli bir şekilde izale edilmez, ancak high-flux hemodiyaliz etkilidir (63).

## 4.8. İlaç-İlaç Etkileşimi

Sağlık profesyonellerinin hasta güvenliğini sağlamaya ve ilaca bağlı zararları önlemek sorumluluğu olduğundan, ilaç etkileşimi ilkelerini ve kanıta dayalı klinik kararlar vermek için ilaç etkileşimi karar destek araçlarının nasıl uygulanacağını anlamak önemlidir (10).

İlaç etkileşimi, absorpsiyon, dağılım, metabolizma veya atılımdaki değişiklik nedeniyle bir ilacın veya metabolitlerinin farmakokinetik değişikliklerinin veya etki mekanizmasını etkileyen farmakodinamik değişikliklerin sonucudur. Çeşitli ilaç etkileşimleri vardır. Klasik etkileşim iki ilacı (ilaç-ilaç) içermekle birlikte, ilaç etkileşimi bir ilacın bir besin maddesi, kimyasal, gıda, bitkisel, hastalık veya laboratuvar testi ile etkileşimini içerebilir (10).

Bazı hasta popülasyonları, yaş, cinsiyet, ırk ve böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi komorbiditelerden dolayı ilaç etkileşimlerine karşı daha hassastır. Etkileşim için daha yüksek potansiyele sahip olan ilaçlar, dar bir terapötik indeksi (Narrow Therapeutic Index -NTI) olan ilaçlardır (10).

### 4.8.1. Farmakokinetik değişiklikler

**Uygulama / Emilim:** Emilimdeki değişikliklerden kaynaklanan ilaç etkileşimleri şu sebeplerle oluşmaktadır (10):

1. Mide pH'ındaki değişiklikler,
2. Gastrointestinal (GI) kanalda kompleks oluşumu,
3. GI motilitedeki değişimler ve
4. P-Glikoprotein (P-gp) ilaçların bağırsaktan emilim modülasyonu.

**Dağılım:** Protein bölgelerine (örneğin albümin) bağlanan ilacın, özellikle aynı bağlanma bölgesi için daha fazla afiniteye sahip olan bir ilaç tarafından yer değiştirilmesidir. Daha yüksek derecede plazma protein bağlanması olan ilaçların yer değiştirmesinden kaynaklanan ilaç etkileşimleri olarak tanımlanabilir (10).

**Metabolizma:** Çoklu ilaç tedavisi sırasında klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerinin yaygın en çok rastlanılan nedenlerinden biri, sitokrom P450 izoenzimlerinin (CYP'ler) önemli rol oynamaktadır. Birçok ilaç etkileşimi, CYP enzimlerinin inhibisyonu veya indüklenmesi sonucu meydana gelir (10).

**Boşaltım / Eliminasyon:** İlaçlar, esasen renal tübüler boşalma ve safra boşaltım yoluyla elimine edilir. İlaç etkileşimleri, aktif tübüler sekresyon seviyesindeki yarışmalı, tübüler sekresyon ile etkileşim veya tübüler yeniden emilim sırasındaki rekabet sonucu ilaçların ve bunların metabolitlerinin böbrek tarafından elimine edilmesi sırasında oluşabilir (10).

#### 4.8.2. Farmakodinamik etkileşimler

Farmakodinamik etkileşimler, bir ilacın varlığı, farmakokinetik değişiklikler olmadan başka bir ilacın etkisini değiştirdiğinde meydana gelmektedir. Additif veya sinerjik etkileşimler veya antagonistik etkileşimlerle sonuçlanan, fizyolojik mekanizmalarla etkileşimi içeren dolaylı sistemler tarafından ilaç reseptörü seviyesindeki rekabetler nedeniyle olabilir (10).

Hasta güvenliği girişimleri, sağlık hizmeti sunumu sistemini, yüksek öncelikli bir alan olarak ilaç hatası önleme ile iyileştirme çabalarında genişledi. Sağlık hizmeti sağlayıcıları, ilaç etkileşimlerini yönetmek için en uygun yaklaşımları geliştirme konusunda giderek daha fazla zorlanmaktadır. Başlıca zorluk, bilgisayarlı ilaç etkileşimi tarama sistemlerinin, sorgulanabilir klinik öneme sahip çok sayıda ilaç-ilaç etkileşimini tespit etmesidir. Uzman grupları, ilaç etkileşimlerini yönetmek için klinik karar destek uyarılarının kullanılabilirliğini geliştirmek için önerilerde bulunmuştur (10).

İlaç etkileşimleriyle ilgili verilerin karmaşıklığı ve sağlık hizmetleri sistemlerindeki karmaşıklıklar göz önüne alındığında, sağlık hizmeti sağlayıcıları ilaç etkileşimlerini yönetmek için optimal yaklaşımlar geliştirmeye giderek daha fazla tartışılmaktadır. Hasta güvenliği girişimlerinde yüksek öncelikli bir alan olarak ilaç hataları önleme ile sağlık hizmeti sistemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunmuştur. İlaç hataları; reçeteleme, ordir iletişimi, ürün etiketleme, paketleme, isimlendirme, bileşim, dağıtım, yönetim, eğitim, izleme ve kullanım dahil olmak üzere profesyonel uygulama, tıbbi ürünleri, prosedürleri ve sistemleri ile ilgili olabilir (72, 73).

İlaç-ilaç etkileşimlerine maruz kalma, önlenabilir bir ilaç ile ilgili zararın önemli bir kaynağı olduğundan, ilaç etkileşimi yönetimi de dahil olmak üzere uygun ilaç kullanımını ilaç hatalarını önleyecektir (74).

Bazı durumlarda ilaç etkileşimlerinin oldukça önemli olduğu düşünülmektedir ve zarar verebilir. Hastalar, reçetesiz satılan ilaçlar, şifalı bitkiler ve gıda takviyeleri dahil tam bir ilaç profilini korumanın önemi hakkında bilgilendirilmelidir (10).

Farmakogenetik bilgilerin hastaların risk değerlendirmesine dahil edilmesi, ilaç-ilaç etkileşimlerini önleme ve biyolojik ilaçlarla etkileşimleri daha iyi değerlendirme yeteneğimizi geliştirecektir. İlaç onayından sonra daha kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Popülasyon bazlı çalışmalar ilaç etkileşimlerinin ciddiyetini, insidansını ve klinik önemini belirlemek için faydalıdır (10).

## 5. MATERYAL VE METOT

Kocaeli ili Çayırova ilçesindeki serbest eczanelerden karşılanan valproik asit ve türevi (VPA) ilaçların reçeteleme kaynaklı problemlerinin tespitinin yapılması amacıyla bu çalışma eczanelerden karşılanan reçetelerin analiz edilmiştir.

Ardından global anlamda da kabul edilen ilaç-ilaç etkileşim program(ları) kullanılmak suretiyle incelenen reçete hatalarının istatistik analizleri yapılmış ve hataların olası sebeplerinin değerlendirilmesi yoluyla olası hataların engellenmesi ve/veya hatayı engelleme en aza indirme yollarının tespiti tartışılmıştır.

Kocaeli ilinin, Çayırova ilçesindeki 01/11/2019 tarihi itibariyle 26 eczane bulunmaktadır.

Eczanelerin altısından yani yaklaşık %23'ünden bir yıl boyunca (01/11/2018-01/11/2019 tarihleri arasında) karşılanmış olan valproik asit ve türevi reçeteleri analiz edilerek ilaç etkileşimleri vb. ilaç reçeteleme hataları güncel literatür ışığında tespit edilerek gruplandırılmıştır.

İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'na 08.01.2019 tarihinde başvuru yapılmış olup 16/01/2019 tarih E.1800 tarihli yazısı ve eklerindeki 11/01/2019 tarih ve 38 numaralı karar ile oybirliği ile etik kurul onayı verilmiştir.

İstatistik analizler için IBM Statistical Package for Social Sciences 26 ® (SPSS) 1989-2019 paket programı kullanılmıştır. Veriler ortalama, standart sapma, yüzde şeklinde ifade edilmiş, değişkenler arasındaki ilişkinin korelasyon katsayıları ile incelenmesi yapılmış ve değişkenler arasındaki farklılık ayrıca analiz edilmiştir. Çalışmamızda “ $p < 0.05$  olasılık değeri” anlamlı değer olarak kabul edilmiştir.



## 6. BULGULAR

Çalışmamızın parametrelerinin normallik analizi One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test ile yapılmıştır. Buna göre hiçbir parametrenin normal dağılım göstermediği saptanmıştır.

Başka bir ifade ile: Eczacının Mesleki Tecrübesi (Yıl), Eczanenin Personel Sayısı, Günlük Toplam Doz (Gr), Polifarmasi (VPA+ Başka Diğer Etkin Madde) Sayısı, Polifarmasi (VPA+ Başka Diğer Müstahzar) Sayısı, Reçete Tarihi, Reçetede Kutu Sayısı, Reçetelik Uyunç (Yalnız Bu Reçetede; 1= %100; >1 ise Fazla İlaç Almış), Son 1 Yılda Doktora Gitme Sayısı, Son 1 Yılda Kaç Reçetede VPA Yazdırdı, Yaş (Hastanın), Yıllık Uyunç (1= %100; >1 ise fazla ilaç almış) nümerik verilerinin hiçbirinin normal dağılım göstermediği saptanmıştır.

### 6.1. Tanımlayıcı İstatistikler

İlgili reçeteler Hastanın Cinsiyeti, Reçeteyi Karşılıyan Eczacının Cinsiyeti, Eczacı Klinik Eczacı Mı? Eczane Adı, Raporlu Hasta Mı? Reçeteyi Yazan Dr. Branşı nominal değişkenleri frekans ve yüzde dağılım şeklinde aşağıdaki tablolarda incelenecektir.

#### 6.1.1. Nominal parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 6.1 Cinsiyet

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	Kadın	205	52,6	52,6	52,6
	Erkek	185	47,4	47,4	100,0
	Total	390	100,0	100,0	

Tablo 6.2 Reçeteyi Karşıl原因an Eczacının Cinsiyeti

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	Kadın	82	21,0	21,0	21,0
	Erkek	308	79,0	79,0	100,0
	Total	390	100,0	100,0	

Tablo 6.3 Eczacı Klinik Eczacı mı?

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	Hayır	357	91,5	91,5	91,5
	Evet	33	8,5	8,5	100,0
	Total	390	100,0	100,0	

Tablo 6.4 Eczane Adı

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	D Eczanesi	46	11,8	11,8	11,8
	C Eczanesi	33	8,5	8,5	20,3
	B Eczanesi	138	35,4	35,4	55,6
	A Eczanesi	55	14,1	14,1	69,7
	M Eczanesi	69	17,7	17,7	87,4
	O Eczanesi	49	12,6	12,6	100,0
	Total	390	100,0	100,0	

Tablo 6.5 Raporlu Hasta mı?

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	Hayır	28	7,2	7,2	7,2
	Evet	362	92,8	92,8	100,0
	Total	390	100,0	100,0	

Tablo 6.6 Reçeteyi Yazan Doktor Branşı

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	Aile Hekimi	369	94,6	95,6	95,6
	Nörolog	13	3,3	3,4	99,0
	Psikiyatrist	4	1,0	1,0	100,0
	Total	386	99,0	100,0	
Kayıp veri	System	4	1,0		
Total		390	100,0		

#### 6.1.2. Nümerik parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri

Aşağıdaki şu parametrelerle ilgili tanımlayıcı istatistikler yapılacaktır:

Bu Reçetede ki Uyunç (Bu Tek Varsa), Eczacının Mesleki Tecrübesi (Yıl), Eczanenin Personel Sayısı, Elindeki Tablet Sayısı, Günlük Toplam Doz (Gr), Kullanılması Gereken Yıllık Tablet Sayısı, Kutu Sayısı, Polifarmasi Diğer Etken Madde Sayısı, Polifarmasi Diğer Müstahzar Sayısı, Reçete Tarihi, Son 1 Yılda Doktora Gitme Sayısı, Son 1 Yılda Kaç Reçetede VPA Yazdırdı, Tek Seferlik Doz (Gr), Yaş (Hasta), Yıllık Reçetelenen Tablet Sayısı, Yıllık Uyunç.

Tablo 6.7 Nümerik Parametrelerin Tanımlayıcı İstatistikleri

	N	Ortalama	Std. Hata Ortalaması	Medyan	Mod	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
	Geçerli							
<b>Bu Reçetede Uyunç (Bu Tek Varsa)</b>	390	0,09374	0,002406	0,12050	0,125	0,047523	0,010	0,347
<b>Eczacının Mesleki Tecrübesi (yıl)</b>	390	9,95	0,370	8,00	3	7,315	3	22
<b>Eczanenin Personel Sayısı</b>	390	3,32	0,046	3,00	3	0,900	2	5
<b>Elindeki Tablet Sayısı</b>	390	522,2308	19,25119	360,0	720,00	380,18044	30,00	2160,00
<b>Günlük Toplam Doz (gr)</b>	390	2,1000	0,04112	2,0000	2,00	0,81209	0,20	4,00
<b>Kullanılması Gereken Yıllık Tablet Sayısı</b>	390	1512,0000	29,60758	1440,0	1440,00	584,70289	144,00	2880,00
<b>Kutu Sayısı</b>	390	4,55	0,131	5,00	6	2,581	1	12
<b>Polifarmasi Diğer Etken Madde Sayısı</b>	390	2,63	0,085	3,00	2	1,687	0	7

	N	Ortalama	Std. Hata Ortalaması	Medyan	Mod	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
<b>Polifarmasi Diğer Müstahzar Sayısı</b>	390	2,43	0,079	2,00	1	1,554	0	6
<b>Reçete Tarihi</b>	390	MAY 19	5 14:23:32,129	MAY 19	NOV 18	110 14:02:03,987	NOV 18	NOV 19
<b>Son 1 Yılda Doktora Gitme Sayısı</b>	390	11,13	0,347	10,00	5	6,856	1	28
<b>Son 1 Yılda Kaç Reçetede VPA Yazdırdı</b>	390	3,82	0,081	4,00	4	1,603	1	8
<b>Tek Seferlik Doz (gr)</b>	390	554,49	8,365	500,00	500	165,188	50	1000
<b>Yaş (Hasta)</b>	390	36,71	0,793	34,00	24	15,668	7	89
<b>Yıllık Reçetelenen Tablet Sayısı</b>	390	136,5385	3,92016	150,0	180,00	77,41696	30,00	360,00
<b>Yıllık Uyunc</b>	390	0,355215	0,0120883	0,33	0,5000	0,2387252	0,0208	1,5000

Tablo 6.8 Eczacının Meslekteki Tecrübesi (Yıl)

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	3	136	34,9	34,9	34,9
	5	46	11,8	11,8	46,7
	8	57	14,6	14,6	61,3
	12	33	8,5	8,5	69,7
	19	69	17,7	17,7	87,4
	22	49	12,6	12,6	100,0
	<b>Total</b>	390	100,0	100,0	

Tablo 6.9 Eczanenin Personel Sayısı

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	2	46	11,8	11,8	11,8
	3	242	62,1	62,1	73,8
	4	33	8,5	8,5	82,3
	5	69	17,7	17,7	100,0
	<b>Total</b>	390	100,0	100,0	

Tablo 6.10 Günlük Toplam Doz (gr)

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	,20	2	,5	,5	,5
	,60	1	,3	,3	,8
	1,00	66	16,9	16,9	17,7
	2,00	249	63,8	63,8	81,5
	3,00	34	8,7	8,7	90,3
	4,00	38	9,7	9,7	100,0
	<b>Total</b>	390	100,0	100,0	

Tablo 6.11 Günlük Toplam Doz (gr)

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	100,0	2	,5	,5	,5
	300,0	1	,3	,3	,8
	500,0	66	16,9	16,9	17,7
	1000,0	249	63,8	63,8	81,5
	1500,0	34	8,7	8,7	90,3
	2000,0	38	9,7	9,7	100,0
	<b>Total</b>	390	100,0	100,0	

Tablo 6.12 Kullanılması Gereken Yıllık Tablet Sayısı

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	144,00	2	,5	,5	,5
	432,00	1	,3	,3	,8
	720,00	66	16,9	16,9	17,7
	1440,00	249	63,8	63,8	81,5
	2160,00	34	8,7	8,7	90,3
	2880,00	38	9,7	9,7	100,0
	<b>Total</b>	390	100,0	100,0	

Tablo 6.13 Kutu Sayısı

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	1	52	13,3	13,3	13,3
	2	46	11,8	11,8	25,1
	3	60	15,4	15,4	40,5
	4	34	8,7	8,7	49,2
	5	20	5,1	5,1	54,4
	6	142	36,4	36,4	90,8
	7	1	,3	,3	91,0
	9	19	4,9	4,9	95,9
	10	3	,8	,8	96,7
	11	1	,3	,3	96,9
	12	12	3,1	3,1	100,0
	<b>Total</b>	390	100,0	100,0	

Tablo 6.14 Polifarmasi Diğer Etken Madde Sayısı

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	0	43	11,0	11,0	11,0
	1	72	18,5	18,5	29,5
	2	77	19,7	19,7	49,2
	3	70	17,9	17,9	67,2
	4	65	16,7	16,7	83,8
	5	52	13,3	13,3	97,2
	6	6	1,5	1,5	98,7
	7	5	1,3	1,3	100,0
	<b>Total</b>	390	100,0	100,0	

Tablo 6.15 Polifarmasi Diğer Müstahzar Sayısı

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	0	43	11,0	11,0	11,0
	1	87	22,3	22,3	33,3
	2	76	19,5	19,5	52,8
	3	79	20,3	20,3	73,1
	4	56	14,4	14,4	87,4
	5	48	12,3	12,3	99,7
	6	1	,3	,3	100,0
	<b>Total</b>	390	100,0	100,0	

Tablo 6.16 Son 1 Yılda Kaç Reçetede Depakin Yazıldı

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	1	45	11,5	11,5	11,5
	2	36	9,2	9,2	20,8
	3	65	16,7	16,7	37,4
	4	121	31,0	31,0	68,5
	5	59	15,1	15,1	83,6
	6	57	14,6	14,6	98,2
	8	7	1,8	1,8	100,0
	<b>Total</b>	390	100,0	100,0	



Tablo 6.17 Tek Seferlik Doz (gr)

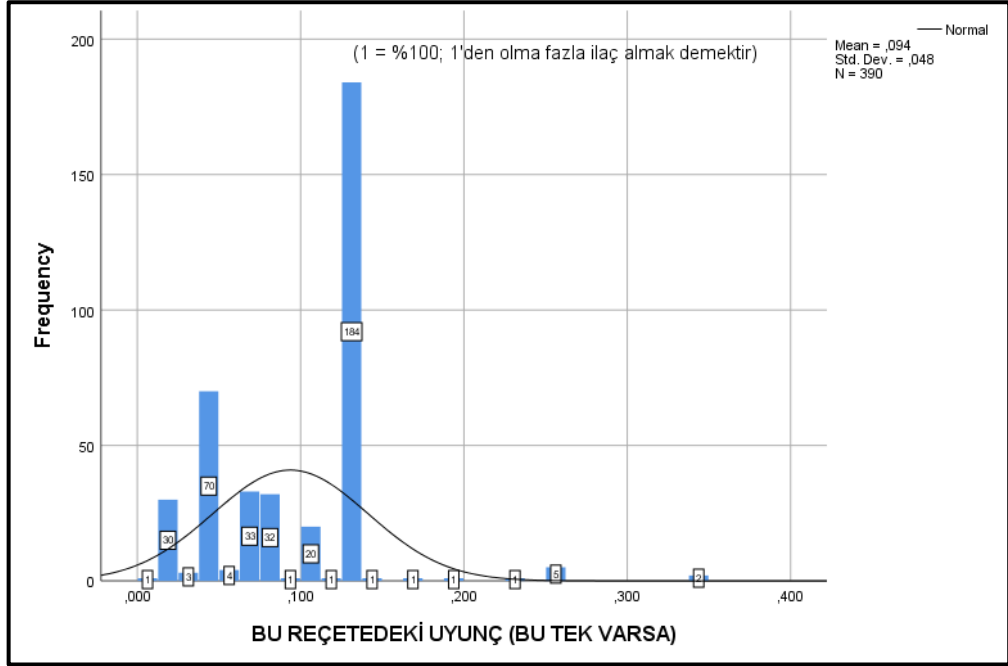
		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	50	1	,3	,3	,3
	100	2	,5	,5	,8
	500	342	87,7	87,7	88,5
	1000	45	11,5	11,5	100,0
	Total	390	100,0	100,0	

Tablo 6.18 Yıllık Reçetelenen Tablet Sayısı

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	30,00	52	13,3	13,3	13,3
	60,00	46	11,8	11,8	25,1
	90,00	60	15,4	15,4	40,5
	120,00	34	8,7	8,7	49,2
	150,00	20	5,1	5,1	54,4
	180,00	142	36,4	36,4	90,8
	210,00	1	,3	,3	91,0
	270,00	19	4,9	4,9	95,9
	300,00	3	,8	,8	96,7
	330,00	1	,3	,3	96,9
	360,00	12	3,1	3,1	100,0
	Total	390	100,0	100,0	

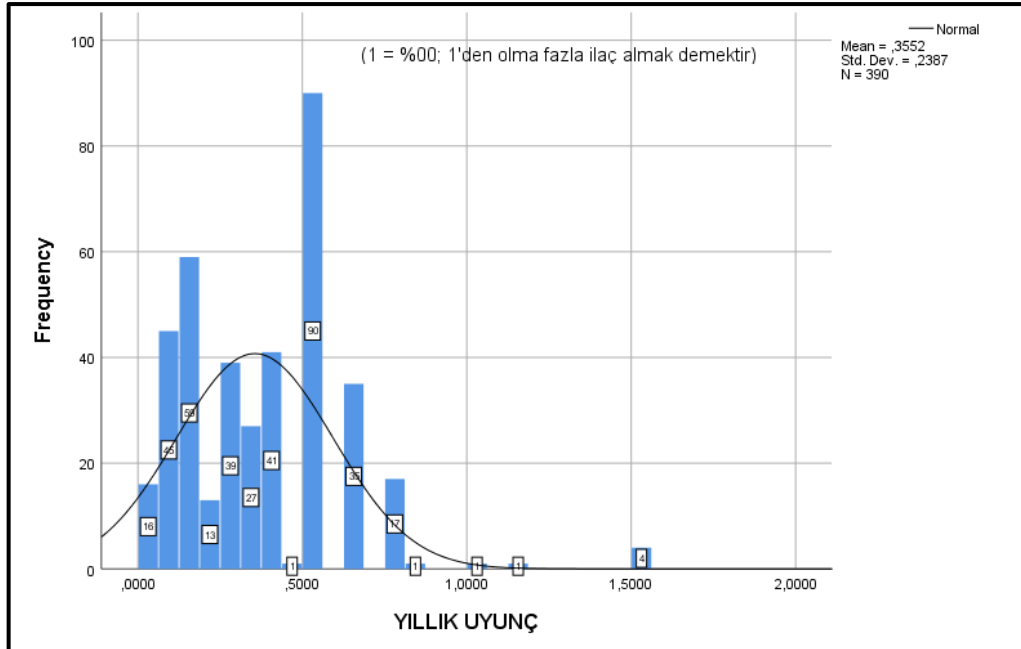
Uyunc hesabı için hastanın tedarik 1 yılda tedarik ettiği ilaç miktarı / alması gereken ilaç miktarı oranı yüzde şeklinde ifade edilmiştir. 1 = %100 uyunc demek iken; bunun üzerinde olması fazla tedarik edilen veya alınan ilaca işarettir. Yıllık Uyunc 1= %100; >1 ise fazla ilaç almış demektir

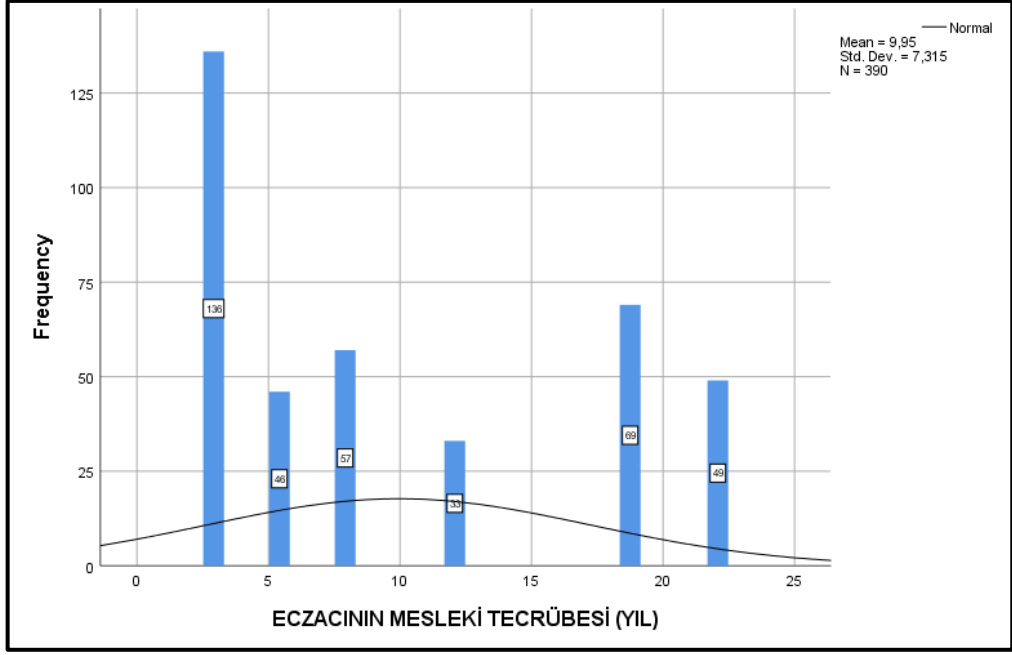
Yıllık uyunc değişkenindeki uyunc hesabında günlük toplam doz ile beraber ilgili hastanın yıl içerisinde başka eczacılardan aldığı diğer reçeteler de dikkate alınmıştır. Reçetede uyuncda esas olan hesaplama da ise böyle bir durum yoktur. Sadece ilgili reçete ve günlük toplam dozdur.



Œekil 6.1 Reçdetelik UyuŒ

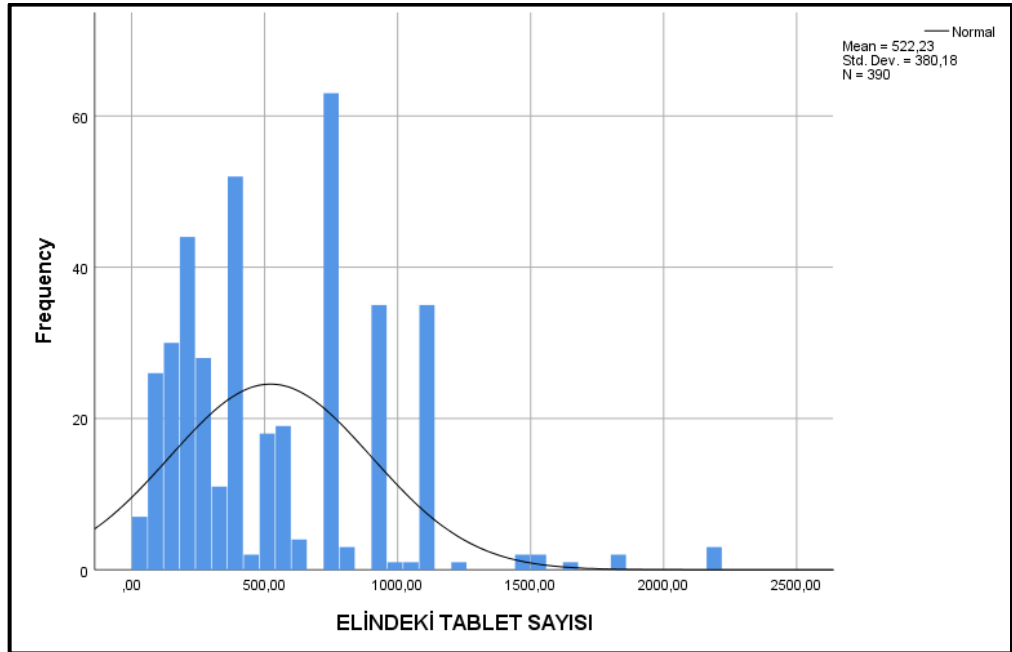
Reçdetelik UyuŒ (Yalnız bu reçtedeki; 1= %100; >1 ise Fazla ilaç almıŒ) p= 0,293



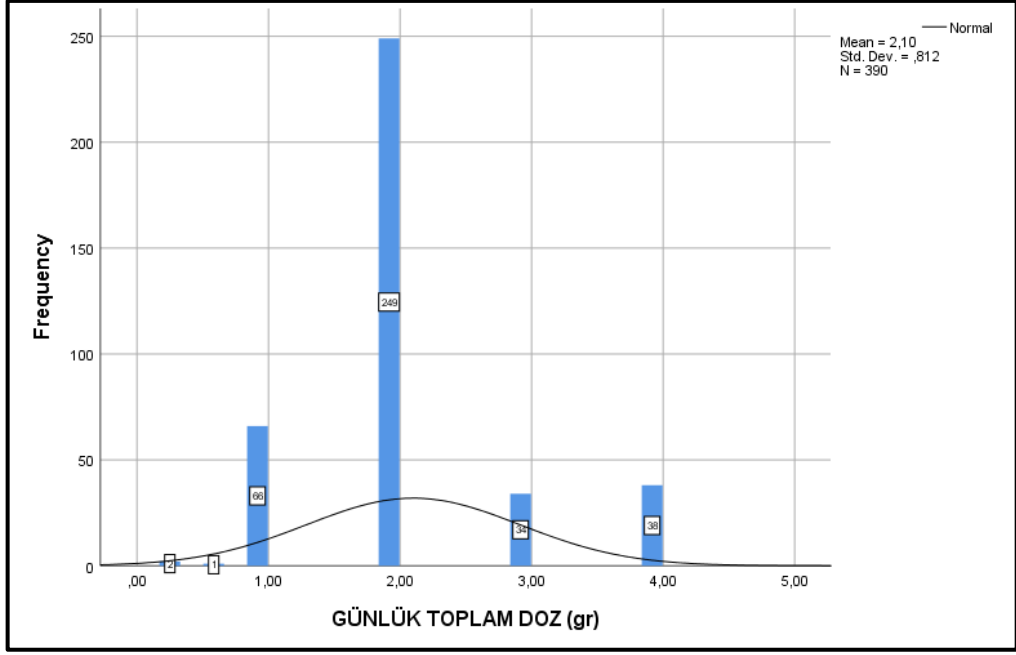


Şekil 6.3 Eczacının Mesleki Tecrübesi

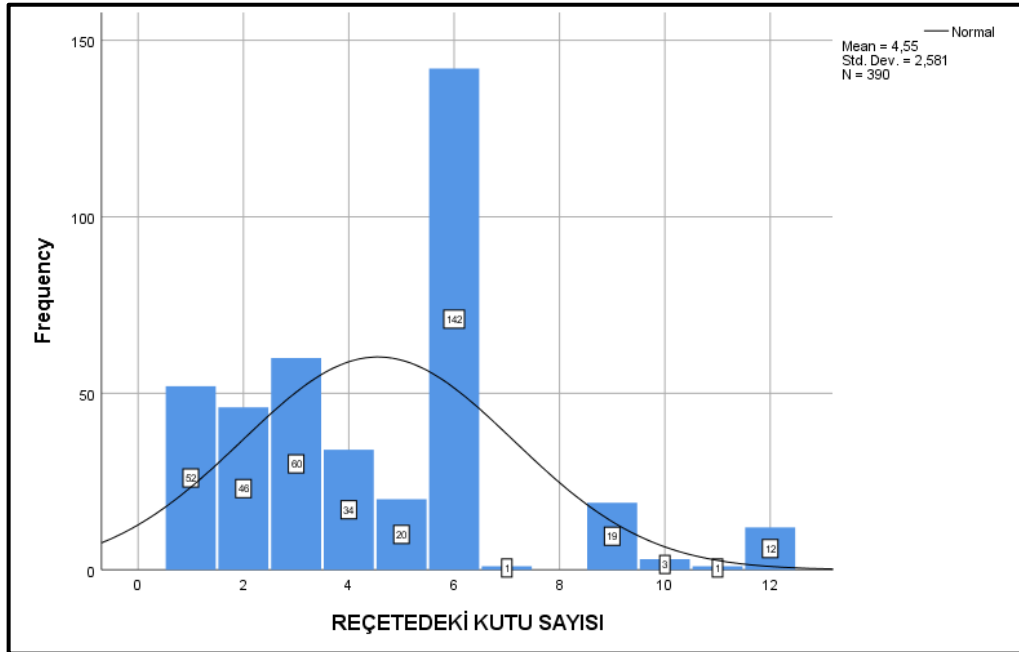
Eczacının Mesleki Tecrübesi (Yıl) yukarıdaki şekilde gibidir.



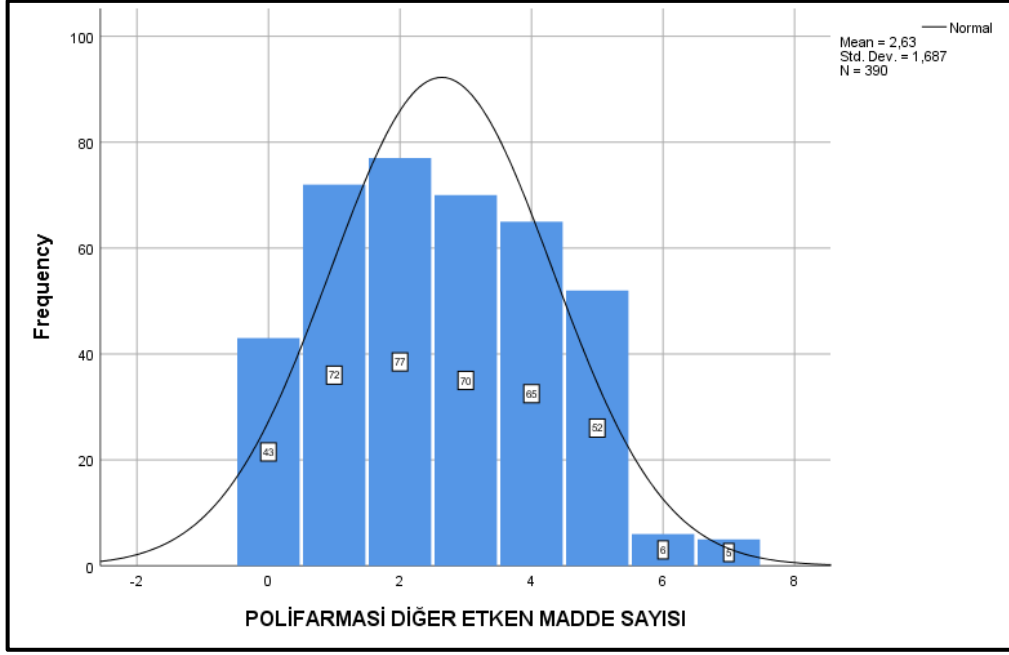
Şekil 6.4 Hastanın Elindeki Tablet Sayısı



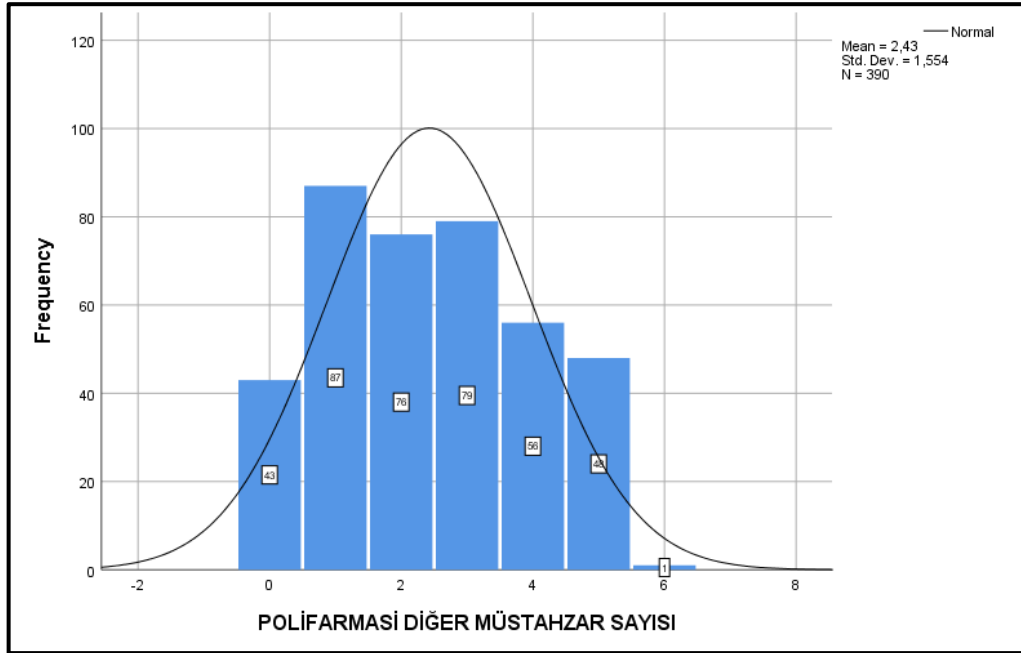
Şekil 6.5 Günlük Toplam VPA Dozu



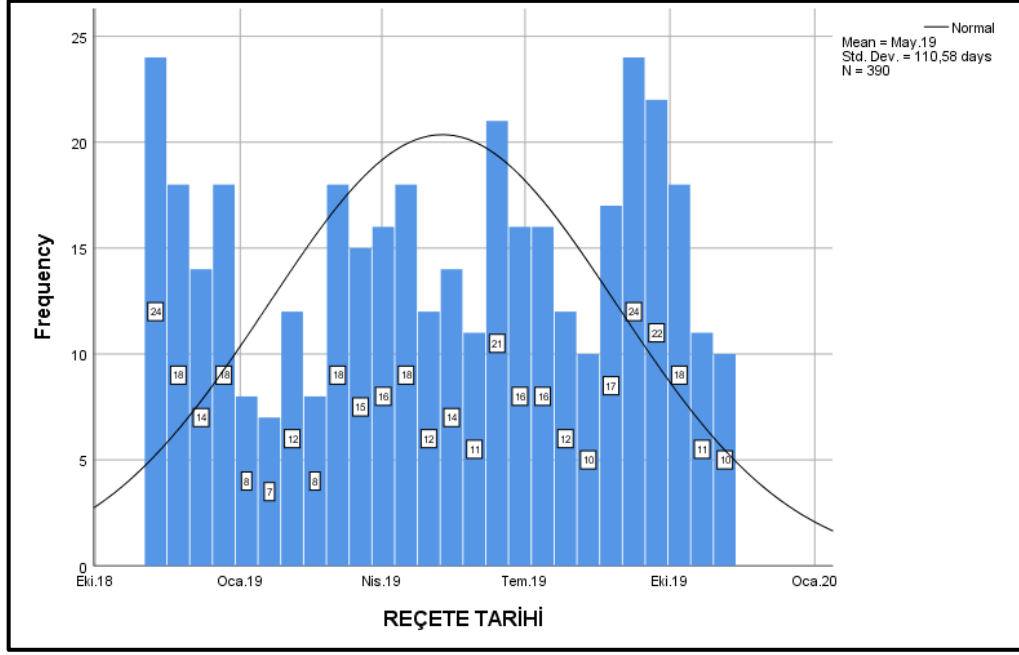
Şekil 6.6 Reçetede ki Kutu Sayısı



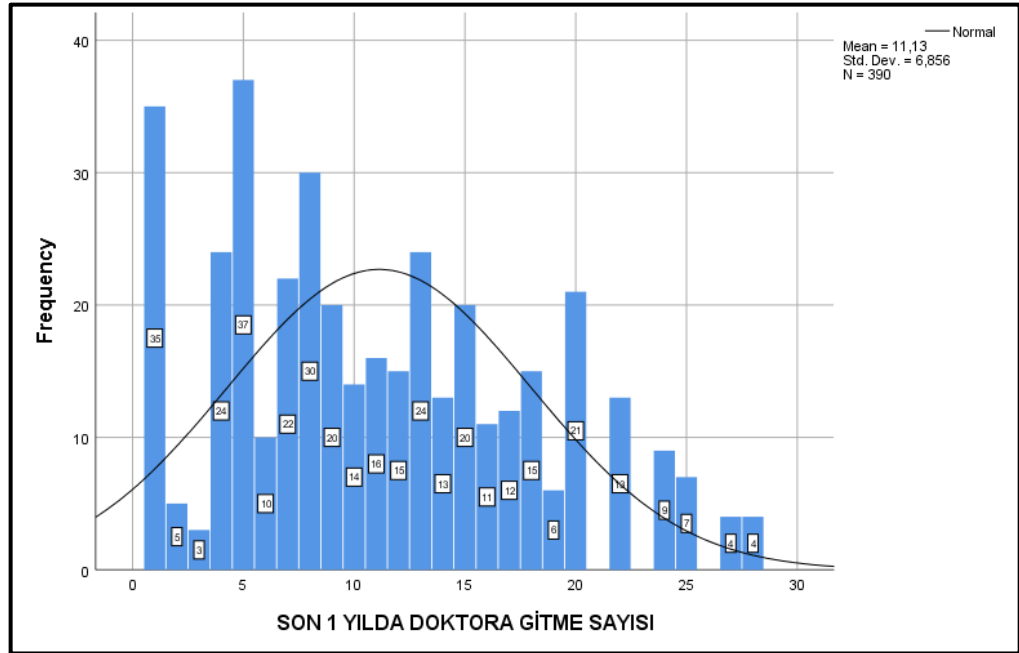
Şekil 6.7 Etken Madde Bazında Polifarmasi



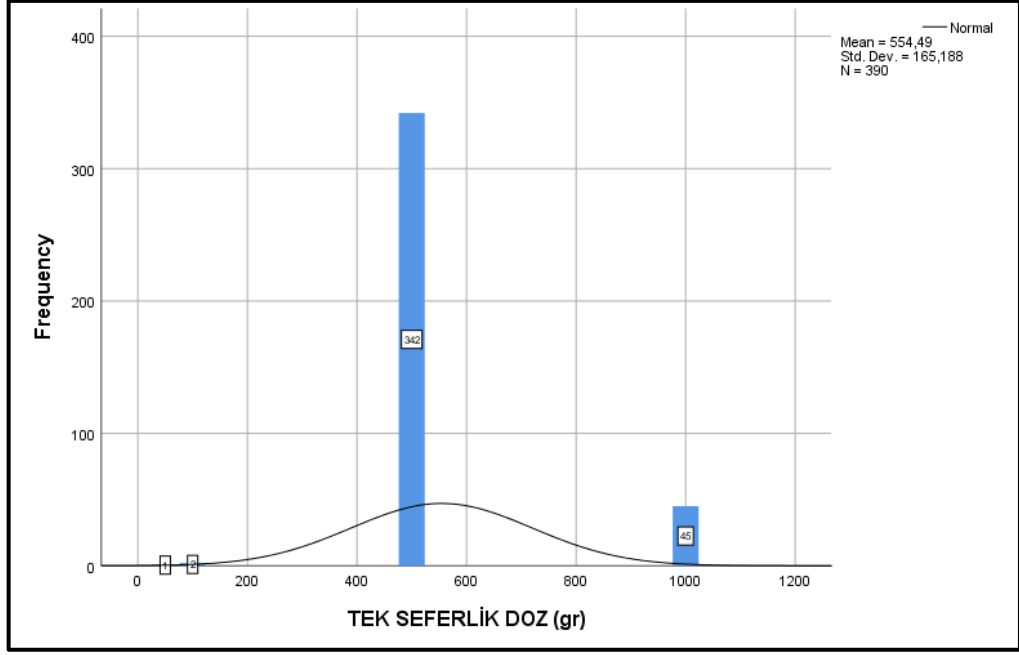
Şekil 6.8 Müstahzar Madde Bazında Polifarmasi



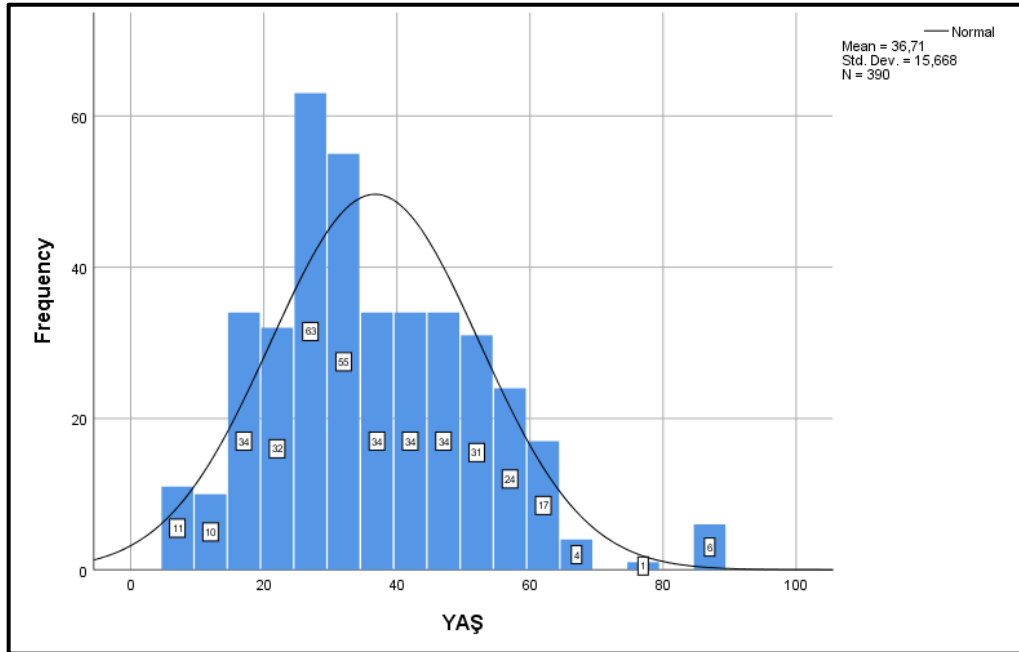
Şekil 6.9 Reçete Tarihi



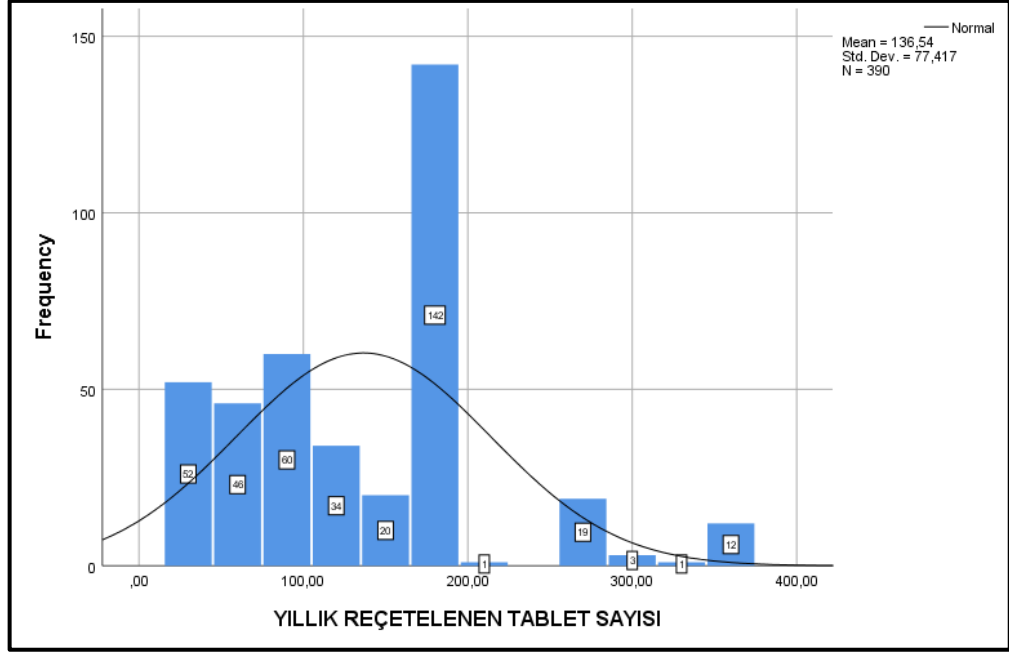
Şekil 6.10 Son Bir Yılda Doktora Gitme Sayısı



Şekil 6.11 Tek Seferlik Doz



Şekil 6.12 Yaş



Şekil 6.13 Yıllık Reçetelenen VPA Tablet Sayısı

## 6.2. Çıkarımsal İstatistikler

### 6.2.1. Yaş gruplarına göre

Yaş Gruplarına Göre İstatistiksel Analiz ve Kruskal Wallis Test Sonuçları tablosunda Çocuk (0-17), Yetişkin (18-59), Geriatri (60+) grupları değişkenleri ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum şeklinde ifade edilmiştir.

Tablo 6.19 Yaş Gruplarına Göre İstatistiksel Analiz ve Kruskal Wallis Test Sonuçları

		N	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
Eczacının Mesleki Tecrübesi (Yıl) P= 0,037	Çocuk (0-17)	36	11,7	7,2	3	19
	Yetişkin (18-59)	326	10,0	7,3	3	22
	Geriatri (60+)	28	7,3	7,1	3	22
	<b>Total</b>	<b>390</b>	<b>9,9</b>	<b>7,3</b>	<b>3</b>	<b>22</b>



		N	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
<b>Eczanenin Personel Sayısı</b> P=0,002	<b>Çocuk (0-17)</b>	36	3,9	1,2	2	5
	<b>Yetişkin (18-59)</b>	326	3,3	0,9	2	5
	<b>Geriatri (60+)</b>	28	3,0	0,5	2	5
	<b>Total</b>	390	3,3	0,9	2	5
<b>Elindeki Tablet Sayısı (Bu Reçete ile)</b> P=0,001	<b>Çocuk (0-17)</b>	36	354,2	346,5	60	1500
	<b>Yetişkin (18-59)</b>	326	552,9	387,0	30	2160
	<b>Geriatri (60+)</b>	28	381,4	234,1	30	720
	<b>Total</b>	390	522,2	380,2	30	2160
<b>Günlük Toplam Doz (Gr)</b> P=0,002	<b>Çocuk (0-17)</b>	36	2,4	1,2	0	4
	<b>Yetişkin (18-59)</b>	326	2,1	0,8	1	4
	<b>Geriatri (60+)</b>	28	1,6	0,5	1	2
	<b>Total</b>	390	2,1	0,8	0	4
<b>Kullanılması Gereken Yıllık Tablet Sayısı (Reçetesi*VPA Yazdırma Sayısı Yılda)</b> P=0,002	<b>Çocuk (0-17)</b>	36	1720,0	877,6	144	2880
	<b>Yetişkin (18-59)</b>	326	1517,3	549,4	720	2880
	<b>Geriatri (60+)</b>	28	1182,9	351,3	720	1440
	<b>Total</b>	390	1512,0	584,7	144	2880
<b>Polifarmasi (VPA+ Başka Diğer Etken Madde) Sayısı</b> P=0,003	<b>Çocuk (0-17)</b>	36	1,9	1,6	0	5
	<b>Yetişkin (18-59)</b>	326	2,7	1,7	0	7
	<b>Geriatri (60+)</b>	28	3,3	1,7	1	7
	<b>Total</b>	390	2,6	1,7	0	7
<b>Polifarmasi (VPA+ Başka Diğer Müstahzar) Sayısı</b> P=0,001	<b>Çocuk (0-17)</b>	36	1,6	1,3	0	5
	<b>Yetişkin (18-59)</b>	326	2,5	1,6	0	6
	<b>Geriatri (60+)</b>	28	3,0	1,5	1	5
	<b>Total</b>	390	2,4	1,6	0	6
<b>Reçete Tarihi</b> P=0,179	<b>Çocuk (0-17)</b>	36	JUN 19	108 22:29:37,836	NOV 18	OCT 19
	<b>Yetişkin (18-59)</b>	326	MAY 19	110 07:19:47,098	NOV 18	NOV 19

		N	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
	<b>Geriatri (60+)</b>	28	APR 19	113 02:44:37,683	NOV 18	OCT 19
	<b>Total</b>	390	MAY 19	110 14:02:03,987	NOV 18	NOV 19
<b>Reçetede Ki Kutu Sayısı P=0,735</b>	<b>Çocuk (0-17)</b>	36	4,5	2,5	1	10
	<b>Yetişkin (18-59)</b>	326	4,6	2,6	1	12
	<b>Geriatri (60+)</b>	28	4,0	2,0	1	6
	<b>Total</b>	390	4,6	2,6	1	12
<b>Reçetelik Uyunc (Yalnız Bu Reçetede Ki; 1= %100; &gt;1 Fazla İlaç Almış) P=0,293</b>	<b>Çocuk (0-17)</b>	36	0,1	0,1	0	0
	<b>Yetişkin (18-59)</b>	326	0,1	0,0	0	0
	<b>Geriatri (60+)</b>	28	0,1	0,0	0	0
	<b>Total</b>	390	0,1	0,0	0	0
<b>Son 1 Yılda Doktora Gitme Sayısı P=0,005</b>	<b>Çocuk (0-17)</b>	36	7,4	4,7	1	15
	<b>Yetişkin (18-59)</b>	326	11,5	7,1	1	28
	<b>Geriatri (60+)</b>	28	11,1	5,3	1	25
	<b>Total</b>	390	11,1	6,9	1	28
<b>Son 1 Yılda Kaç Reçetede VPA Yazdırdı P=0,001</b>	<b>Çocuk (0-17)</b>	36	2,6	1,4	1	5
	<b>Yetişkin (18-59)</b>	326	4,0	1,6	1	8
	<b>Geriatri (60+)</b>	28	3,1	1,0	1	4
	<b>Total</b>	390	3,8	1,6	1	8
<b>Tek Seferlik Doz (Mgr) P=0,051</b>	<b>Çocuk (0-17)</b>	36	604,2	274,2	50	1000
	<b>Yetişkin (18-59)</b>	326	553,7	155,0	500	1000
	<b>Geriatri (60+)</b>	28	500,0	0,0	500	500
	<b>Total</b>	390	554,5	165,2	50	1000
<b>Yıllık Reçetelenen Tablet Sayısı P=0,735</b>	<b>Çocuk (0-17)</b>	36	135,0	75,0	30	300
	<b>Yetişkin (18-59)</b>	326	138,1	78,9	30	360
	<b>Geriatri (60+)</b>	28	120,0	61,1	30	180
	<b>Total</b>	390	136,5	77,4	30	360

		N	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
<b>Yıllık Uyunç (1= %100; &gt;1 Fazla İlaç Almış) P=0,001</b>	<b>Çocuk (0-17)</b>	36	0,2	0,1	0	1
	<b>Yetişkin (18-59)</b>	326	0,4	0,2	0	2
	<b>Geriatrı (60+)</b>	28	0,3	0,2	0	1
	<b>Total</b>	390	0,4	0,2	0	2

Ayrıca Kruskal Wallis Test Sonuçlarına göre grupların birbirinden farklı olup olmadığı analiz edilmiştir. Kruskal Wallis Test Sonuçları p (anlamlılık) değerleri aşağıda değişkenlerin yanlarında verilmiştir.

- Eczanenin Personel Sayısı p 0,002;
- Elindeki Tablet Sayısı (Bu Reçete ile) p 0,001;
- Günlük Toplam Doz (gr) p 0,002;
- Kullanılması Gereken Yıllık Tablet Sayısı (Reçetesi\*VPA Yazdırma Sayısı Yılda) p 0,002;
- Polifarmasi (VPA+ Başka Diğer Etken Madde) Sayısı p 0,003;
- Polifarmasi (VPA+ Başka Diğer Müstahzar) Sayısı p 0,001;
- Son 1 Yılda Doktora Gitme Sayısı p 0,005;
- Son 1 Yılda Kaç Reçetede VPA Yazdırdı p 0,001;
- Tek Seferlik Doz (mgr) p 0,051;
- Yıllık Uyunç (1= %100; >1 isa Fazladan İlaç Almış) p 0,001.

Yukarıdaki değişkenlerin yaş grupları arasına değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Ancak aşağıdaki değişkenlerin yaş gruplarına göre birbirinden farklı olmadığı saptanmıştır.

- Eczacının Mesleki Tecrübesi (Yıl) p 0,037;

- Reçete Tarihi p 0,179;
- Reçetedeği Kutu Sayısı p 0,735;
- Reçetelik Uyunc (Yalnız Bu Reçetedeği; 1= %100; >1 fazladan Fazla İlaç Almış) p 0,293;
- Yıllık Reçetelenen Tablet Sayısı p 0,735.

### 6.2.2. Reçeteyi karşılayan eczacının klinik eczacı olup olmamasına göre

Reçeteyi Karşıl原因an Klinik Eczacı Olan ve Olmayan Eczacı Arasındaki Farkların İstatistiksel Analizi (Independent Samples Test) yapılmıştır.

Tablo 6.20 Reçeteyi Karşıl原因an Klinik Eczacı Olan ve Olmayan Eczacı Arasındaki Farkların İstatistiksel Analizi (Independent Samples Test)

	<b>Eczacı Klinik Eczacı mı?</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. Sapma</b>	<b>Std. Hata Ort</b>	<b>p anlamlılık</b>
<b>Eczacının Mesleki Tecrübesi (Yıl)</b>	Hayır	357	9,8	7,62	0,4	0,092
	Evet	33	12,0	0,00	0,0	
<b>Eczanenin Personel Sayısı</b>	Hayır	357	3,3	0,92	0,0	0,001
	Evet	33	4,0	0,00	0,0	
<b>Günlük Toplam Doz (gr)</b>	Hayır	357	2,1	0,79	0,0	0,902
	Evet	33	2,1	1,05	0,2	
<b>Polifarmasi (VPA+ Başka Diğer Etken Madde) Sayısı</b>	Hayır	357	2,7	1,70	0,1	0,212
	Evet	33	2,3	1,55	0,3	
<b>Reçete Tarihi</b>	Hayır	357	APR 19	109 07:25:43,958	5 18:50:47,688	0,001
	Evet	33	AUG 19	75 09:21:18,301	13 02:58:05,850	
	Hayır	357	4,5	2,54	0,1	0,027

	<b>Eczacı Klinik Eczacı mı?</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. Sapma</b>	<b>Std. Hata Ort</b>	<b>p anlamlılık</b>
<b>Reçetede Ki Kutu Sayısı</b>	Evet	33	5,6	2,77	0,5	
<b>Reçetelik Uyunç (Yalnız Bu Reçete Varsa; 1= %100; &gt;1 Fazla İlaç Almış)</b>	Hayır	357	0,091	0,04	0,0	0,012
	Evet	33	0,122	0,06	0,0	
<b>Son 1 Yılda Doktora Gıtme Sayısı</b>	Hayır	357	11,7	6,62	0,4	0,001
	Evet	33	5,2	6,61	1,2	
<b>Son 1 Yılda Kaç Reçetede VPA Yazdırdı</b>	Hayır	357	4,0	1,50	0,1	0,001
	Evet	33	1,9	1,36	0,2	
<b>Yaş (Hastanın)</b>	Hayır	357	37,1	15,60	0,8	0,101
	Evet	33	32,2	15,98	2,8	
<b>Yıllık Uyunç (1= %100; &gt;1 Fazla İlaç Almış)</b>	Hayır	357	0,37	0,24	0,0	0,001
	Evet	33	0,23	0,18	0,0	

Uyunç hesabı için hastanın tedarik 1 yılda tedarik ettiği ilaç miktarı / alması gereken ilaç miktarı oranı yüzde şeklinde ifade edilmiştir. 1 = %100 uyunç demek iken; bunun üzerinde olması fazla tedarik edilen veya alınan ilaca işarettir.

Yıllık uyunç değışkenindeki uyunç hesabında günlük toplam doz ile ilgili hastanın yıl içerisinde başka eczacılardan aldığı diğer reçeteler de dikkate alınmıştır. Reçetede ki uyunçta esas olan hesaplama da ise böyle bir durum yoktur. Sadece ilgili reçete ve günlük toplam dozdur.

- Eczacının Mesleki Tecrübesi (Yıl)
- Günlük Toplam Doz (Gr)
- Polifarmasi (VPA+ Başka diğer etken madde) Sayısı
- Yaş (hastanın)

Parametrelerinin eczacının klinik eczacı olmasına göre farklılık göstermediği saptanmıştır. Ancak; aşağıdakilerin farklılık gösterdiği saptanmıştır.

- Eczanenin Personel Sayısı

- Reçete Tarihi
- Reçetede Ki Kutu Sayısı
- Reçetelik Uyunc (Yalnız bu reçete varsa; 1= %100; >1 ise Fazla ilaç almış)
- Son 1 Yılda Doktora Gitme Sayısı
- Son 1 Yılda Kaç Reçetede VPA Yazdırdı
- Yıllık Uyunc (1= %100; >1 ise fazla ilaç almış)

### 6.2.3. Hastalık (rapor) durumuna göre

Hastalık durumundan kasıt reçetenin raporlu olup olmaması durumudur. Hastalığın Raporlu (Kronik hasta) olan ve olmayan arasındaki farkların istatistiksel analizi Independent Samples Test – Bağımsız örneklemelerde t testi ile yapılmış olup p değerleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 6.21 Raporlu (Kronik hasta) Olan ve Olmayan Arasındaki Farkların İstatistiksel Analizi (Independent Samles Test)

	Raporlu Hasta mı?	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata Ortalaması	P Anlamlılık
<b>Eczacının Mesleki Tecrübesi (Yıl)</b>	Hayır	28	12,07	7,84	1,48	,145
	Evet	362	9,78	7,26	0,38	
<b>Eczanenin Personel Sayısı</b>	Hayır	28	3,32	0,86	0,16	,995
	Evet	362	3,32	0,90	0,05	
<b>Elindeki Tablet Sayısı</b>	Hayır	28	172,50	204,55	38,66	,001
	Evet	362	549,28	377,36	19,83	
<b>Günlük Toplam Doz (Gr)</b>	Hayır	28	1,82	0,67	0,13	,031
	Evet	362	2,12	,82	,04	
<b>Kullanılması Gereken Yıllık Tablet Sayısı</b>	Hayır	28	1311,43	482,14	91,12	,031
	Evet	362	1527,51	589,62	30,99	
	Hayır	28	2,93	1,61	0,30	,323

	Raporlu Hasta mı?	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata Ortalaması	P Anlamlılık
<b>Polifarmasi (VPA+ Başka Diğer Etken Madde) Sayısı</b>	Evet	362	2,61	1,69	0,09	
<b>Polifarmasi (VPA+ Başka Diğer Müstahzar) Sayısı</b>	Hayır	28	2,36	1,16	0,22	,809
	Evet	362	2,43	1,58	0,08	
<b>Reçete Tarihi</b>	Hayır	28	MAY 19	120 02:13:03,117	22 16:41:16,495	,751
	Evet	362	MAY 19	109 23:25:50,780	5 18:43:31,445	
<b>Reçetede ki Kutu Sayısı</b>	Hayır	28	2,32	1,72	0,33	,001
	Evet	362	4,72	2,56	0,13	
<b>Reçetelik Uyunc (Yalnız Bu Reçete-deki; 1= %100; &gt;1 Fazla İlaç Almış)</b>	Hayır	28	0,05	0,03	0,01	,001
	Evet	362	0,10	0,05	0,00	
<b>Son 1 Yılda Dok-tora Gitme Sayısı</b>	Hayır	28	6,71	4,18	0,79	,001
	Evet	362	11,47	6,91	0,36	
<b>Son 1 Yılda Kaç Reçetede VPA Yazdırdı</b>	Hayır	28	2,21	1,03	0,19	,001
	Evet	362	3,94	1,57	0,08	
<b>Tek Seferlik Doz (Gr)</b>	Hayır	28	517,86	94,49	17,86	,224
	Evet	362	557,32	169,18	8,89	
<b>Yaş</b>	Hayır	28	44,86	20,75	3,92	,036
	Evet	362	36,08	15,06	0,79	
<b>Yıllık Reçetelenen Tablet Sayısı</b>	Hayır	28	69,64	51,67	9,77	,001
	Evet	362	141,71	76,71	4,03	
<b>Yıllık Uyunc (1= %100; &gt;1 Fazla İlaç Almış)</b>	Hayır	28	0,13	0,14	0,03	,001
	Evet	362	0,37	0,24	0,01	

#### 6.2.4. Korelasyon analizi

Çalışmamızın ayrıca korelasyon ilişki analiz yapılmıştır. Negatif korelasyon katsayısı ters yönlü korelasyona işaret etmektedir.

“Eczacı Klinik Eczacı mı?”, “Raporlu Hasta Mı?”, “Cinsiyet (hastanın)”, “Poli-farmasi (VPA+ Başka diğer etken madde) Sayısı”, “Reçetelik Uyunç (Yalnız bu reçetede; 1= %100; >1 Fazla ilaç almış)”, “VPA İçin Dr. Ziyareti / Diğer Dr. Ziyareti (Yılda) = VPA içeren reçete yaklaşık yüzdesi”, “Yıllık Uyunç (1= %100; >1 ise fazla ilaç almış)”, “Yaş (hastanın)” parametrelerinin birbiriyle olan ilişkisi ve ilişki gücü incelenmiştir.



Tablo 6.22 Korelasyon Analizi Tablosu

		Eczacı Klinik Eczacı mı?	Raporlu Hasta Mı?	Cinsiyet (Hastanın)	Polifarmasi (VPA+ Başka Diğer Etken Madde) Sayısı	Reçetelik Uyunc (Yalnız Bu Reçetede; 1= %100; >1 Fazla İlaç Almış)	VPA için Dr Ziyareti / Diğer Dr Ziyareti (Yılda) = VPA İçeren Reçete Yaklaşık Yüzdesi	Yıllık Uyunc (1= %100; >1 Fazla İlaç Almış)	Yaş (Hastanın)
Eczacı Klinik Eczacı Mı? 0: Hayır; 1: Evet	Korelasyon	1,000	-,058	-,049	-,062	,143**	,223**	-,174**	-,098
	p anlamlılık	.	,252	,335	,224	,005	,000	,001	,054
	N	390	390	390	390	390	390	390	390
Raporlu Hasta Mı?	Korelasyon	-,058	1,000	,205**	-,048	,248**	,004	,311**	-,106
	p anlamlılık	,252	.	,000	,343	,000	,940	,000	,037
	N	390	390	390	390	390	390	390	390
Cinsiyet (Hastanın) 0:Kadın; 1:Erkek	Korelasyon	-,049	,205**	1,000	-,182**	,115	,076	,065	-,233**
	p anlamlılık	,335	,000	.	,000	,023	,132	,201	,000
	N	390	390	390	390	390	390	390	390
Polifarmasi (VPA+ Başka Diğer Etken Madde) Sayısı	Korelasyon	-,062	-,048	-,182**	1,000	-,012	-,501**	-,012	,244**
	p anlamlılık	,224	,343	,000	.	,815	,000	,816	,000
	N	390	390	390	390	390	390	390	390
Reçetelik Uyunc (Yalnız Bu Reçetede; 1= %100; >1 Fazla İlaç Almış)	Korelasyon	,143**	,248**	,115	-,012	1,000	,162**	,734**	,037
	p anlamlılık	,005	,000	,023	,815	.	,001	,000	,461
	N	390	390	390	390	390	390	390	390

		Eczacı Klinik Eczacı mı?	Raporlu Hasta Mı?	Cinsiyet (Hastanın)	Polifarmasi (VPA+ Başka Diğer Etken Madde) Sayısı	Reçetelik Uyunç (Yalnız Bu Reçetede; 1= %100; >1 Fazla İlaç Almış)	VPA için Dr Ziyareti / Diğer Dr Ziyareti (Yılda) = VPA İçeren Reçete Yaklaşık Yüzdesi	Yıllık Uyunç (1= %100; >1 Fazla İlaç Almış)	Yaş (Hastanın)
VPA İçin Dr Ziyareti / Diğer Dr Ziyareti (Yılda) = VPA İçeren Reçete Yaklaşık Yüzdesi	Korelasyon	,223**	,004	,076	-,501**	,162**	1,000	,064	-,091
	p anlamlılık	,000	,940	,132	,000	,001	.	,207	,073
	N	390	390	390	390	390	390	390	390
Yıllık Uyunç (1= %100; >1 Fazla İlaç Almış)	Korelasyon	-,174**	,311**	,065	-,012	,734**	,064	1,000	,091
	p anlamlılık	,001	,000	,201	,816	,000	,207	.	,072
	N	390	390	390	390	390	390	390	390
Yaş (Hastanın)	Korelasyon	-,098	-,106	-,233**	,244**	,037	-,091	,091	1,000
	p anlamlılık	,054	,037	,000	,000	,461	,073	,072	.
	N	390	390	390	390	390	390	390	390

\*\*p < 0,001 derecesinde anlamlı; \*p < 0,05 derecesinde anlamlı; sadece işaretli olanlar anlamlıdır.

Korelasyon katsayısının büyüklüğü gücü göstermektedir.

Buna göre en güçlü korelasyon yıllık uyunç ile reçetelik uyunç arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yani aynı yönlü korelasyon saptanmıştır (spearman korelasyon katsayısı=0,734;  $p \leq 0,001$ ).

VPA İçin Dr. Ziyareti / Diğer Dr. Ziyareti (Yılda) = VPA içeren reçete yaklaşık yüzdesi ile Polifarmasi (VPA+ Başka diğer etken madde) Sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yani ters yönlü korelasyon saptanmıştır (spearman korelasyon katsayısı=0,0531;  $p \leq 0,001$ ).

Polifarmasinin yaş ile pozitif cinsiyet ile negatif anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

## 7. TARTIŞMA VE SONUÇ

ASHP'nin (American Society of Health-System Pharmacists) rehberi esas alınarak karşılaşılan *hata tipleri referans* alınarak çalışmamızdaki reçetelerde olması olası ilaç hataları tartışılmıştır. Kategoriler, ilaç hatalarının çok disiplinli ve çok faktörlü yapısından dolayı karşılıklı olarak dışlayıcı değildir (75).

Tablo 7.1 İlaç Hata Tipleri Tablosu

İlaç Hatası	Örnek	Açıklama
<b>Reçeteleme Hatası</b>	Yanlış ilaç seçimi (endikasyonlara, kontrendikasyonlara, bilinen alerjilere, mevcut ilaç tedavisine veya diğer faktörlere bağlı), doza, dozaj şekline, miktarına, ilacın uygulama yoluna, konsantrasyonuna, uygulama miktarına veya doktor tarafından reçete edilen veya izin verilen ilaç ürünlerinin kullanım talimatlarına göre; hastayı etkileyen hatalara yol açan okunaksız reçeteler veya ilaç ordırleri	
<b>Unutma Doz Atlama</b>	İhmal hatası sonraki bir hastaya sıralı doz yönetmekte başarısızlık	Reçete yazma hatası olmadığı varsayılan durumlar: (1) hastanın ilacı almayı reddetmesi veya (2) bilinen kontrendikasyonlar nedeniyle dozu uygulamama kararının olması. Atlama için bir açıklama açıkça görülüyorsa (örneğin, hastanın testler için hemşireden uzakta olması veya ilacın mevcut olmaması), bu nedenler uygun bir şekilde kayıtlarda belgelenmelidir.
<b>Zamanlama Hatası</b>	İlaçların planlanan uygulama zamanından önceden belirlenmiş bir zaman intervalinin dışında uygulanması (bu interval her bir sağlık kuruluşu tarafından belirlenmelidir)	
<b>Yetkisiz İlaç Hatası</b>	Reçetesiz ilaç uygulanması yani yetkisiz birinin ilaç önermesi	Bu, örneğin yanlış bir ilacı, yanlış hastaya verilen bir dozu, ordırsız ilaç veya ilaçları ve belirtilen bir klinik protokolünün dışında verilen rejimleri kapsar.

İlaç Hatası	Örnek	Açıklama
<b>Yanlış Doz Hataları</b>	Reçete yazan tarafından verilen miktardan daha büyük veya daha düşük bir dozun verilmesi veya hastaya çift dozların verilmesi (yani, ordır edilenlere ek olarak bir veya daha fazla doz)	(1) hastalara ilaç verenlere rutin olarak sağlanan ölçüm cihazları göz önüne alındığında, bireysel sağlık kuruluşları tarafından belirlenen önceden belirlenmiş aralıklara dayalı izin verilen sapmalar (örneğin, hastanın ölçülen ateşine veya kan şekeri seviyesine dayanan bir doz vermeme) veya eczacı sisteminde ifade edilen dozların metrik sisteme dönüştürülmesi ve (2) ilaç siparişlerinin kantitatif olarak ifade edilmediği topikal dozaj formları gibi diğer faktörler.
<b>Yanlış Dozaj Formu Hatası</b>	Bir ilaç ürününün, reçetelenden farklı bir dozaj formunda verilmesi	İstisnalar, eczacılara, özel ihtiyaçları olan hastalar için alternatif dozaj formları (örneğin, nazogastrik tüpleri olan hastalar için ya da yutma güçlüğü çeken hastalar için sıvı formülasyonlar) için alternatif dozaj formları devlet düzenlemeleri izni veren protokoller çerçevesinde (eczane ve terapötikler komitesi veya eşdeğeri tarafından oluşturulmuştur).
<b>İlacın Yanlış Hazırlanması Hatası</b>	İlaç, uygulamadan önce yanlış formüle edilmiştir veya manipüle edilmiştir	Bu, örneğin, yanlış seyreltme veya sulandırma, fiziksel veya kimyasal olarak uyumsuz olan ilaçlar ile veya geçimsiz maddelerde ambalajlamayı içermektedir.
<b>Yanlış Uygulama Tekniği Hatası</b>	Bir ilacın uygulanmasında uygunsuz prosedür veya yanlış teknik	Bu, (1) yanlış yoldan (öngörülen yoldan farklı), (2) doğru yoldan ancak yanlış yerden uygulanan dozları içerir. Örneğin sağ yerine sol göz ve (3) yanlış uygulama miktarında
<b>Bozulmuş İlaç Hatası</b>	Miadı dolmuş veya fiziksel veya kimyasal dozaj form bütünlüğünün tıbbi açıdan riskli olduğu bir ilacın uygulanması	Bu, örneğin, miadı geçmiş ilaçların ve uygun olmayan şekilde depolanan saklanan ilaçların verilmesini içerir.

İlaç kullanım hatalarında büyük bir yer tutan ilaç- ilaç etkileşimleri terimlerinin gözden geçirilmesi faydalı olacaktır bunun için İlaç etkileşimleri terimler tablosundan faydalanılabilir (76).

Tablo 7.2 İlaç Etkileşimleri Terimler Tablosu

<b>İlaç-İlaç Etkileşimi</b>	Başka bir ilacın (presipitan ilaç) birlikte uygulanması sonucu oluşan bir ilaca (obje ilacı) maruz bırakma ve / veya yanıtta klinik olarak anlamlı değişiklik
<b>Potansiyel İlaç-İlaç Etkileşimi</b>	Etkileşim yaptığı bilinen iki ilacın beraber reçete edilmesi ve bu nedenle maruz kalan hastada ilaç-ilaç etkileşimi görülebilir.
<b>Klinikle İlgili</b>	Sağlık çalışanlarının dikkatini çeken toksisite ya da ilacın etkinlik kaybıyla ilişkili ilaç-ilaç etkileşimi.
<b>Dar Terapötik İndeks</b>	İlaca maruz kalmada küçük bir değişiklik bile olsa, ilaçlar toksisiteye veya etkinlik kaybına neden olabilir

İlaç etkileşimlerine sık rastlanılan antiepileptik ilaç grubundan olan VPA ile beraber mekanizması bilinen veya bilinmeyen birçok etkileşim meydana gelebilmektedir. İlaç Etkileşiminin Risk Faktörleri tablosu ile çalışmamızdaki bulgular değerlendirilmeye çalışılmıştır (10).

Tablo 7.3 İlaç Etkileşiminin Risk Faktörleri

<b>Kategori</b>	<b>Risk faktörü</b>	<b>Potansiyel etki</b>
<b>Hasta özellikleri Demografik</b>	Yaş (<5 yıl ve ≥ 65 yıl)	İlaç dağıtımında değişiklikler; ilaç birikimine neden olabilecek klirens azalması
	Kadın cinsiyeti	Erkeklerle kıyasla metabolize etme yeteneğinin azalması
<b>Sosyal faktörler</b>	Beslenme	Sitokrom p450 aktivitesini etkiler (örneğin greyfurt suyu CYP3A4 aktivitesini inhibe eder)
	Sigara içmek	Sitokrom p450 aktivitesini etkiler (yani, CYP 1A2'yi indükler)
	Alkol	Sitokrom p450 aktivitesini, özellikle de CYP 2E1'i etkiler.

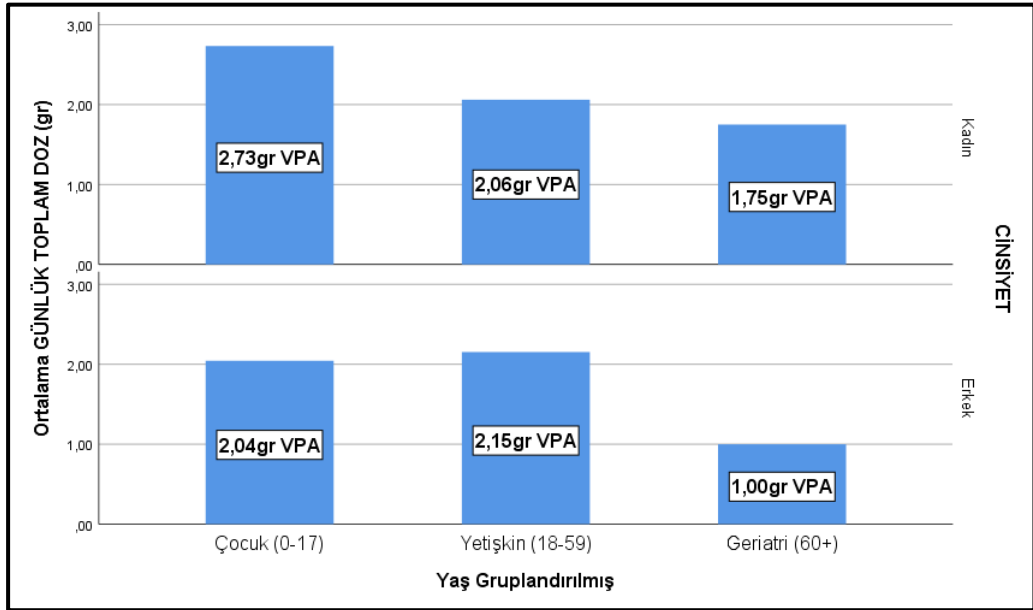
<b>Kategori</b>	<b>Risk faktörü</b>	<b>Potansiyel etki</b>
<b>Organ fonksiyon bozuklukları</b>	↓ böbrek fonksiyonu	Serum ilaç konsantrasyonlarında ve birikiminde artışa yol açabilecek azalmış klirens
	↓ karaciğer fonksiyonu	↓ metabolizma, ana ilacın ve / veya metabolitin ↑ serum konsantrasyonları ve birikimi sonuçlanabilir
	Kalp Yetmezliği (KY)	Komorbidite ile reçete edilen ilaç sayısı nedeniyle artan risk
<b>Metabolik ve endokrin</b>	Obezite	Lipofilik ilaçların ↑ dağılımı
	Yağlı karaciğer	Değişmiş metabolizma
	Hipoproteinemi	Serum ilaç konsantrasyonunda artış
<b>Genetik</b>	Genetik polimorfizm (ultrahızlı, geniş, orta veya zayıf metabolizörler)	Değişmiş metabolizma
<b>Akut tıbbi durumlar</b>	Dehidratasyon	Artmış serum ilaç konsantrasyonları
	Hipotansiyon	↓ klirens
	Hipotermi	↓ klirens
	Enfeksiyon	↑ katabolizma
<b>İlaca bağlı özellikler</b>	Dar terapötik indeks (NTI) Yüksek Protein bağlanması	Dozla ilişkili advers ilaç olaylarında artış protein yer değiştirmesinden artan fraksiyon (aktive ilaç)
	Küçük dağılım hacmi	Plazmaya sınırlı ilaçlar
	Sitokrom p450 substratı	İndükleyici veya inhibitör presipitan ilaç ile artan veya azalan serum ilaç konsantrasyonu
	P-glikoprotein substratı	İndükleyici veya inhibitör presipitan ilaç ile artan veya azalan serum ilaç konsantrasyonu
<b>Diğer faktörler</b>	Polifarmasi	Polifarmasi yani ilaç sayısındaki artış ile istenmeyen ilaç etkileşimi riski arttı
	Reçeteleyen sayısı	Reçeteli ilaçların sayısı ilaçları reçeteleyenlerin sayısı ile birlikte artmaktadır.
	Gidilen eczane sayısı	Reçeteli ilaçların sayısı çoklu eczanelerde artar; Eczacı, hastaya reçete edilen tüm ilaçlar hakkında bilgi sahibi olmayabilir.
	Kendiliğinden (reçetesiz) ilaç	Reçeteli ilaçlarla etkileşime giren OTC ilaçlar
	Hastanede kalış süresi	Hastanede edinilmiş durumlar ve ardışık ilaç tedavisi

Yukarıdaki ilaç etkileşimleri risk faktörleri tablosu dikkate alınarak çalışmamız değerlendirildiğinde VPA reçetelerimizin birçok risk faktörünü taşıdığı düşünülmektedir.

Hasta özelliklerinden Yaş (<5 yıl ve  $\geq$  65 yıl) ilaç dağıtımında değişikliklere sebep olduğundan başka bir ifade ile ilaç birikimine neden olabilecek klirens azalmasına neden olmaktadır. VPA için klirens konusunu olan yaş sınırının ilgili literatür ışığında çalışmamızda belirttiğimiz gibi 60 yaş esas olarak VPA doz hesaplarına konu olmaktadır dolayısıyla risk değerlendirmemiz bu doğrultuda yapılmıştır.

Kadın cinsiyeti erkeklere kıyasla metabolize etme yeteneğinin farklı olması ilaç hataları açısından bir risk faktörüdür.

Günlük toplam dozun yaş grupları ve cinsiyete göre grafiklerinden kadınlardaki geriatric bireylere ait reçetelerin en riskli iken bunlardan sonra yine kadınlardaki çocuk grubunun risk altında olabileceğini söyleyebiliriz.



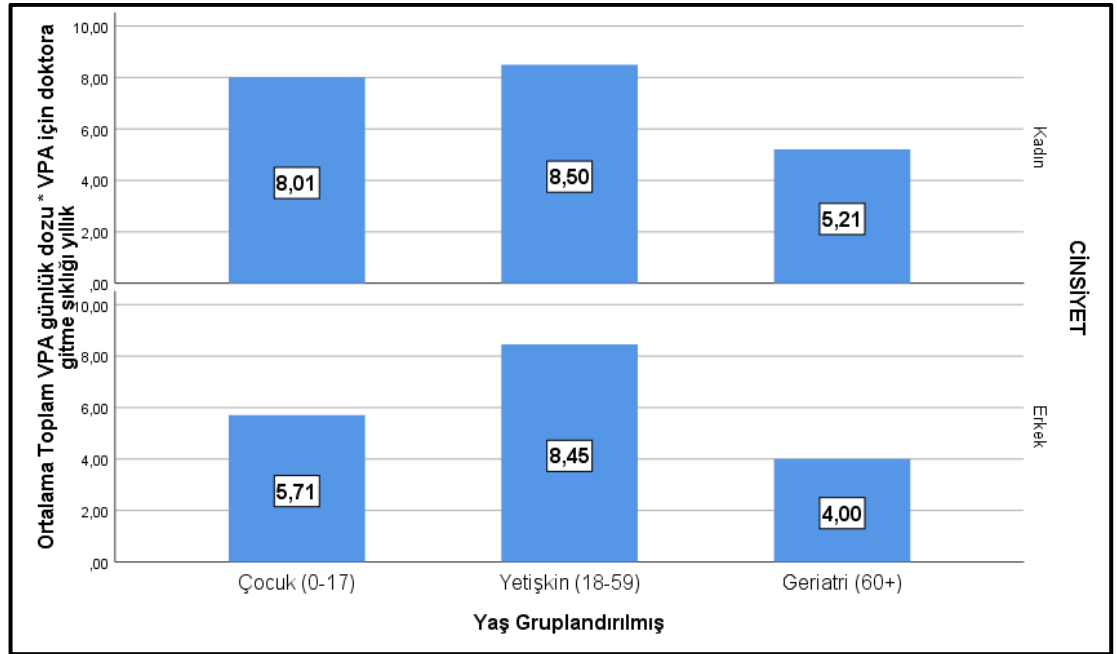
Şekil 7.1 Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Ortalama VPA Günlük Toplam Dozu

Çalışmanın ilaç hataları açısından daha sağlıklı değerlendirilmesi amacıyla çalışmadaki ilgili tablolarda belirtilen yaş gruplarındaki VPA'nın farmakokinetik özellikleri esas alınarak çalışmamız reçeteleme hatası açısından incelenmiştir.



390 reçete yaşlarına göre gruplandırılmıştır. Bu gruplandırmadan çocuk için  $28 \pm 10$  mg / kg / gün ila  $19 \pm 6$  mg / kg / gün; yetişkinlerin  $13 \pm 5$  mg / kg / gün; geriatriklerin  $11 \pm 4$  mg / kg / gün olduğu literatür ışığında bilinmektedir. Bizim çalışmamızda benzer bir sıralama görülmektedir.

Ancak ilgili verilere daha yakından bakarak sadece doza bakmayıp günlük toplam doz ile beraber hastanın yılda VPA için doktor ziyaret sıklığı da dikkate alınarak yani günlük dozun yılda VPA için doktora gitme sayısı ile çarpılarak elde edilen değerler yaş gruplarına göre potansiyel reçete risk değerlendirmesi yapılarak daha güçlü bir analiz yapılmıştır.



Şekil 7.2 Yaş Grupları v Cinsiyete Göre Ortalama VPA Günlük Toplam Dozu\*VPA İçin Doktora Gitme Sıklığı

Yaş grupları ve cinsiyete göre ortalama VPA günlük dozu doktora gitme sıklığı grafiğinden görüleceği üzere kadın çocuk ve kadın geriatrik gruplar daha risk altındadır diyebiliriz. İlgili farklıların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı Kruskal Wallis nonparametrik testi ile yapılmıştır (Kruskal-Wallis  $H = 23,416$ ;  $p \leq 0,001$ ).

VPA'nın farmakokinetiğine göre ilgili yukarıdaki değerlendirmelerin klinik açıdan daha önemli olacağı düşünülmektedir.

Tablo 7.4 Yaş Gruplarına Göre VPA Dozları

Yaş	Grup Dozajı (Ortalama + SD) a, b
Yenidoğan (<4 hafta)	
Bebekler (4 hafta - <1 yıl)	
1 - <5 yıl	Bu özel yaş aralığı hakkında bilgi oluşturulmamıştır.
5 - <10 yıl	28 ± 10 mg / kg / gün
10 - <15 yıl	19 ± 6 mg / kg / gün
Yetişkinler (18 - <60 yaş)	13 ± 5 mg / kg / gün
Geriatrı (≥60 yıl)	11 ± 4 mg / kg / gün

Yaş gruplarına göre VPA dozları tablosundaki dozlar monoterapi için ~ 60-70 mg / L ortalama Css (kararlı durum konsantrasyonu) elde etmek içindir. VPA'nın oral kapsüller, tabletler ve çözelti dozaj formlarını kapsamaktadır (63).

Tablo 7.5 Yaşlara Göre Valproat Yarı Ömrü ve Kararlı Duruma Geçiş Süresi

Yaş	Yarı ömür	Doyma süresi
Yenidoğan (<4 wk)	17–20 saat	86–100 saat
Bebekler (4 hafta - <1 yıl)	12,5 ± 2,8 saat	49–77 saat
Çocuklar (3–16 yaş)	11 ± 4 saat	35–75 saat
Yetişkinler (18 - <60 yaş)	11,9 ± 5,7 saat	31–88 saat
Geriatrı (≥60 yıl)	15,3 ± 1,7 saat	68–85 saat

VPA'nın farmakokinetiğine göre ilgili yukarıdaki değerlendirmelerin klinik açıdan daha önemli olacağı düşünülmektedir.

Yetişkinlerde VPA için önerilen başlangıç hedef dozu  $\sim 15 \text{ mg / kg / gün}$ 'dür. Tipik olarak, VPA dozu, başlangıçtaki olumsuz etkileri en aza indirmek ve tolere edilebilirliğini arttırmak için kademeli olarak yükseltilir. Makul bir başlangıç rejimi, günde bir veya iki kez VPA 250-500 mg olacaktır. Dozaj kademeli olarak yukarı doğru titre edilir ( $5-10 \text{ mg / kg / gün}$ ) 3 ila 5 günde bir. Nihai tedavi dozajı öncelikle klinik cevaba (toksikiteye karşı etkinlik) ve ayrıca eşzamanlı ilaç etkileşimlerinin etkisine bağlıdır. Tedavi dozları tipik olarak  $15 \text{ ila } 60 \text{ mg / kg / gün}$  arasında değişir. VPA tipik dozaj sıklığı günde iki ila üç defadır. Uzun salımlı ürün VPA ER günde bir veya iki kez verilebilir (63).

VPA'nın oral yükleme dozları, bazı hastalarda kabul edilemez GI yan etkileri oluşturabilir. Akut nöbetlerin tedavisi için daha büyük IV yükleme dozları kullanılmıştır ( $\sim 20-25 \text{ mg / kg}$ ) ve genellikle hızlı infüzyon hızlarında da iyi tolere edilirler.  $25 \text{ mg / kg}$  IV VPA yükleme dozunun toplam  $80-200 \text{ mg / L}$  tepe konsantrasyonuna yol açtığı bildirilmiştir (77, 78).

Gecikmeli salımlı formülasyonla oral yükleme akut mani hastalarında kullanılmış ve küçük bir çalışmada iyi tolere edildiği gösterilmiştir (79).

IV yüklemeyi takiben VPA ER'nin ilk kurumu VPA tedavisinin hemen başlatılmasını gerektiren hastalarda da kullanılmıştır (80).

VPA'nın belirgin oral klirensi, obez hastalarda, ideal vücut ağırlığı ile toplam vücut ağırlığından daha iyi korelasyon gösterebilir. Bu nedenle, obez hastalarda klirens ve başlangıç dozaj gereksinimlerini tahmin etmek için ideal vücut ağırlığını kullanmak akıllıca olabilir. Dolayısıyla çalışmamızda kilo hesabının olmadığı eleştirisi büyük bir kısıtlılık olarak değerlendirilmemeli, yani zaten VPA doz hesabı için kişinin ideal vücut ağırlığı alınmaktadır. Çalışmamızda belli bir kilodaki hastaların reçeteleri değil eczaneye gelen bütün VPA reçeteleri şeklinde dizayn edilmiştir.

### 7.1.1. Raporlu (kronik hastalık) olma durumuna göre çalışmanın tartışılması

Çalışmamızda hastanın raporlu olması onun kronik hasta olmasına işaret etmektedir.

İlaç- hastalık etkileşimlerine de ilaç- ilaç etkileşimlerinde olduğu gibi klinikte rastlanılabilmektedir. Karaciğer hastalığında, böbrek yetmezliğinde ve gebelikte, protein hacmindeki değişikliklerden dolayı dağılım hacminde ve serbest yüzdede bir artış beklenebilir (81).

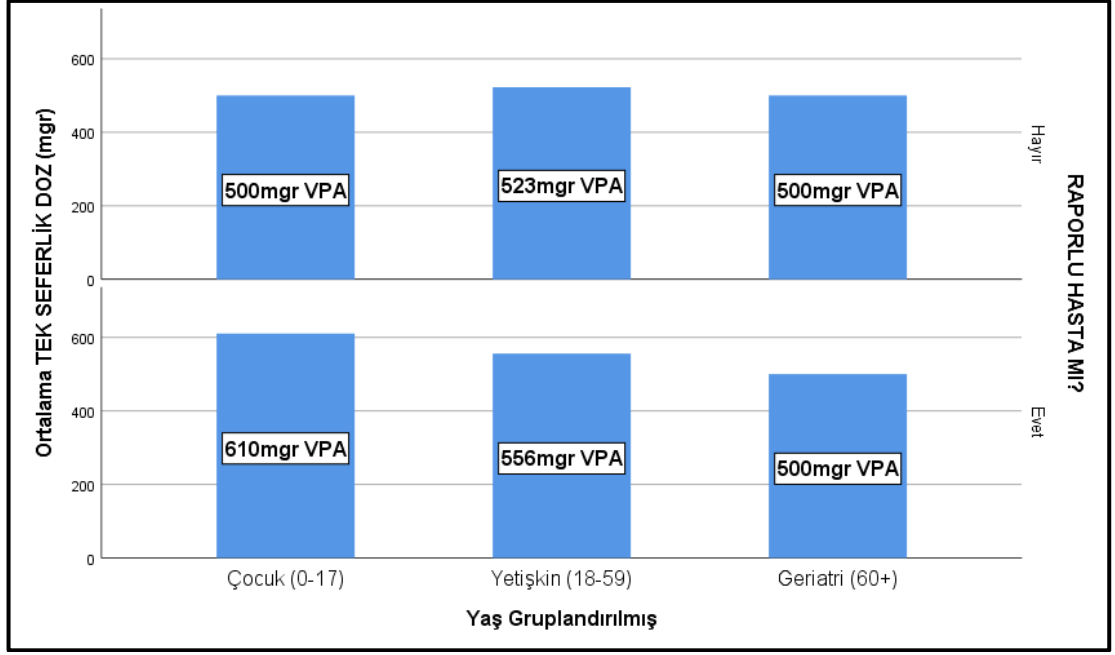
VPA orta derecede diyaliz olur. Hepatik sirozda, serbest yüzde %29'a yükselir; böbrek yetmezliğinde, bağlı olmayan yüzde %18'e yükselir. Karaciğer hastalığında, böbrek yetmezliğinde ve gebelikte, protein hacmindeki değişikliklerden dolayı dağılım hacminde ve serbest yüzdede bir artış beklenebilir (81).

VPA orta derecede diyaliz olur. Hepatik sirozda, serbest yüzde %29'a yükselir; böbrek yetmezliğinde, bağlı olmayan yüzde %18'e yükselir (82).

Raporlu (Kronik) Hasta Olmaya Göre *Independent Sample t* Test analizi yapılmıştır. Buna göre *Tek Seferlik Doz (mg)* parametresinin raporlu olan ve olmayanlar arasında birbirinden farklı olmadığı saptanmıştır. Zira VPA için yükleme, başlangıç ve idame dozlarının birbirinden farklı olduğu bilinmektedir.

Çalışmanın ilaç hataları açısından daha sağlıklı değerlendirilmesi amacıyla çalışmadaki ilgili tablolarda belirtilen yaş gruplarındaki VPA'nın farmakokinetik özellikleri esas alınarak çalışmamızdaki 390 reçete yaşlarına göre gruplandırılmıştır. Bu gruplandırmadan çocuk (değişmekle beraber kabaca doz) için  $28 \pm 10$  mg / kg / gün ila  $19 \pm 6$  mg / kg / gün; yetişkinlerin  $13 \pm 5$  mg / kg / gün; geriatriclerin  $11 \pm 4$  mg / kg / gün olduğu literatür ışığında bilinmektedir.

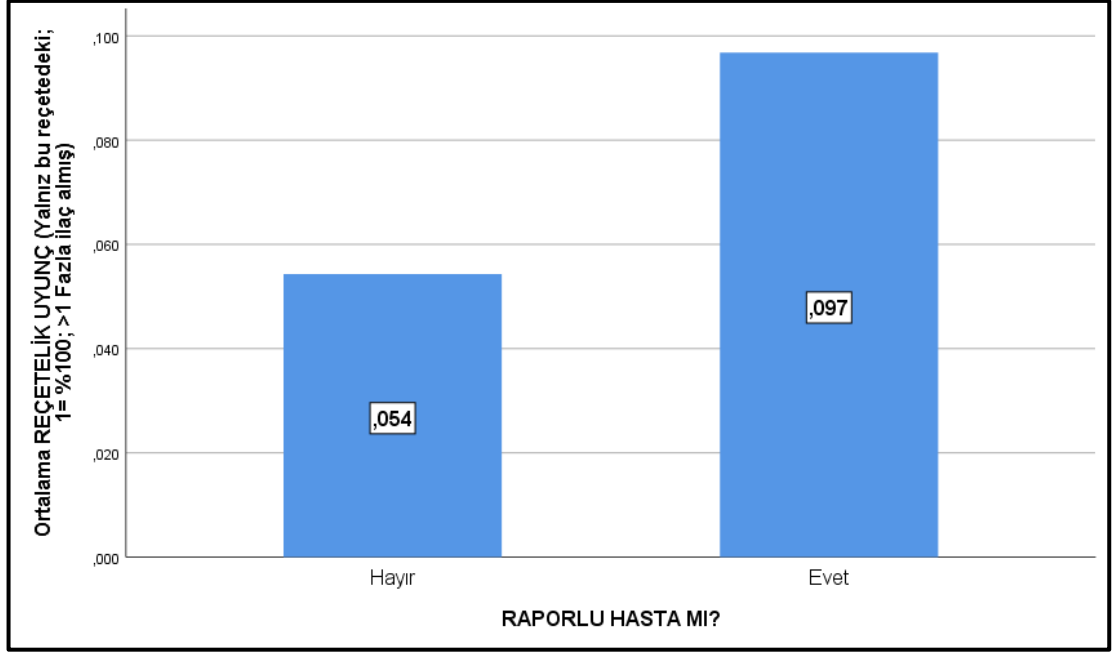
Yaş gruplarına göre VPA başlangıç dozlarının grafiği VPA başlangıç dozları farklılıkları ve kronik hastalık olma durumu dikkate alınarak değerlendirilmesinin olası ilaç hatası risklerini azaltacağı düşünülmektedir.



Şekil 7.3 Gruplandırılmış Yaş Grupları ve Hastalık Durumuna Göre Ortalama Tek Seferlik Doz (mgr)

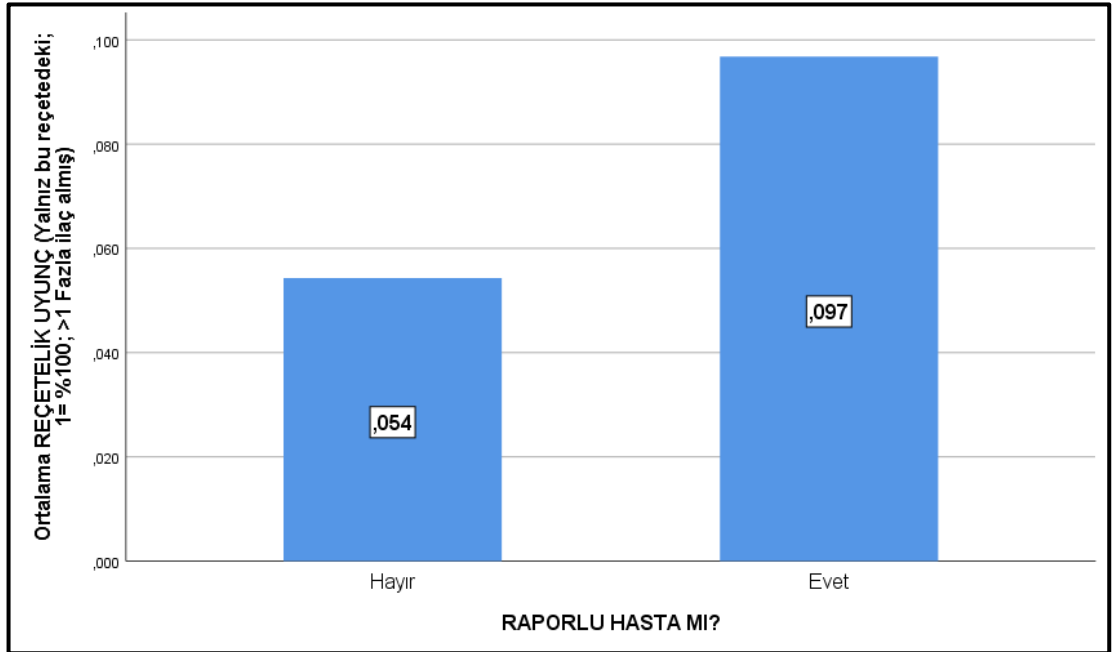
Uyunc hesabı için hastanın tedarik 1 yılda tedarik ettiği ilaç miktarı / alması gereken ilaç miktarı oranı yüzde şeklinde ifade edilmiştir.  $1 = \%100$  uyunc demek iken; bunun üzerinde olması fazla tedarik edilen veya alınan ilaca işarettir. Yıllık Uyunc  $1 = \%100$ ;  $>1$  ise fazla ilaç almış demektir.

Yıllık uyunc değişkenindeki uyunc hesabında günlük toplam doz ile beraber ilgili hastanın yıl içerisinde başka eczacılardan aldığı diğer reçeteler de dikkate alınmıştır. Reçetede uyuncda esas olan hesaplama da ise böyle bir durum yoktur. Sadece ilgili reçete ve günlük toplam dozdur.



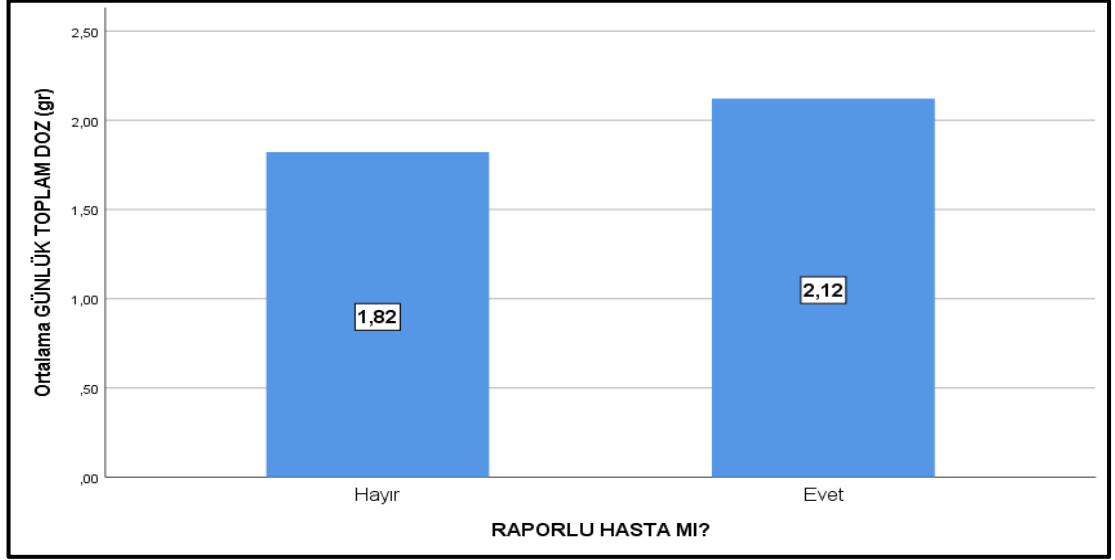
Şekil 7.4 Rapor Durumuna Göre Ortalama Reçetelik Uyunç

Yıllık Uyunç (1= %100; >1 ise fazla ilaç almış) raporluda daha fazla olup; Independent Samples t Test sonucu  $p \leq 0,001$  olarak istatistiksel olarak anlamlıdır.



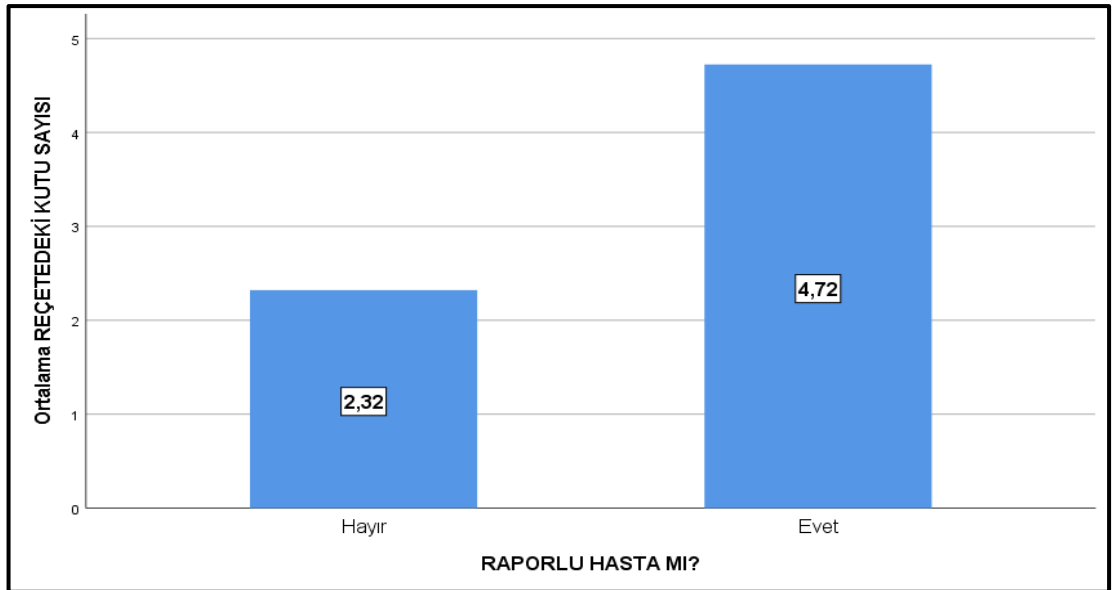
Şekil 7.5 Rapor Durumuna Göre Ortalama Yıllık Uyunç

Reçetelik Uyunç (Yalnız bu reçetedeki; 1= %100; >1 ise fazla ilaç almış) raporluda fazla olup; Independent Samples t Test sonucu  $p \leq 0,001$  olarak istatistiksel olarak anlamlıdır.



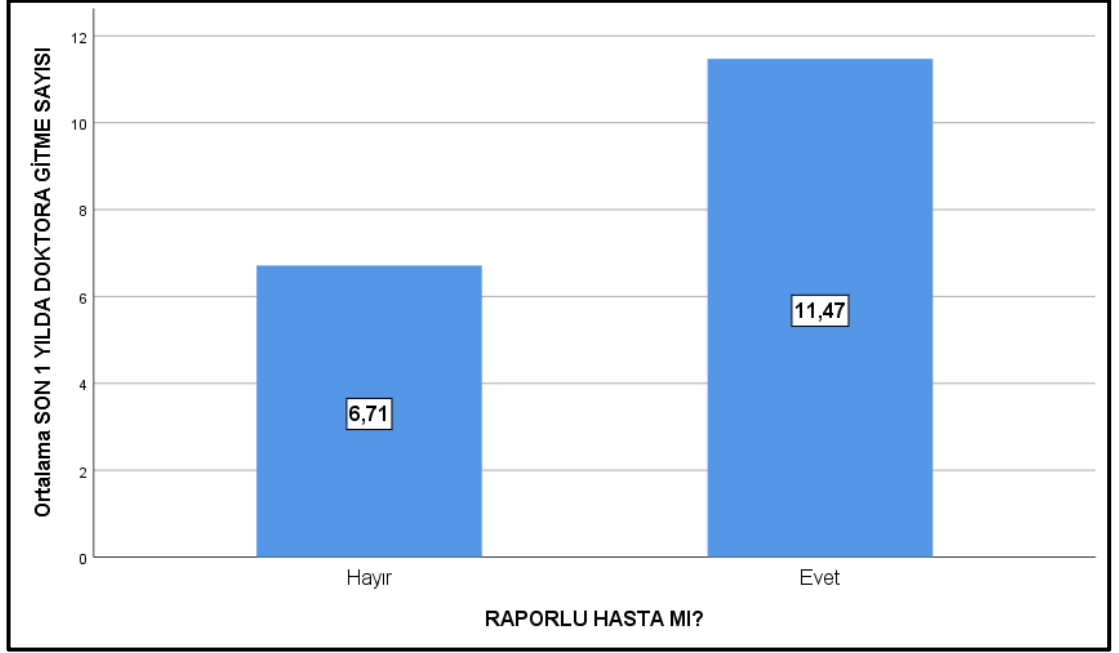
Şekil 7.6 Rapor Durumuna Göre Ortalama Günlük Doz

Günlük Toplam Doz (gr) raporluda fazla olup; Independent Samples t Test sonucu  $p \leq 0,031$  olarak istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 7.7 Hastalık Durumuna Göre Reçetedeği Ortalama Kutu Sayısı

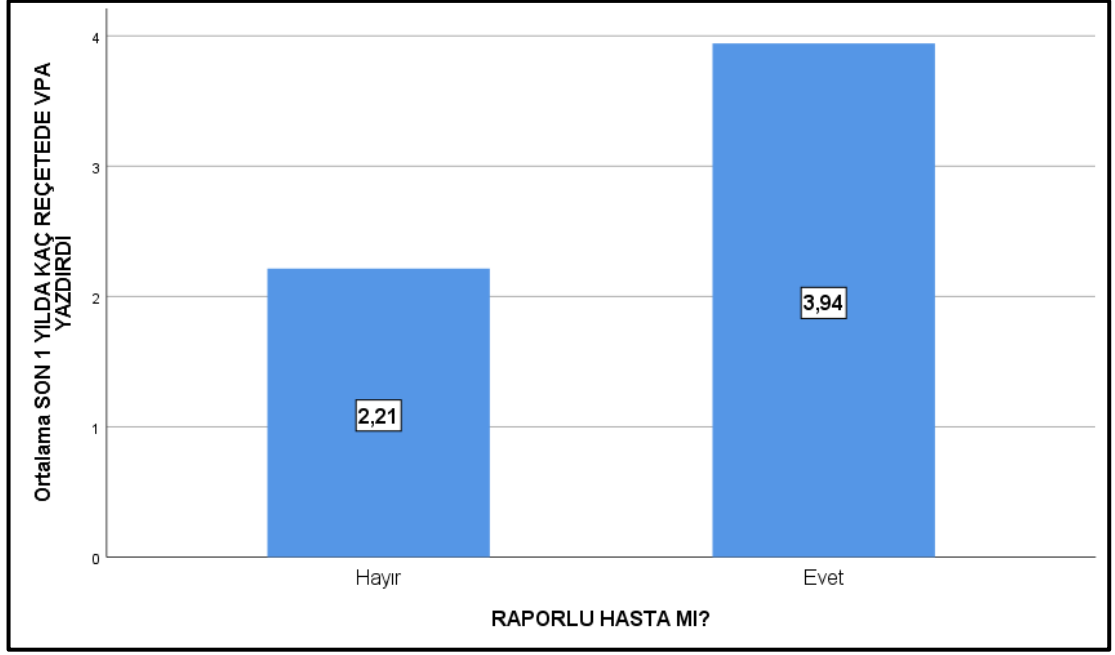
Reçetedeki Kutu Sayısı raporluda fazla olup; İndependent Samples t Test sonucu  $p \leq 0,001$  olarak istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 7.8 Hastalık Durumuna Göre Ortalama Yıllık Doktora Gitme Sayısı

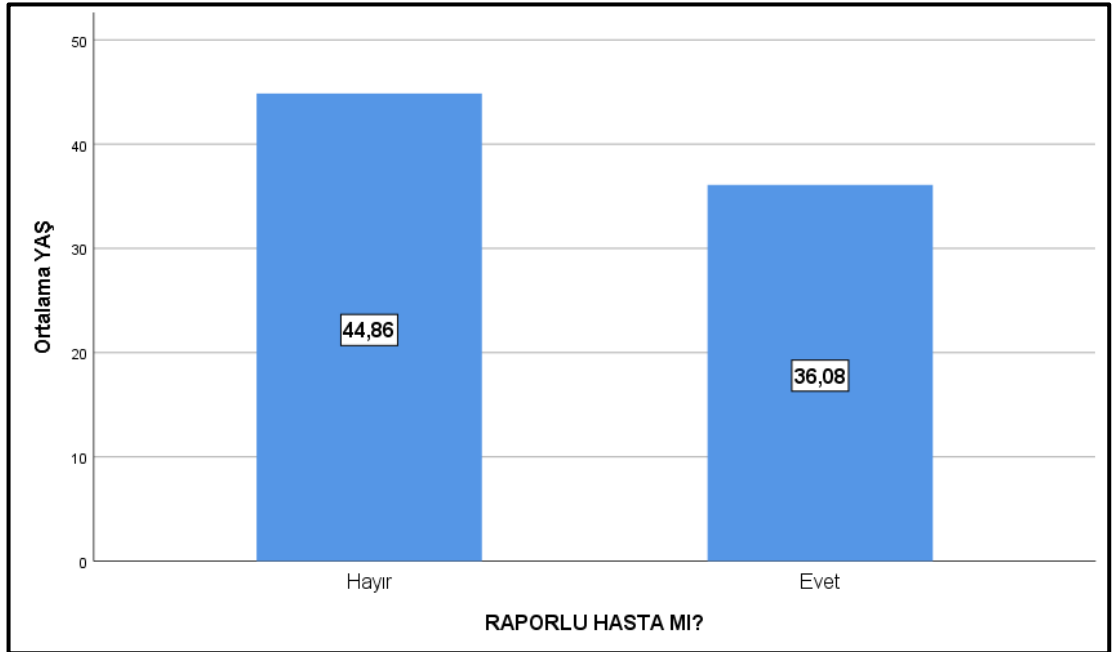
Son 1 Yılda Doktora Gitme Sayısı raporluda fazla olup; İndependent Samples t Test sonucu  $p \leq 0,001$  olarak istatistiksel olarak anlamlıdır.





Şekil 7.9 Hastalık Durumuna Göre Yıllık Ortalama VPA Reçete Sayısı

Son 1 Yılda Kaç Reçetede VPA Yazdırdı raporluda fazla olup; İndependent Samples t Test sonucu  $p \leq 0,001$  olarak istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 7.10 Hastalık Durumuna Göre Ortalama Yaş

Yaş raporluda fazla olup; Independent Samples t Test sonucu  $p \leq 0,036$  olarak istatistiksel olarak anlamlıdır.

Raporlu olma durumu ile grafikler ve bulgulardaki sonuçlar ile genel bilgiler bütüncül olarak dikkate alındığında kronik hastalık durumunun günlük kullanım dozu farklılık göstermesi reçete hatası risk değerlendirmesi açısından gerektiği düşünülmektedir.

Yukarıdaki grafikler ve istatistiksel analizlerin daha ileriki çalışmalar için faydalı olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamız ayrıca reçeteyi karşılayan eczacının klinik eczacı olup olmamasına göre değerlendirilmiştir. Reçetede veriler dikkate alınarak reçeteleme hata risklerinin değerlendirilmesi amacıyla klinik eczacı ve diğer 5 eczacı arasında çalışmanın parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olup olmadığı analiz edilmiştir.

- Eczacının Mesleki Tecrübesi (Yıl)
- Günlük Toplam Doz (gr)
- Polifarmasi (VPA+ Başka diğer etken madde) Sayısı
- Yaş (hastanın)

parametrelerinin eczacının klinik eczacı olmasına göre farklılık göstermediği saptanmıştır. Ancak;

- Eczanenin Personel Sayısı ortalaması klinik eczacıda 3,3; diğer 4,0
- Reçete Tarihi ortalaması klinik eczacıda Nisan 2019; diğer Ağustos 2019
- Reçetede Kutu Sayısı ortalaması klinik eczacıda 5,6; diğer 4,5
- Reçetelik Uyunç (Yalnız bu reçete varsa; 1= %100; >1 ise Fazla ilaç almış) ortalaması klinik eczacıda 0,122; diğer 0,091
- Son 1 Yılda Hasta Doktora Gitme Sayısı ortalaması klinik eczacıda 5,2; diğer 11,7
- Son 1 Yılda Hasta Kaç Reçetede VPA Yazdırdı ortalaması klinik eczacıda 1,9; diğer 4,0

- Yıllık Uyunç (1= %100; >1 ise fazla ilaç almış) ortalaması klinik eczacıda 0,23; diğer 0,37 (yıllık uyunç hesabında hastanın sene içerisinde VPA için doktora gitme sıklığı da dikkate alındığı için klinik eczacının etkisinin daha çok reçetelik uyunç ile değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir)

parametrelerinin eczacının klinik eczacı olmasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır.

Yıllık uyunç hesabında hastanın sene içerisinde VPA için doktora gitme sıklığı da dikkate alındığı için klinik eczacının etkisinin daha çok *reçetelik uyunç* ile değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir

Uyunç, hastanın tedavisi ile ilgili olarak eczacı veya doktor ve diğer sağlık çalışanlarının her türlü direktifine uyması ve bu süreçte etkili olması olarak tanımlanabilir. Uyunç, ilaç tedavisinden maksimum yarar elde edilmesini sağlar. Uyunç eksikliği ise, tedavi sürecinde olumsuzluklara yol açmaktadır. Eczacıların uyuncu arttırdığına dair ülkemizde yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (83).

Biz de çalışmamızda klinik eczacının VPA reçetelerindeki parametrelerini değerlendirilmesi ile diğer eczacılardan farklılık gösterip göstermediğini inceledik. Böyle klinik eczacılık eğitiminin sahada etkili olabileceğine dair ileride yapılacak daha kapsamlı çalışmalar için faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak VPA reçetelerindeki uyunç klinik eczacıdan karşılanan reçetelerde daha fazladır diyebiliriz.

### **7.1.2. VPA tedavisine yaş etkisine göre çalışmanın analizi**

Yaşlı hastalar düşük serum albümin konsantrasyonlarının bir sonucu olarak serbest konsantrasyonda bir artış gösterebilir ve daha genç hastalara kıyasla azalmış bir serbest klirensi (~%40) olabilir. Bağlanmayan konsantrasyonların ölçümü bu nedenle yaşlı hastalarda, özellikle düşük serum albümin konsantrasyonları olanlar için akılcıdır (63).

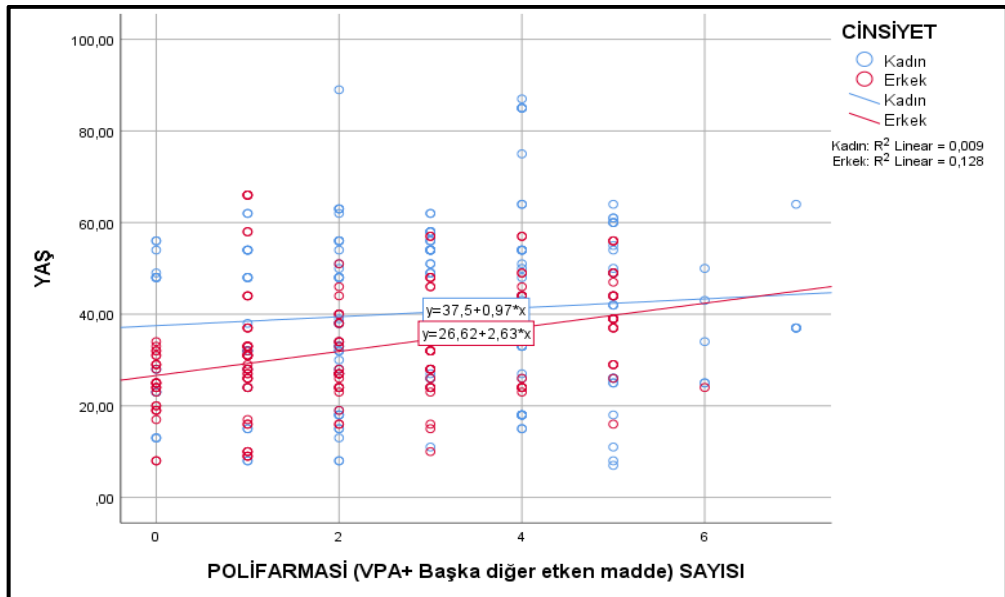
Gebelikte VPA klirensinde ve konsantrasyonlarında değişiklikler beklenebilir. Toplam konsantrasyonun, ikinci trimesterde düşmeye başlayabilir ve doğumdan sonraki 2-3 hafta içinde hızla artması beklenebilir. Bununla birlikte, serbest konsantrasyonlar hamilelik sırasında büyük ölçüde değişmez. Değişiklikler maternal protein bağlanmasındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, yaşlı hastalarda olduğu gibi, hamile hastalarda bağlanmamış konsantrasyonların izlenmesi de sağlanabilir (63).

VPA konsantrasyonlarının kadınlarda menstrual döngü ile değişebileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bu dalgalanmaların klinik olarak anlamlı olup olmadığı henüz net değildir. Potansiyel teratojenite nedeniyle, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda VPA çok dikkatli kullanılmalıdır (63).

Çocuklardan (8-11 yaş) ve ergenlerden (12-17 yaş) gelen veriler, günde bir kez bir uygulama olarak kullanılan VPA ER'nin 24 saatlik bir dozaj periyodu boyunca konsantrasyonlarda nispeten küçük dalgalanmalara neden olacağını göstermektedir (63).

Polifarmasi klinik literatürde çeşitli şekillerde tanımlanmaktadır.

Kısaca birden fazla ilaç kullanımı olarak tanımlanmaktadır. Kullanılan sayı alt sınır literatürde değişiklik gösterir (2-10).



Şekil 7.11 Yaş ve Cinsiyete Göre Polifarmasi Saçılma Grafiği

Polifarmasi aynı endikasyonlara, ilaç-ilaç etkileşimlerine, hastalık-ilaç etkileşimlerine, farmakokinetik / farmakodinamik prensiplere yeterli dikkat göstermeme ve / veya endikasyon ile uyumsuz ilaçların kullanımı olarak kapsamlı bir şekilde tanımlanmıştır (84).

Reçeteleme hataları risk tablosuna göre kadın olma, yaş ve polifarmasi hataları arttıran riskler olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızın bu parametreler açısından yapılan saçılma grafiğinden görüleceği üzere yaş arttıkça polifarmasi artmaktadır.

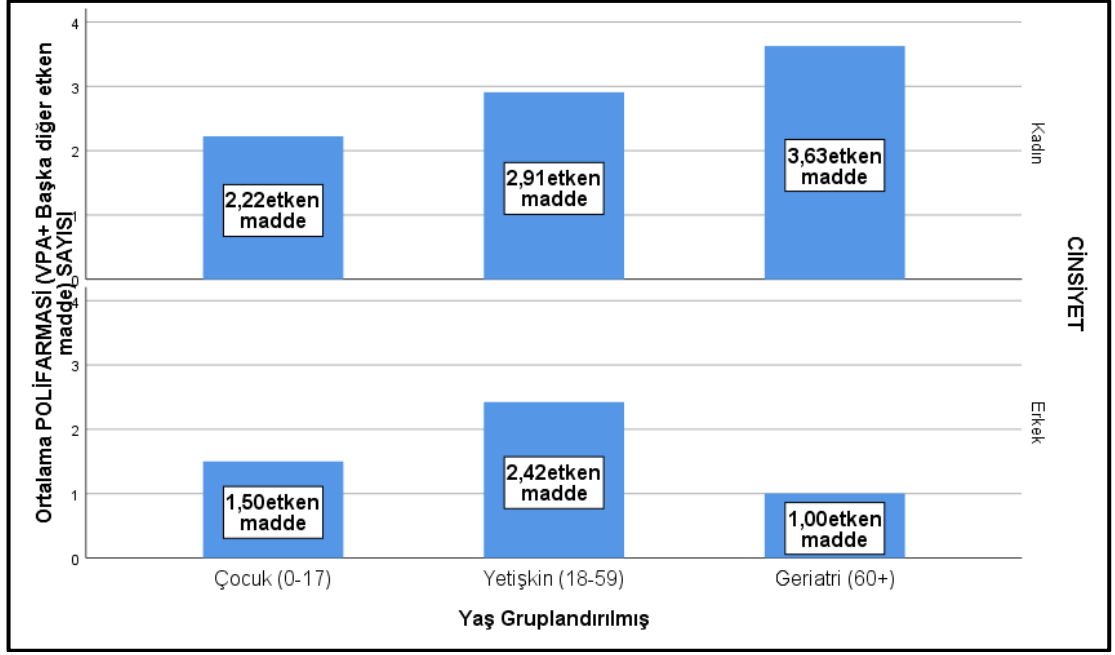
Korelasyon katsayısının büyüklüğü gücü göstermektedir.

Buna göre en güçlü korelasyon yıllık uyunç ile reçetelik uyunç arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yani aynı yönlü korelasyon saptanmıştır (spearman korelasyon katsayısı=0,734;  $p \leq 0,001$ ).

VPA İçin Dr. Ziyareti / Diğer Dr. Ziyareti (Yılda) = VPA içeren reçete yaklaşık yüzdesi ile Polifarmasi (VPA+ Başka diğer etken madde) Sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yani ters yönlü korelasyon saptanmıştır (Spearman korelasyon katsayısı=0,0531;  $p \leq 0,001$ ). Bunun VPA hariç başka ilaçlar için doktora gitmenin VPA için girmekten daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Polifarmasinin yaş ile pozitif cinsiyet ile negatif anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Bu korelasyonların bulgulardaki diğer korelasyonlarla beraber değerlendirilerek ilaç kullanım risklerini azaltma çalışmalarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.



Şekil 7.12 Yaş ve Cinsiyete Göre Polifarmasi Grafiği

Yaş ve cinsiyete göre polifarmasi grafiğinde kadın cinsiyetinin reçete risk faktörlerinden olduğu dikkate alınarak yorumlandığında hem çocuk hem yetişkin hem de geriatik gruplarda kadınların VPA ile daha fazla etken madde yani ilaç kullandığı görülmektedir.

Bu verilerin reçeteleyenler ve reçete karşılayan klinik eczacılar tarafından dikkate alınmasının VPA kullanan hastaların yararına olacağı düşünülmektedir.

Tablo 7.6 Yaş Gruplarına Göre Polifarmasi Tablosu

Yaş	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum	Kruskal Wallis p anlamlılık
Çocuk (0-17)	36	1,86	1,552	,259	0	5	0,003
Yetişkin (18-59)	326	2,67	1,678	,093	0	7	
Geriatri (60+)	28	3,25	1,669	,315	1	7	
<b>Total</b>	<b>390</b>	<b>2,63</b>	<b>1,687</b>	<b>,085</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	

Yaş gruplarına göre polifarmasi tablosundan da görüleceği üzere polifarmasi yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir (Kruskal Wallis H= 11,586; p anlamlılık=0,003).

VPA tedavisinin etkinliği, nöbet aktivitesinde bir azalma ile değerlendirilir. Belirli bir VPA konsantrasyonunda tam terapötik etkiyi elde etmek birkaç gün ila 1 haftadan daha uzun sürebilir. İlaç tedavisine dirençli refraktör nöbetleri olan hastalarda VPA ve lamotrijinin potansiyel sinerjistik etkisi önerilmiş olmasına rağmen, diğer ajanlarla spesifik sinerjistik veya antagonistik farmakodinamik etkileşimleri belirtmek için çok az klinik veya deneysel veri mevcuttur. VPA terapisinin doza veya konsantrasyona bağlı advers etkileri, doğal olarak (örn. Mide bulantısı, kusma ve diyare) GI'dir. VPA alan hastalarda hepatotoksisite bildirilmiş olmasına rağmen, net bir doz ilişkisi kurulamamıştır. Ciddi hepatotoksisite, nöbet kontrolü kaybı, kırgınlık ve halsizlik gibi spesifik olmayan semptomlardan önce gelebilir. Trombositopeni, trombosit agregasyon bozuklukları ve tremor da konsantrasyonla ilişkili görünüyor. AEİ (antiepileptik ilaç) lamotrijin ile yapılan klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, bu ajan ve VPA arasındaki farmakodinamik etkileşimlerin olduğunu ve artan tremor ve döküntü insidansına yol açabileceğini göstermektedir (85).

İlaç-İlaç Etkileşimlerinin olma olasılığını polifarmasinin arttırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda polifarmasi VPA ile olan etkileşim risk değerlendirmesi yapılmıştır.

VPA ile farmakokinetik etkileşimler yaygındır ve klinik olarak önemlidir. VPA bir enzim inhibitörüdür ve enzim indüksiyonuna tabidir. Enzim metabolizmasını kullanan ilaçların birlikte uygulanması, bu ilaçların ve VPA'nın etkinliğini etkileyebilir. Örneğin, VPA karbamazepin 10,11-epoksit (epoksit hidrolazın inhibisyonu yoluyla), fenobarbital (%30 ila %50) ve ethosuximide'nin elimine edilmesini azaltır (86, 87, 88).

125 kişinin toplam 390 reçetesi incelenmiş aynı yılda bunlarla beraber kullanılan başka etken maddelerin olduğu saptanmıştır. 940 adet başka etken madde saptanmıştır. Yani 390 VPA etken maddesine karşılık bununla beraber kullanılan 940 ayrı diğer etken madde saptanmıştır. Bu da çalışmamızda VPA kullanan bireylerin polifarmasi açısından pozitif olduğunu göstermektedir. Yani ilaç kullanım riskleri açısından pozitif olduğu görülmektedir. Aşağıda bu etken maddelerden bazıları sıklığına göre sıralanmıştır.

Tablo 7.7 VPA ile Beraber Kullanılan İlaçlar ve Sıklıkları

Çalışma Geneli VPA ile Beraber Kullanılan Diğer Etken Madde	Çalışmadaki Sayısı
<b>Bütün (VPA hariç diğer ilaçlar)</b>	940
<b>Ketiapin Fumarat</b>	70
<b>Levetirasetam</b>	49
<b>Risperidon</b>	38
<b>Parasetamol</b>	31
<b>Aripiprazol</b>	25
<b>Amoksisilin+Klavulanik Asit</b>	25
<b>Olanzapin</b>	21
<b>Lansaprazol</b>	20
<b>Lamotrijin</b>	16
<b>Salbutamol</b>	14
<b>Metformin</b>	15
<b>Karbamazepin</b>	17
<b>Psodoefedrin</b>	13
<b>Paroksetin</b>	12
<b>İbuprofen</b>	11
<b>Lityum</b>	11
<b>Haloperidol Damla</b>	11

Çalışmamamızda VPA ile beraber 17 başka reçetede karbamazepin kullanıldığı saptanmıştır. VPA'nın karbamazepin ile beraber kullanılması ciddi takibi (monitor closely) gerektirmektedir.

Aynı şekilde karvedilol de ciddi takibi gerektirmektedir. Çalışmamamızda VPA ile beraber 4 başka reçetede karvedilol kullanıldığı saptanmıştır.

Protein bağlanma yer değiştirmesi nedeniyle, VPA ile birlikte ilaç tedavisi sırasında fenitoin toplam konsantrasyonları düşebilirken, bağlanmayan konsantrasyonlar intrinsik klirens inhibisyonuna bağlı olarak artabilir. Lamotrijinin klirensi VPA tarafından da belirgin şekilde inhibe edilir, bu da lamotrijin yarı ömründe belirgin uzama-



lara neden olur. VPA, VPA günlük 250-500 mg dozlarında potent inhibisyonla neredeyse maksimum inhibisyon ile güçlü bir lamotrijin metabolizması inhibitörüdür (89, 90).

VPA ve lamotrijinin beraber kullanımı, potansiyel olarak ciddi döküntü riskini artırır. Bu etkileşimin mekanizması net olarak bilinmemektedir, ancak muhtemelen glukuronidasyonun inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Bu etkileşim geri dönüşümlüdür ve VPA'nın sonlandırılmasının ardından 1. hafta içerisinde tamamen geçmiş gibi görünmektedir (91).

Çalışmamızda VPA ile 16 başka reçetede lamotrijin kullanıldığı saptanmıştır.

VPA ayrıca lorazepamın klirensini de önemli ölçüde azaltır (91).

VPA ile lorazepam kullanımına rastlanmamıştır.

Bu etkileşimlere muhtemelen glukuronil transferazın inhibisyonu aracılık eder ve olası bileşik toksisitesi ile birlikte bu bileşiklerin serum konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı artışlara yol açabilir. Rifampin, fenitoin, karbamazepin, primidon ve fenobarbital gibi enzim indükleyicileri, genellikle daha yüksek dozlar gerektiren VPA'nın eliminasyonunu arttırır.

Çalışmamızda VPA ile beraber fenitoin, fenobarbital, rifampin ve primidona rastlanmamıştır. Ancak 17 reçetede karbamazepine rastlanmıştır.

Gabapentin, pregabalin, levetirasetam, vigabatrin, perampnel, eslikarbazepin veya lakosamid gibi AED'lerle birlikte VPA kullanımının önemli farmakokinetik etkileşimlere neden olması beklenmez. Felbamatın birlikte uygulanması, muhtemelen betaoksidasyonun inhibisyonu yoluyla VPA klirensini azaltabilir. Benzer bir mekanizma ile, aspirin de VPA metabolizmasını engelleyebilir (63).

Çalışmamızda VPA ile beraber 6 başka reçetede gabapentin kullanıldığı saptanmıştır.

Simetidin ve ranitidin, VPA'nın klirensini etkilemez. Yeni nesil AED'ler arasında VPA, rufinamid konsantrasyonlarını %70'e kadar artırabilir. Oral kontraseptiflerle birlikte uygulama, muhtemelen etinil estradiol tarafından UGT indüksiyonunun bir so-

nucu olarak VPA konsantrasyonlarını azaltabilir. VPA'yı MSS depresanları, diğer antikonvülsanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri ve antikoagülanlarla birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Oral kontraseptif ajanların farmakokinetiğini değiştirmez; ancak, VPA klirensi oral kontraseptif hap alan kadınlarda (sırasıyla %21 ila %45 artmış oral klirens), muhtemelen UDP-glukuronil transferazın etinil estradiol ile indüklenmesine bağlı olarak anlamlı şekilde artmaktadır. Diğer yüksek protein-bağlı ilaçlarla birlikte uygulama, protein bağlama yer değiştirme etkileşimlerine neden olabilir.

Çalışmamızda VPA ile beraber 1 başka reçetede estradiol kullanıldığı saptanmıştır. 2 yerde metoksiprogesteron ve 2 yerde de testesterona rastlanmıştır.

Naproksen ile birlikte tedavi VPA toplam plazma klirensinde yaklaşık %20 artışla sonuçlandı. Aspirinin aksine, naproksenin VPA'nın intrinsik klirensini değiştirdiği görülmediğinden, serbest VPA konsantrasyonları etkilenmez.

Çalışmamızda VPA ile 3 başka reçetede naproksen kullanıldığı saptanmıştır.

Çalışmamızda VPA ile 9 başka reçetede diklofenak kullanıldığı saptanmıştır.

VPA ile birkaç antiviral ve antibiyotik ajan arasında çift yönlü etkileşimler de meydana gelebilir. Örneğin, VPA, zidovudin gibi antiviral ajanların metabolizmasını engelleyebilirken, karbapenem sınıfındaki antibiyotiklerin, muhtemelen oral emilimine müdahale ederek VPA konsantrasyonlarında önemli düşümlere neden olduğu gösterilmiştir (63).

Valproik asit veya diğer valproat türevleri ile aynı anda kullanıldığında temozolomid toksisitesinin (özellikle hematolojik toksisite ve hepatotoksisite) belirtileri veya semptomları için izlemeyi arttırmak gerekmektedir. Tartışma, valproik asit alan ve temozolomid ve cilengitid ile tedavi edilen ve temozolomid ve cilengitid ile tedavi edilen glioblastomlu bir hastada hepatotoksisiteyi (hepatik yetmezliği olan akut kolestatik hepatit) vakasına rastlanmıştır. Temozolomid daha sonra yeniden başlatıldı. Glioblastomlu hastaların (yaklaşık%35'inin temozolomid aldığı) yapılan retrospektif bir çalışma, enzim indükleyici olmayan antiepileptik ilaçlar (özellikle valproik asit) alan hastaların, enzim indükleyici alanlara kıyasla hem iyileşmiş hayatta kalma hem de daha yüksek hematolojik toksisite gösterdiğini göstermiştir. Valproik asit grubunda enzim indüksiyonunun olmamasından veya valproat (yani arttırılmış kemoterapötik

ajan konsantrasyonları ve etkileri) veya enzimlerin inhibe edilmesinden veya bu etkilerin bir kombinasyonundan kaynaklanabileceğini öne sürülmüştür. Temozolomid reçeteleme bilgisine göre, temozolomid oral klirensi eşzamanlı valproik asit ile ortalama %5 daha düşüktür.

Çalışmamızda VPA ile kullanılan diğer ilaçlar hakkındaki yukarıdakine benzer değerlendirmelerin eczacılar tarafından yapılarak reçeteleyenlerin dikkate sunulmasının gerektiği düşünülmektedir.

Ülkemizde eczacının reçete yazma yetkisi yoksa da reçetedeki hatalardan en az doktor ve hatta bazen daha fazla şekilde (örn. doz aşımı) yasalar karşısında ve ilaç geri ödeme (tek sorumlu) kurumları karşısında sorumludur.

Çalışmamızın VPA gibi diğer ilaç gruplarındaki ilaç hatalarını azaltmaya dönük değerlendirmelere de katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ancak bunun reçeteleyenlerin dikkatine sunulmasının gerektiği ve zorluğu bilinmektedir. Bu nedenle klinik eczacıların ilaç konusunda ülkemizde daha çok söz sahibi olması gerektiği düşünülmektedir.

## 8. KAYNAKLAR

1. Nusair MB, Guirguis LM. Thoroughness of community pharmacists' assessment and communication using the patient care process. *Res Social Adm Pharm.* 2017; pii: S1551-7411(17)30361-3. doi: 10.1016/j.sapharm.2017.07.002.
2. Adepu R, Nagavi BG. General practitioners' perceptions about the extended roles of the community pharmacists in the State of Karnataka: A study. *Indian J Pharm Sci* 2006; 68: 36-40.
3. American College of Clinical Pharmacy, <https://www.accp.com/about/clinical-pharmacists.aspx> (Erişim tarihi 17.09.2018)
4. <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPageAttachment/6bbf128064769.pdf> (Erişim tarihi 25.09.2018)
5. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1993;34:592.
6. National Institutes of Health. The epilepsies and seizures: Hope through research. <https://catalog.ninds.nih.gov/pubstatic//15-156/15-156.pdf>. Published August 2015. (Erişim tarihi 25.09.2018)
7. Laxer KD, Trinkka E, Hirsch LJ, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav.* 2014;37:59-70. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.05.031.
8. Koshy S. Role of pharmacists in the management of patients with epilepsy. *Int J Pharm Pract.* 2012;20(1):65-68. doi: 10.1111/j.2042-7174.2011.00156.x.
9. Davis KL, Candrilli SD, Edin HM. Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia.* 2008;49(3):446-454. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01414.x.
10. Zeind, C. S., & Carvalho, M. G. (2018). *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
11. Monasse AP. Repeat prescriptions in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1974; 24: 203-207.
12. Neville, R. G., Robertson, F., Livingstone, S., & Crombie, I. K. (1989). A classification of prescription errors. *The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 39(320), 110–112.

13. Yılmaz R, Özdemir V, Abanonu H, Can M, Yıldırım A. A Death From Illegible Prescription and Negligence In Drug Dispensing: A Case Report. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2010; 50 (1)
14. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA*. 1997;277:312–7. [PubMed] [Google Scholar]
15. Dean B, Vincent C, Schachter M, Barber N. The incidence of prescribing errors in hospital inpatients: an overview of the research methods. *Drug Saf*. 2005;28:891–900. [PubMed]
16. Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance. *Qual Saf Health Care*. 2002;11:340–4. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Kuo GM, Phillips RL, Graham D, Hickner JM. Medication errors reported by US family physicians and their office staff. *Qual Saf Health Care*. 2008;17:286–90. [PubMed] [Google Scholar] [Google Scholar]
18. Ross S, Bond C, Rothnie H, Thomas S, Macleod MJ. What is the scale of prescribing errors committed by junior doctors? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67:629–40. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19. Velo, G. P., & Minuz, P. (2009). Medication errors: prescribing faults and prescription errors. *British journal of clinical pharmacology*, 67(6), 624–628. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03425.x
20. Gommans J, McIntosh P, Bee S, Allan W. Improving the quality of written prescriptions in a general hospital: the influence of 10 years of serial audits and targeted interventions. *Intern Med J*. 2008;38:243–8. [PubMed] [Google Scholar]
21. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999;282:267–70. [PubMed] [Google Scholar]
22. Holland R, Desborough J, Goodyear L, Hall S, Wright D, Loke YK. Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admission and death in older people? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;65:303–16. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
23. Harris CM, Fry J, Jarman B, Woodman E. Prescribing – a case for prolonged treatment. *J R Coll Gen Pract* 1985; 35: 284-287.

24. van Zwanenberg TD, Grant GB, Gregory DA. Can rational prescribing be assessed? *J R Coll Gen Pract* 1987; 37: 308-3 10.
25. Mohan, P., Sharma, A. K., & Panwar, S. S. (2014). Identification and quantification of prescription errors. *Medical Journal Armed Forces India*, 70, 149–153. doi:10.1016/j.mjafi.2014.01.002
26. Kaestli, L.-Z., Cingria, L., Fonzo-Christe, C., & Bonnabry, P. (2014). Prospective risk analysis and incident reporting for better pharmaceutical care at pediatric hospital discharge. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 36, 953–962. doi:10.1007/s11096-014-9977-y
27. Odukoya, O. K., Stone, J. A., & Chui, M. A. (2014). E-prescribing errors in community pharmacies: Exploring consequences and contributing factors. *International Journal of Medical Informatics*, 83, 427-437. doi:10.1016/j.ijmedinf.2014.02.004
28. Kaestli, L.-Z., Cingria, L., Fonzo-Christe, C., & Bonnabry, P. (2014). Prospective risk analysis and incident reporting for better pharmaceutical care at pediatric hospital discharge. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 36, 953–962. doi:10.1007/s11096-014-9977-y
29. Fassett, W. E. (2011). Key performance outcomes of patient safety curricula: Root cause analysis, failure mode and effects analysis, and structured communications skills. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 75, 1-6. doi:10.5688/ajpe758164
30. Ferner, Robin & Aronson, Jeffrey. (2000). Medication errors, worse than a crime. *Lancet*. 355. 947-8. 10.1016/S0140-6736(00)99025-1.
31. Albarrak, A. I., Al Rashidi, E. A., Fatani, R. K., Al Ageel, S. I., & Mohammed, R. (2014). Assessment of legibility and completeness of handwritten and electronic prescriptions. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 22, 522–527. doi:10.1016/j.jsps.2014.02.013
32. Odukoya, O., Schleiden, L., & Chui, M. (2015). The hidden role of community pharmacy technicians in ensuring patient safety with the use of e-prescribing. *Pharmacy*, 3, 330–343. doi:10.3390/pharmacy3040330

33. Dyasanoor, S. (2016). Insight into quality of prescription writing-An institutional study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 3(2), 72-75. doi:10.7860/jcdr/2016/18011.7472
34. Sipora, K., VenkateswaraRao, R., & Nadendla, R. R. (2016). The role of clinical pharmacist in reducing medication errors in out patient counseling department in a secondary care hospital. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*, 4, 1291–1294. doi:10.21276/ijprhs.2016.04.08
35. Chan. Tan, 2016; Gavilan ve diğerleri, 2014; Nitadpakorn ve diğerleri, 2017) Chan, S., & Tan, C. L. (2016). A model linking store attributes, service quality and customer experience: A study among community pharmacies. *International Journal of Economics & Management*, 10, 321-342. Retrieved from <http://www.econ.upm.edu.my/ijem>
36. Gavilan, D., Avello, M., & Abril, C. (2014). Shopper marketing: A new challenge for Spanish community pharmacies. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 10, e125-e136. doi:10.1016/j.sapharm.2014.02.008
37. Nitadpakorn, S., Farris, K. B., & Kittisopee , T. (2017). Factors affecting pharmacy engagement and pharmacy customer devotion in community pharmacy: A structural equation modeling approach. *Pharmacy Practice*, 15, 999–999. doi:10.18549/pharmpract.2017.03.999
38. Brennan TA 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.
39. Bates DW et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995; 274: 29-34.
40. Weingart SN et al. Epidemiology of medical error. *BMJ* 2000; 320: 774-7.
41. Dean B et al. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. *The Lancet* 2002; 359: 1373-8.
42. Ni KM et al. Noncompliance with prescription writing requirements and prescribing errors in an outpatient department. *Malaysian Journal of Pharmacy* 2002; 1(2): 45-50.

43. Folli HL et al. Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals. *Pediatrics* 1987; 79(5): 718-22.
44. Lesar TS et al. Medication-prescribing errors in a teaching hospital: A 9-year experience. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1569-76.
45. Díaz GE et al. Analysis of pharmaceutical intervention in outpatients pharmacy department. *Farm Hosp* 2013; 37(4): 295-9.
46. Lada P, Delgado G. Documentation of pharmacists' interventions in an emergency department and associated cost avoidance. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 63-8.
47. Chisholm-Burns MA et al. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care* 2010; 48(10): 923–33.
48. Nkansah N et al. Effect of outpatient pharmacists' non-dispensing roles on patient outcomes and prescribing patterns. *Cochrane Database of Syst Rev* 2010; 7: 1-89.
49. Pande S et al. The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low- and middle-income countries. *Cochrane Database of Syst Rev* 2013; 2: 1-71.
50. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. (Institute of Medicine). *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
51. Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. A severity-indexed, incident-report based medication-error reporting program. *Am J Hosp Pharm* 1991;48:2611–2616. [PubMed: 1814201]
52. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: Updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001;41:192–199. [PubMed: 11297331]
53. The Joint Commission. National Patient Safety Goals. 2009. Available at: [http://www.jointcommission.org/PatientSafety/NationalPatientSafetyGoals/npsg\\_facts.htm](http://www.jointcommission.org/PatientSafety/NationalPatientSafetyGoals/npsg_facts.htm).
54. Institute for Safe Medication Practices. ISMP's List of High-Alert Medications, 2012. Available at: <http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf>.
55. Griffith KS. The growth of a just culture. *Joint Commission Perspectives on Patient Safety* 2009;9(12):8–9.



56. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA* 1995;274(1):29–34.
57. Leape LL, Lathers AG, Brennan TA, et al. Preventing medical injury. *Qual Rev Bull* 1993;19(5):144–149.
58. Johnson CL, Carlson RA, Tucker CL, Willette C. Using BCMA software to improve patient safety in Veterans Administration Medical Centers. *J Healthc Inf Manag* 2002;16(1):46–51.
59. Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, et al. Effect of bar-code technology on the safety of medication administration. *N Engl J Med* 2010;362(18):1698–1707. [PubMed: 20445181]
60. Bonkowski J, Carnes C, Melucci J, et al. Impact of barcode-assisted medication administration on emergency department medication errors. *Acad Emerg Med* 2013;20:801–806. [PubMed: 24033623]
61. The Joint Commission. Medication reconciliation. sentinel event alert. 2006. [http://www.jointcommission.org/SentinelEvents/SentinelEventAlert/sea\\_35.htm](http://www.jointcommission.org/SentinelEvents/SentinelEventAlert/sea_35.htm).
62. DiPiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. (2017). *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. New York: McGraw-Hill Education.
63. Murphy, J. E. (2017). *Clinical pharmacokinetics*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists
64. Cramer JA, Mattson RH. Valproate: in vitro plasma protein binding and interactions with phenytoin. *Ther Drug Monit.* 1979;1:105-16.
65. Gidal BE, Collins DM, Deinlich B. Valproate neurotoxicity in a hypoalbuminemic patient. *Ann Pharmacother.* 1993;27:32-4.
66. Gidal BE, Maly MM, Spencer NM, et al. Relationship between valproate dosage, plasma concentration and clearance in adult monotherapy patients with epilepsy. *J Clin Pharm Ther.* 1995;20:215-9.
67. Bauer LA, Davis R, Wilensky A, et al. Diurnal variation in valproate clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;35:505-9.
68. Pollock GM, McHugh WB, Gengo FM, et al. Accumulation and washout kinetics of valproate and its active metabolite. *J Clin Pharmacol.* 1986;26:668-76.

69. Genton P, Gelise P. Valproate. Adverse effects. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al., eds. *Antiepileptic Drugs*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2002:837-51.
70. Kiang TK, Ho PC, Anari MR, et al. Contribution of CYP2C9, CYP2A6 and CYP2B6 to valproate metabolism in hepatic microsome from individuals with the CYP2C9\*1 genotype. *Toxicol Sci*. 2006;94:261-71.
71. Argikar UA, Rimmel R. Effect of ageing on glucuronidation of valproate in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT 1A10. *Drug Metab Dispos*. 2009;37:229-36.
72. Magro L et al. Epidemiology and characteristics of adverse reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(1):83–94.
73. Rowland M et al. Chapter 12: Variability. In: Rowland M et al, eds. *Clinical Pharmacokinetics and*
74. *Pharmacodynamics Concepts and Applications*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011: 483–525.
75. American Society of Health-System Pharmacists ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:305 -314. American Society of Health-System Pharmacists.
76. Scheife RT et al. Consensus recommendations for systematic evaluation of drug-drug interaction evidence for clinical decision support. *Drug Saf*. 2015;38:197–206.
77. Limdi NA, Knowlton RK, Cofield SS, et al. Safety of rapid intravenous loading of valproate. *Epilepsia*. 2007;48:478-83.
78. Ramsay RE, Cantrell D, Collins SD, et al. Safety and tolerance of rapidly infused Depacon. A randomized trial in subjects with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2003;52:189-201.
79. Miller BP, Perry W, Moutier CV, et al. Rapid oral loading of extended release divalproex in patients with acute mania. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005;27:218-21.
80. Boggs JG, Preis K. Successful initiation of combined therapy with valproate sodium injection and divalproex sodium extended-release tablets in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia*. 2005;46:949-51.

81. Riva R, Albani F, Contin M, et al. Mechanism of altered drug binding to serum proteins in pregnant women: studies with valproate. *Ther Drug Monit.* 1984;6:25-30.
82. Levy RH, Shen D, Abbott F, et al. Valproate. Chemistry, biotransformation, and pharmacokinetics. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al., eds. *Antiepileptic Drugs*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2002:780-800.
83. Toklu, H. Z. (2010). The role of the doctor and pharmacist in improving patient compliance in the process of rational drug use. *Turkiye Aile Hekimligi Dergisi*, 14(3), 139–145. <https://doi.org/10.2399/tahd.10.139>
84. Lee RD. *J Am Board Fam Pract.* 1998;11(2): Monane M, et al. *West J Med.* 1997;167: 167:233-237.
85. Valproate sodium. In: McEvoy GK, ed. *AHFS Drug Information 2016*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2016:2366.
86. Patel IH, Levy RH, Cutler RE. Phenobarbital-valproate interaction. *Clin Pharmacol Ther.* 1980;27:515-21.
87. Suganuma T, Ishizaki T, Chiba K, et al. The effect of concurrent administration of valproate sodium on phenobarbital plasma concentration/dosage ratio in pediatric patients. *J Pediatr.* 1981;99: 314-7.
88. Pisani F, Narbone MC, Trunfio C, et al. Valproate-ethosuximide interaction: a pharmacokinetic study. *Epilepsia.* 1984;25:229-33.
89. Anderson GD, Yau MK, Gidal BE, et al. Bidirectional interaction of valproate and lamotrigine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;60:145-56.
90. Gidal BE, Sheth RJ, Parnell J. Evaluation of the valproate-lamotrigine pharmacokinetic interaction: Relationship to valproate dose and serum concentration in healthy volunteers. *Neurology.* 2001;56:A331.
91. Anderson GD, Gidal BE, Kantor ED, et al. Lorazepam-valproate interaction: Studies in normal subjects and isolated perfused rat liver. *Epilepsia.* 1994;34:221-5.
92. Neyns B, Hoorens A, Stupp R, “Valproic Acid Related Idiosyncratic Drug Induced Hepatotoxicity in a Glioblastoma Patient Treated with Temozolomide,” *Acta Neurol Belg*, 2008, 108:131-4. [PubMed 19239041]

93. Oberndorfer S, Piribauer M, Marosi C, et al, "P450 Enzyme Inducing and Non-Enzyme Inducing Antiepileptics in Glioblastoma Patients Treated with Standard Chemotherapy," J Neurooncol, 2005, 72:255-60. [PubMed 15937649]
94. Prescribing information. Temodar (temozolomide). Kenilworth, NJ: Schering Corp., May 2007.

## 9. ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.1800  
Konu : Etik Kurulu Kararı

16/01/2019

Sayın Güzide Gülsüm Zeydan

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Kocaeli İli Çayirova İlçesindeki Serbest Eczanelerden Karşılanan Valproik Asit ve Türevi İlaçların Reçeteleme Kaynaklı Problemlerinin Tespiti” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

Ek:  
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 16.01.2019 tarihinde e-İmzalanmıştır. Evrağınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 9F70E596X0 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU








<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kocaeli İli Çayırova İlçesindeki Serbest Eczanelerden Karşılanan Valproik Asit ve Türevi İlaçların Reçeteleme Kaynaklı Problemlerinin Tespiti			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Güzide Gülsüm Zeydan			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Eczacı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kocaeli			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
Karar Bilgileri	<b>Karar No: 38</b>	<b>Tarih: 11/01/2019</b>		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	Istanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	Istanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	Istanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Ergoterapi	Istanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	Istanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	Istanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Keziban OLCAY	Endodonti	Istanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma

## 10. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Güzide Gülsüm	<b>Soyadı</b>	Zeydan
<b>Doğum Yeri</b>	İstanbul	<b>Doğum Tarihi</b>	17.10.1985
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>T.C. Kimlik No</b>	11909****96
<b>E-mail</b>	ggzeydan@gmail.com	<b>Tel</b>	0544 262 1828

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Lisans</b>	İstanbul Üniversitesi	2007
<b>Lise</b>	Şefkat Koleji	2003

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (Yıl -Yıl)</b>
Eczacı	Çağdaşkent Eczanesi	2009-2019
Kurum Eczacısı	İSKİ	2008-2009
Yardımcı Eczacı	Melita Eczanesi	2007-2008

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Okuduğunu Anlama*</b>	<b>Konuşma*</b>	<b>Yazma*</b>
İngilizce	İyi	İyi	İyi
Arapça	İyi	Orta	İyi

\* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.

	<b>Sayısal</b>	<b>Eşit Ağırlık</b>	<b>Sözel</b>
<b>ALES Puanı</b>	69,83627	72,72155	73,99215

<b>Bilgisayar Bilgisi Program</b>	<b>Kullanma Becerisi</b>
Microsoft Office	İyi
Eczanem	İyi

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.