

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ
KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI



**KARDİYOLOJİ KLİNİĞİNE BAŞVURAN EVRE C VE EVRE D KALP
YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARIN İLAÇ TEDAVİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE KLİNİK ECZACILIK YAKLAŞIMI**

ECZACILIKTA UZMANLIK TEZİ

ECZ. BAHAR ÇELEBİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. FETHİYE FERDA YILMAZ

İZMİR

2023

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ
KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

**KARDİYOLOJİ KLİNİĞİNE BAŞVURAN EVRE C VE EVRE D KALP
YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARIN İLAÇ TEDAVİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE KLİNİK ECZACILIK YAKLAŞIMI**

ECZACILIKTA UZMANLIK TEZİ

ECZ. BAHAR ÇELEBİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. FETHİYE FERDA YILMAZ

İZMİR

2023

ETİK BEYAN

Bu çalışma sırasında etik dışı davranışımın olmadığını, elde ettiğim bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde edindiğimi, edinilen tüm bilgi ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Eğitimi Tez Yazım Kurallarına göre yazıldığını beyan ederim.

Ecz. Bahar Çelebi

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezi hazırlama sürecimde her daim yanımda olan, tecrübelerini benimle paylaşan, bana karşı sevgi ve sabrını her daim hissettiren değerli tez danışmanım Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Fethiye Ferda YILMAZ' a,

Uzmanlık eğitimi sürecimde her daim destek olan uzmanlık eğitimi koordinatörü ve Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Buket REEL' e ve klinik eczacılık uzmanlık eğitimi programına verdikleri bilgilerle katkı sağlayan diğer öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimi sürecinde yanımda olan ve bizi her daim destekleyen Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK' e,

Bu tez çalışmasının gerçekleşmesini mümkün kılan, birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum ve her zaman desteğini hissettiğim Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Sanem NALBANTGİL' e ve aynı Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan tüm öğretim üyelerine, asistanlara ve hemşirelere,

Uzmanlık eğitimi sürecimde yanımda olan Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Doç. Dr. Mehmet ARUN, Doç. Dr. Elif ERTUNA, Araş. Gör. Dr. Öznur ALTIPARMAK' a,

Uzmanlık eğitimi sürecimde tanıştığım, birlikte tüm mesleki tecrübeleri yaşadığım canım çalışma arkadaşlarım Ecz. Ayşen SELÇUK, Ecz. Burhan MERT, Uzm. Ecz. Rengin TÜRK, Uzm. Ecz. Mehmet DOKUMACI' ya,

Uzmanlık eğitimi boyunca Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde farklı kliniklerde birlikte çalıştığım tüm öğretim üyelerine, asistan hekim arkadaşlarıma, uzman hekimlere ve hemşirelere,

Son olarak hayatım boyunca bana her daim destek olan ve bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan en değerlilerim annem, babam ve ablalarıma teşekkür ederim.

Bahar ÇELEBİ

İzmir, 2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kalp Yetersizliği.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	7
2.1.4. Etiyoloji.....	8
2.1.5. Patofizyoloji	9
2.1.6. Tanı.....	11
2.1.7. Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılmasında Kullanılan Yöntemler	14
2.1.8. Kalp Yetersizliği Tedavisi.....	16
2.1.9. Prognoz.....	24
2.2. Kalp Yetersizliği Hastalığının Yönetiminde Klinik Eczacının Rolü.....	24
2.3. İlaç İlişkili Sorunlar	26
2.3.1. İlaç İlişkili Sorunların Sınıflandırılması.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	31
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	31
3.3. Değerlendirme	31

3.4. İstatistiksel Analizler.....	33
4. BULGULAR	34
4.1. İlaç İlişkili Sorunların Dağılımı	34
Tablo 12. İlaç İlişkili sorunların nedenlerine göre dağılımı (devamı).....	36
4.2. Demografik Özellikler	36
4.3. Komorbid Hastalıklar	38
4.4. Hastalıkla İlgili Özellikler	39
4.5. Hastaların Klinik Bilgileri	40
4.6. Tedavide Kullanılan İlaçlar	43
4.7. Polifarmasi	48
4.8. İlaç Dozlarının ESC Kılavuzu ile Karşılaştırılması	49
4.9. İlaç Etkileşimleri.....	50
4.10. Tüm Risk Faktörlerinin İncelenmesi	52
5. TARTIŞMA	56
5.1. İlaç İlişkili Sorunlar	56
5.2. İlaç İlişkili Sorunların Nedenleri	58
5.3. Demografik Özellikler	62
5.4. Komorbiditeler.....	63
5.5. Takip Süresi ve Başvuru Sayısı.....	64
5.6. Laboratuvar Bulguları.....	65
5.7. Kullanılan İlaçlar	66
5.8. Polifarmasi	70
5.9. İlaç Etkileşimleri.....	71
5.10. Çalışmanın Sınırlılıkları.....	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	75
7. KAYNAKLAR	77
EKLER	99

ÖZET

Amaç: Kalp yetersizliği uzun vadede yakın izlem ve ilaç tedavisi gerektiren klinik bir semptomdur. Bu durum bazı ilaç kaynaklı problemleri de beraberinde getirmektedir. Bu çalışmanın amacı evre C ve evre D kalp yetersizliği olan hastaların ilaç tedavisi sırasında ortaya çıkan mevcut veya ortaya çıkma potansiyeli olan ilaç kaynaklı problemlerin belirlenmesi, nedenlerinin incelenmesi ve etkin tedavi yönetiminde klinik eczacılık yaklaşımının öneminin vurgulanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde 02.02.2023- 30.10.2023 tarihleri arasında izlenen ve kalp yetersizliği tanısı nedeniyle ilaç tedavisi alan hastalar prospektif olarak gözlemlenmiştir. İlaçla ilgili potansiyel ve/veya güncel problemleri tespit etmek, sınıflandırmak ve değerlendirmek amacıyla PCNE V9.0 (Avrupa Farmasötik Bakım Ağı) sınıflandırması kullanılmıştır. İlaçla ilgili sorunlar Lexicomp® ve Micromedex® veri tabanları ile değerlendirilmiş, elde edilen bulguların hastaların klinik ve demografik özellikleri ile ilişkisi istatistiksel olarak yorumlanarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 180 hastanın 137' sinde ilaç ilişkili en az bir sorun saptanmış ve toplamda 336 ilaç ilişkili sorun tespit edilmiştir. PCNE V9.0 sınıflandırmasına göre ilaç ilişkili sorunların dağılımı incelendiğinde “tedavinin etkililiği (S1)” %47,61 oranı ile ilk sırada yer almıştır. Diğer yandan, ilaç ilişkili sorunların nedenlerinin dağılımına bakıldığında %39,42 oranı ile “ilaç seçimi (N1)” ilk sırada yer alırken %26,63 ile “doz seçimi (N3)” ikinci sırada yer almıştır. Demografik ve klinik özelliklerin değerlendirildiği tek değişkenli analizlerde ilaç ilişkili sorun saptanan hastalarda ileri yaş, eşlik eden kronik hastalıklar, polifarmasi, başvuru sayısının fazla olması ve antibiyotik kullanımı ($p<0,05$) gibi faktörlerin varlığı tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizlerde ise tüm hastalarda ilaç ilişkili sorunların görülmesinde izlem süresinin uzunluğu ($p=0,001$); eşlik eden en az bir komorbidite varlığı ($p=0,013$) ve hiponatremi ($p=0,015$) gibi risk faktörlerinin etkili olduğu saptanmıştır.

Sonuçlar: Kalp yetersizliği hastalarının hastaneye yatış sürecinde ilaç ilişkili sorunların tespiti ve risk faktörlerinin belirlenmesi, ilaç tedavisinden en yüksek faydanın sağlanması açısından oldukça önemlidir. Bu bakımdan klinik eczacıların multidisipliner sağlık ekibinin içinde yer alarak hastaların izlemini klinik eczacılık yaklaşımlarıyla sağlamasının ilaç ilişkili sorunların önlenmesi ve tedavi başarısına katkı sağlayabileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İlaç ilişkili sorunlar; kalp yetersizliği; PCNE sınıflandırması; klinik eczacılık

ABSTRACT

Objective: Heart failure is a clinical symptom that requires close monitoring and drug treatment in the long term. This situation also brings with it some drug-related problems. The aim of this study is to identify drug-related problems that occur or have the potential to occur during drug treatment of patients with stage C and stage D heart failure, to examine their causes and to emphasize the importance of the clinical pharmacy approach in effective treatment management.

Materials and Methods: In this study, patients who were followed up at Ege University Faculty of Medicine Hospital Cardiology Clinic between 02.02.2023 and 30.10.2023 and received drug treatment due to a diagnosis of heart failure were prospectively observed. The PCNE V9.0 (European Pharmaceutical Care Network) classification was used to identify, classify and evaluate potential and/or current drug-related problems. Drug-related problems were evaluated with Lexicomp ® and Micromedex ® databases, and the relationship between the findings and the clinical and demographic characteristics of the patients was evaluated by statistical interpretation.

Results: At least one drug-related problem was detected in 137 of the 180 patients included in the study, and a total of 336 drug-related problems were detected. When the distribution of drug-related problems is examined according to the PCNE V9.0 classification, “treatment effectiveness (S1)” ranked first with a rate of 47.61%. On the other hand, when we look at the distribution of the causes of drug-related problems, "drug selection (N1)" ranked first with 39.42%, while "dose selection (N3)" ranked second with 26.63%. In univariate analyses where demographic and clinical characteristics were evaluated, the presence of factors such as advanced age, concomitant chronic diseases, polypharmacy, high number of admissions and antibiotic use were detected in patients with drug-related problems ($p < 0.05$). In multivariate analyses, it was determined that risk factors such as length of follow-up period ($p = 0.001$), presence of at least one comorbidity ($p = 0.013$) and hyponatremia ($p = 0.015$) were effective in the occurrence of drug-related problems in all patients.

Conclusion: The identification of drug-related problems and risk factors during the hospitalization of patients with heart failure is very important to obtain the maximum benefit from drug treatment. It seems that including a clinical pharmacist in a multidisciplinary healthcare team can help prevent drug-related problems and improve treatment success. In this regard, it is envisaged that clinical pharmacists being part of the multidisciplinary healthcare

team and monitoring patients with clinical pharmacy approaches may contribute to the prevention of drug-related problems and the success of treatment.

Keywords: Drug related problems; heart failure; PCNE classification; clinical pharmacy



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Kalp yetersizliği hastalığının teşhisi ve tedavisinin tarihsel gelişimi	6
Tablo 2. Kalp yetersizliği etiyojisinde rol oynayan hastalıklar.....	9
Tablo 3. Kalp yetersizliği semptomları ve bulguları.....	11
Tablo 4. Framingham kriterleri	12
Tablo 5. Ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetersizliği sınıflandırması	14
Tablo 6. ACC/AHA sınıflandırmasına göre kalp yetersizliği evreleri	15
Tablo 7. NYHA göre kalp yetersizliği sınıflandırması	16
Tablo 8. Kalp yetersizliği hastalarında önerilen yaşam tarzı değişiklikleri	17
Tablo 9. KY ilaçlarının başlangıç ve hedef dozları	23
Tablo 10. Lexicomp ® ve Micromedex ® veri tabanlarına göre ilaç-ilâç etkileşimleri	32
Tablo 11. İlaç ilişkili sorun çeşitlerinin dağılımı.....	34
Tablo 12. İlaç ilişkili sorunların nedenlerine göre dağılımı	35
Tablo 13. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı	37
Tablo 14. İlaç ilişkili sorun varlığı ile hastaların demografik özelliklerinin ilişkisi	38
Tablo 15. Komorbid hastalıkların dağılımı ve ilaç ilişkili sorun varlığına etkisi	39
Tablo 16. Hastalığa ait özelliklerin dağılımı	40
Tablo 17. Hastaların klinik bilgileri	41
Tablo 18. Hastaların klinik değerleri ile ilaç ilişkili sorun varlığının karşılaştırılması.....	43
Tablo 19. Hastaların klinik değerleri ile ilaç ilişkili sorun varlığı karşılaştırılması.....	43
Tablo 20. Tedavide yer alan ilaçların listesi.....	45
Tablo 21. Kullanılan ilaçların ilaçla ilişkili sorun varlığı ile karşılaştırılması.....	46
Tablo 22. Kullanılan diğer ilaçların ilaç ilişkili sorun ile karşılaştırılması	48
Tablo 23. Polifarmasi ile ilaç ilişkili sorun varlığının karşılaştırılması	49
Tablo 24. İlaç dozlarının ESC 2021 kılavuzuna göre dağılımları.....	50
Tablo 25. Lexicomp® ve Micromedex®' le saptanan ilaç etkileşim düzeylerinin ilaç ilişkili sorun varlığına göre karşılaştırılması	51
Tablo 26. Veri tabanlarındaki etkileşim sayıları ile ilaç ilişkili sorun varlığı karşılaştırması ..	51
Tablo 27. Tüm hastalarda ilaç ilişkili sorunları etkileyen tüm risk faktörlerinin tek değişkenli olarak incelenmesi	54
Tablo 28. Tüm hastalarda ilaç ilişkili sorunları etkileyen tüm risk faktörlerinin çok değişkenli olarak incelenmesi.....	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kalp yetersizliğinin ilaçla tedavisinin tarihsel süreci*	7
Şekil 2. Kalp yetersizliğinin patofizyolojisi	10
Şekil 3. Tedavide yer alan ilaçların dağılımı	44
Şekil 4. Diğer ilaçların dağılımı	47



KISALTMALAR LİSTESİ

Kısaltma

Açıklama

ABD	Amerika Birleşik Devletleri: United States of America
ACC	Amerikan Kardiyoloji Birliği; American College of Cardiology
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACEi	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF	Atriyal Fibrilasyon
AHA	Amerikan Kalp Birliği; American Heart Association
AKY	Akut Kalp Yetersizliği
APS-Doc	Yatan Hastalardaki İlaç İlişkili Sorunlar İçin Dokümantasyon; Documentationssystem zur Erfassung der Arzneimittelbezogenen Probleme im Stationären Bereich
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
ARNİ	Anjiyotensin Reseptör- Neprilisin İnhibitörü
ASHP	Amerikan Hastane Eczacıları Derneği; American Society of Hospital Pharmacist
ATLAS	Lisinopril Tedavisinin ve Hayatta Kalmanın Değerlendirilmesi; Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival
BB	Beta Bloker
BNP	B tipi Natriüretik Peptit
CHARM	Kalp Yetersizliğinde Kandesartan Mortalite ve Morbiditedeki Azalmanın Değerlendirilmesi; Candesartan in Heart Failure- Assessment of Mortality and Morbidity (trial)
CIBIS II	Kardiyak Yetmezlik Bisoprolol Çalışması II; The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II
ClinPhADoc	Klinik Eczacılık Faaliyetleri Dokümantasyon; Clinical Pharmacy Activities Documented
CLOTIC	Dekompanse KY İçin Kıvrım ve Tiyazid Kombinasyonu; Combination of Loop Diuretics with Hydrochlorothiazide in Acute Heart Failure
CONSENSUS-I	İlk Ortak Kuzey İskandinav Enalapril Sağkalım Çalışması; Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
COPERNICUS	Karvedilol Prospektif Randomize Kümülatif Sağkalım Çalışması; Results of The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative

CRT	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi; Cardiac Resynchronization Therapy
DAPA-HF	Dapagliflozin KY'de Olumsuz Sonuçların Önlenmesi; Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (trial)
DEF	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu
DEF-KY	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
DIG	Dijitalis Araştırma Grubu; Digitalis Investigation Group (trial)
DM	Diabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EMPA-REG OUTCOME	Tip 2 DM'de Empagliflozinin Kardiyovasküler Sonuçlar ve Mortalite; Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (trial)
EMPEROR-Reduced	DEF-KY olan Hastalarda Empagliflozin Çalışması; Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği; European Society of Cardiology
HAPPY	Türkiye'de Kalp Yetersizliği Prevalansı ve Belirleyicileri; Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey
HEF-KY	Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu KY
HT	Hipertansiyon
ICD	İmplant Edilebilen Kardiyoverter Defibrilatör
IRONMAN	KY ve Demir Eksikliği Olan Hastalarda IV Demir Karboksimaltoz; Effectiveness of Intravenous Iron Treatment Versus Standard Care in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency (trial)
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KEF	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu
KEF-KY	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
KKY	Kronik Kalp Yetersizliği
KY	Kalp Yetersizliği
LVAD	Sol Ventrikül Destek Cihazı; Left Ventricular Assist Device
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu; Left Ventricular Ejection Fraction

MERIT-HF	Konjestif Kalp Yetersizliğinde Metoprolol Randomize Müdahale; Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure
MRA	Minerakortikoid Reseptör Antagonistleri
NCC-MERP	İlaç Hata Raporlama ve Önleme Ulusal Koordinasyon Konseyi; National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
NT-proBNP	N-Terminal-Pro B Tipi Natriüretik Peptit
NYHA	New York Kalp Cemiyeti; New York Heart Association
OMT	Optimal Medikal Tedavi; Optimal Medical Therapy
PARADIGM-HF	KY'de Mortalite ve Morbidite Üzerindeki Etkiyi Belirlemek İçin ARNİ'nin ACEi ile Prospektif Karşılaştırması; Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (trial)
PCNE	Avrupa Farmasötik Bakım Ağı; Pharmaceutical Care Network Europe
PI-Doc	Problem-Müdahale-Dokümantasyon; Problem-Intervention-Documentation
RAAS	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RALES	Randomize Aldakton Değerlendirme Çalışması; Randomized Aldactone Evaluation Study
RKÇ	Randomize Kontrollü Çalışmalar
SGLT-2	Sodyum-Glukoz ko-transporter 2
SHIFT	Kronik Kalp Yetersizliğinde İvabradin Sonuçları; Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure
Val-HeFT	Valsartan Kalp Yetersizliği Çalışması; Valsartan in Heart Failure Trial

1. GİRİŞ

Kalp Yetersizliği (KY), dünya çapında prevalansı yüksek olan, önemli mortalite, morbidite ve sağlık harcamalarına neden olan kritik bir klinik ve halk sağlığı sorunudur (1). Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalara göre KY'ye erişkin toplumun yaklaşık %1-2' sinde rastlanmakta, 70 yaş ve üzerindeki bireylerde ise KY prevalansı %10 ve üzerindeki oranlarda görülmektedir (2). Yetişkin popülasyonda KY sıklığına bakıldığında Avrupa ülkelerinde 15 milyon, Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama 6 milyon olduğu görülmektedir (3). Bu sayı yaşlanan dünya popülasyonu ile giderek artmaktadır (4). Giderek artan sıklığı ve yaygınlığı nedeniyle tüm dünyada önde gelen sağlık problemlerinin başında yer almaktadır (5).

Hastaneye sık başvuru ile seyreden ve yüksek kronik bir hastalık olması ve yüksek mortalite oranları yüksek olması nedeniyle KY yakın izlem gerektiren bir hastalıktır (6). İzlenmesi gereken faktörler arasında ileri yaş, obezite, hipertansiyon, diyabet (DM), kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi eşlik eden hastalıkların olması, biyokimya değerleri, fizik muayene ve görüntüleme bulguları, hastalığın sınıflandırılması, mevcut bulgular yer almaktadır (6,7).

Tanı konmuş KY hastalarında tedavi hedefleri, belirti ve bulguları iyileştirmek, hastane başvurularını önlemek ve sağkalımı artırmaktır (8). Belirtilerin rahatlatılması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve işlevsel kapasitenin artırılması hastalar için büyük öneme sahiptir (9). Tedavi hedefleri doğrultusunda KY hastalığına bakıldığında komorbiditelerin eşlik etmesi, popülasyonun yaşlanması, birden fazla faktörün etkili olması nedeniyle tedavi çoğu zaman uzun sürelidir ve karmaşık farmakolojik rejimlerle yönetilmektedir (10). KY hastalarının morbidite ve mortalite oranlarını azaltmayı hedefleyen tedavi rejimlerinin geliştirilmesi, KY hastalarının düzenli olarak tedavide kullandığı çok sayıda yeni ilacın ortaya çıkmasına yol açmıştır (11).

Tedavi amacıyla uzun süreli ve çoklu ilaç kullanımı ilaç ilişkili sorunları da beraberinde getirmektedir (12). İlaç ilişkili sorun, arzulanan sağlık sonuçlarına engel olan veya engel olma olasılığı bulunan, ilaç tedavisiyle ilgili bir olay ya da durumdur (13). Bu bakımdan hastanede yatan KY hastalarında ilaç ilişkili sorunların belirlenmesi ve karakterizasyonu, sağlık harcamalarını etkileyebilecek, morbidite ve mortaliteyi azaltabilecek ve yaşam kalitesini artırabilecek şekilde ilaç tedavisinin optimize edilebilmesi açısından çok önemlidir (11).

İlaç tedavisi süresince ortaya çıkan ilaç ilişkili sorunların tespit edilmesi, sınıflandırılması, çözülmesi ve zamanında müdahale edilmesi ancak uzman klinik eczacıların tam zamanlı olarak kliniklerde multidisipliner bir ekibin parçası olarak bulunmaları ile mümkün olmaktadır (14).

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde Şubat 2023- Ekim 2023 tarihleri arasında takip edilen ve KY tanısı ile ilaç tedavisi alan hastaların prospektif gözlemsel olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İlaç ilişkili sorunlar için Avrupa Farmasötik Bakım Ağı [Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE)]'nın geliştirdiği PCNE V9.0 (Şubat 2019) sınıflandırması kullanılmıştır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde, KY hastalarında ilaç ilişkili sorunların tespiti ve sınıflandırılmasına yönelik az sayıda araştırmaya rastlanması, PCNE sınıflandırmasının güncel versiyonu ile prospektif gözlemsel olarak KY hastalarında ilaç ilişkili sorunların tespiti ve sınıflandırılmasının yapıldığı çalışmaların kısıtlı olması bu çalışmanın özgünlüğünü yansıtmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetersizliği

2.1.1. Tanım

Kalp yetersizliği (KY) ilk olarak kalbin gerekli olan dolaşımı sağlayamama durumu olarak tanımlanmış olsa da son zamanlarda KY' nin bir sendrom olduğu ve hastaların semptom ve fizik bulgularıyla tanımlanması gerektiği görüşü ön plana çıkmaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzuna göre KY tek bir patolojik tanı olmayıp yüksek juguler ven basıncı, pulmoner raller ve periferik ödem gibi bazı belirtilerin eşlik edebileceği, nefes darlığı, ayak bileği ödemi ve yorgunluk vb. kardinal semptomlardan oluşan klinik bir sendromdur. Kalpte meydana gelen yapısal ve/veya fonksiyonel bozukluklar, istirahat ve/veya egzersiz sırasında intrakardiyak basınç artışı ve/veya yetersiz kalp debisi ile sonuçlanmaktadır (15).

2.1.2. Tarihçe

Kalp yetersizliğinin temel klinik tablosu ilk kez Mısır medeniyetinde tanımlanmıştır (16). Milattan önce (M.Ö.) 1600' de yazılan Edwin Smith papirüsünde, nefes darlığı çeken bir hastanın durumunun zayıf bir kalbe sahip olması ile ilişkilendirildiği belirtilmektedir (17). Ebers papirüsünde (M.Ö. 1550), nefes darlığı ve " karın bölgesinde sert tıkanıklık" olan, muhtemelen "kan dolaşmadığı" için asit anlamına gelen bu durumun varlığında hastalara yönelik çözüm önerileri yer almaktadır. Antik Yunan' da ise Hipokrat, kitabında dispnenin kardiyak hastalık ile ilişkili olduğunu dile getirmiştir (18). Kalbin zayıflığına dair bazı fikirler oluşmuş olsa da fizyolojisi ile ilgili bilgiler daha sonraki dönemlerde aydınlatılmaya başlanmıştır. XI. yüzyılda nefes darlığının zayıf bir kalple ilişkisi olduğu ortaya atılmış olsa da ödemle ilgili bilgilere o dönemde henüz ulaşılamamıştır (19).

Zamanla kardiyovasküler anatomideki bilgilerde ilerleme hız kazanırken fizyoloji, özellikle de kan akışının mekanizması konusunda ilerleme kaydedilememiştir (20). KY hakkındaki bilgilerin gelişiminin başlangıcı ise William Harvey' in 1628' de kan dolaşımını tanımlamasıyla olmuştur ve bu süreçten sonra KY ile ilgili bilgiler yavaş yavaş tanı ve patogeneze açısından da yapılandırılmaya başlanmıştır (21). Kan dolaşımının tanımlanmasının ardından Prawn periferik ödemi, Lower ise periferik ödem ve dispneyi kalp kasının zayıflaması ile ilişkilendirmişlerdir (18).

İlaç tedavisinin ortaya çıkış sürecinde ilk olarak Romalıların KY' de yüksükotu (*Digitalis purpurea*) bitkisini kullandıkları görülmektedir (18). William Withering, 1785' te yüksük otu özleriyle yapılan tedavinin kalp atış hızını nasıl yavaşlattığını, diüreti tetikleyerek ödemi nasıl iyileştirdiğini ve ayrıca

toksik özelliklerini bildirmiştir. Bu gelişme KY’ de kullanılan ilk ilaç olan digoksinin zamanla daha çok araştırılmasına ve etki mekanizmasının aydınlatılmasına yol açmıştır (22).

Fizyolog Willem Einthoven’ in 1890’ larda elektrokardiyografiyi geliştirmesiyle KY araştırmalarında yeni bir ilerleme sağlanmıştır. Ekokardiyografinin, kalp kateterizasyonunun ve nükleer tıbbın ortaya çıkışı, KY hastalığının tanısına ve araştırılmasına yönelik çalışmaları daha da geliştirmiştir (23).

James McKenzie 1900’ lü yılların başında miyokardiyal dejenerasyonun KY hastalığı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuş ve hastalığa olan bakış açısını değiştirmiştir (24). Ernest Starling kardiyak debi, doluş basınçları ve bunun KY’ de nasıl değiştiğini patofizyolojik olarak tanımlamıştır (18). Starling’ in ortaya koyduğu veriler sonrası tedavide dekonjesyon konusu öne çıkmıştır.

Diüretik etkileri nedeniyle 1900’ lü yılların ortalarında kullanılan cıvalı ajanların ciddi toksisite sorunları olduğundan bu amaçla kullanılabilecek yeni ilaçların arayışına girilmiştir. Bunun sonucunda 1950’ lerde tiazid grubu diüretikler keşfedilmiş ve tedavi protokolüne girmiştir (23).

Kalp yetersizliği patofizyolojisinin 1990’ lı yıllara gelindiğinde yeniden değerlendirilmesi ve yeni patolojik yolların tespiti sonucu günümüzde kullanılan KY tanımı, sınıflandırması geliştirilmiş, mevcut tedavi algoritmalarında yer alan ilaçların kullanımına başlanmıştır. Keşfedilen ilk yollardan olan “renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS)” ve sempatik sistemin KY prognozunda rol aldığı ve bu sistemlerin bloke olmasıyla hastalarda sağ kalım oranlarının arttığı gözlenmiştir (24).

Kalp yetersizliğinin ilaçla tedavisinde 1987 yılında yapılan “ilk Ortak Kuzey İskandinav Enalapril Sağkalım Çalışması (CONSENSUS-I)”, bu alanda bir dönüm noktası olarak enalapril kullanımının ileri KY hastalarında sağkalım açısından olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir (25). Ardından kaptopril, ramipril, lizinopril ve trandolapril ile yapılan benzer çalışmalarda bu grup ilaçların hastalığın prognozunu engellendiğinin gösterilmesiyle “anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi)” KY tedavisinde yer almaya başlamıştır (26).

2003 yılında yapılan “Kalp Yetersizliğinde Kandesartan Mortalite ve Morbiditedeki Azalmanın Değerlendirilmesi (CHARM)” çalışmasıyla ACEi’ yi tolere edemeyen hastalarda kandesartan kullanımının hastaneye yatışı ve ölüm riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmıştır (27). Aynı yıl yapılan “Valsartan Kalp Yetersizliği Çalışması (Val-HeFT)” ile de valsartanın hastaneye yatış riskini önemli derecede azalttığı kanıtlanmıştır. Böylece anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) KY ilaç tedavi algoritmasında yer almaya başlamıştır (28).

Beta bloker (BB)’ lerin tedavi algoritmasına girme serüveni metoprolol süksinat üzerinde yapılan “Konjestif Kalp Yetersizliğinde Metoprolol Randomize Müdahale (MERIT-HF)” çalışmasıyla başlamıştır. Bu çalışmada, düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY) hastalarında metoprolol

kullanımının sağ kalımı artırdığı tespit edilmiştir. Diğer BB' ler olan karvedilol ve bisoprolol ile yapılan çalışmalarda da benzer şekilde sağ kalım sürelerinin uzadığı ortaya konmuştur (29). DEF-KY hastalarında aldosteron sistemini bloke eden spironolakton ve eplerenonun da olumlu etkileri bulunmaktadır (30). Bu gelişmeler doğrultusunda KY' de BB ve "mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA)" kullanımı başlamıştır.

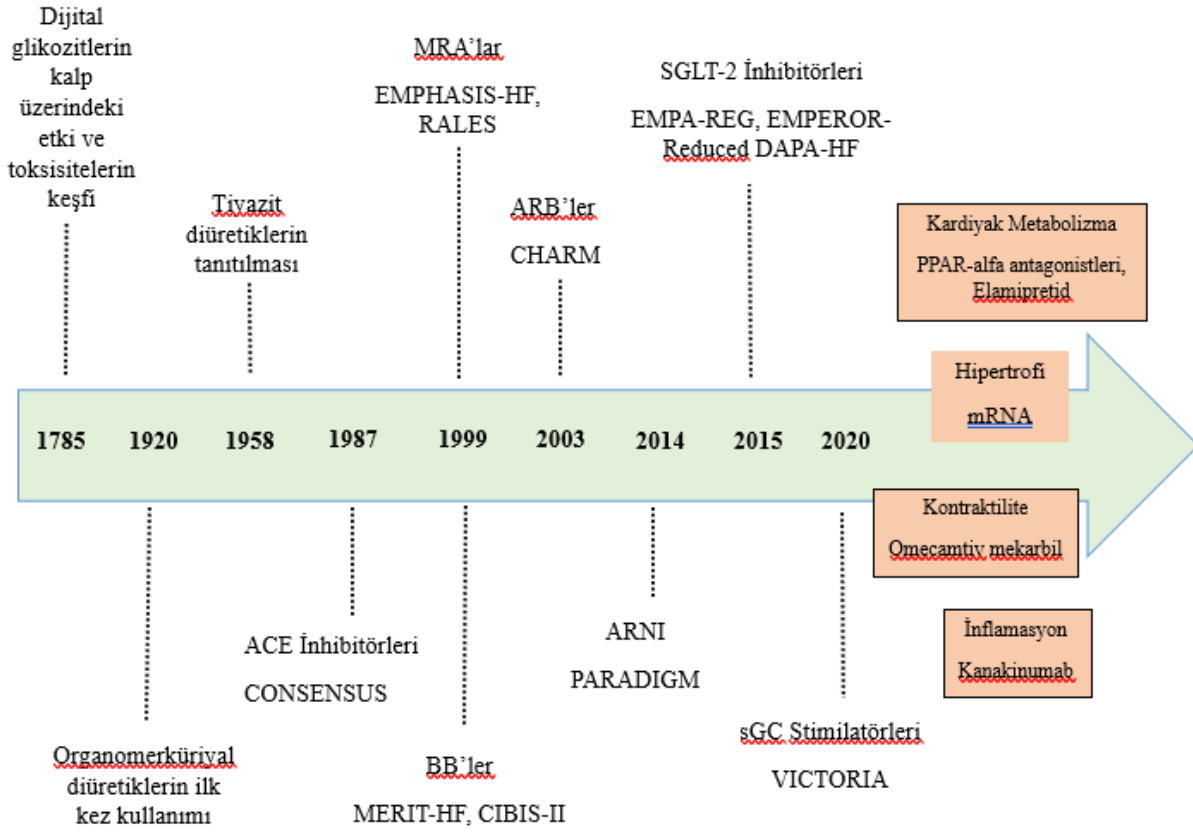
"Kalp Yetersizliğinde Mortalite ve Morbidite Üzerindeki Etkiyi Belirlemek İçin Anjiotensin Reseptör-Neprilisin İnhibitörleri (ARNi)' nin ACEi ile Prospektif Karşılaştırması (PARADIGM-HF) (2014)" çalışmasında ARNi grubundan Sakubitril/Valsartan'ın KY'si olan ve EF' si azalmış hastalarda enalapril ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalıkla ilişkili morbidite ve mortaliteyi azalttığı bulunmuştur (31).

2015 yılında SGLT-2 (Sodyum-Glukoz L tipi Taşıyıcı-2) inhibitör grubu ilaçların diyabeti olan ve olmayan KY hastalarında hastane yatışı ve sağ kalımı olumlu etkilediği saptanmıştır. "DEF-KY olan Hastalarda Empagliflozin (EMPEROR-Reduced)" çalışmasında empagliflozinin, "Dapagliflozin KY' de Olumsuz Sonuçların Önlenmesi (DAPA-HF)" çalışmasında ise dapagliflozinin KY hastalarındaki olumlu etkilerinin kanıtlanması üzerine her iki ilaç da tedavi algoritmasında yer almaya başlamıştır (32,33).

Günümüzde akut ve kronik KY hastalarında kullanılan ACEi /ARB' ler, BB' ler, ARNi, MRA ve SGLT-2 inhibitörleri ilaç tedavisinin temelini oluşturmaktadırlar (34,35). Son çalışmalar çözünebilir guanilat siklaz aktivatörü olan vericiguat' ın ve miyozin aktivatörü olan omecantiv mecarbil' in KY hastalarındaki olumlu etkilerini göstermektedir (36). Bununla birlikte, son yıllarda çoğu miyokardiyal enerjileri hedef alan, odak noktasını periferden kalp kasına kaydıran yeni tedavilere odaklanılmaktadır (37). KY' nin teşhisi ve ilaçla tedavisinin tarihsel süreci Tablo 1 ve Şekil 1'de gösterilmektedir (18–21,30).

Tablo 1. Kalp yetersizliği hastalığının teşhisi ve tedavisinin tarihsel gelişimi

Zaman	Gelişmeler
M.Ö. 1600	Edwin Smith papirüsü: nefes darlığı çeken bir hastanın şikayetlerinin zayıf kalple bağlantılı olduğunun ifade edilmesi
M.Ö. 300-M.S. 200	Kalp kapakları, nabız, aort, periferik arter ve kalbin çalışma şekli hakkında bilgilerin ortaya çıkması
11.yüzyıl	Orta Çağda diseksiyonun yasaklanması üzerine kalp-damar sistemine ilişkin bilgilerde ilerleme olmaması sonucu KY tanısının zorlaşması
1628	Dr. William Harvey' in kan dolaşımını tanımlaması
1785	Dr. William Withering tarafından digitalis'in (yüksük otu) tıbbi kullanımına ilişkin bir açıklama yayınlanması
1890	Dr. Willem Einthoven' in elektrokardiyografiyi geliştirmesi
1920	Organomerküriyel diüretiklerin ilk kez kullanılması
1958	Tiyazid grubu diüretiklerin tanıtılması
1967	Christiaan Barnard' ın insanda ilk kez kalp naklini gerçekleştirmesi
1980	İnsanda ilk kalp pili implantasyonunun (Implantable Cardioverter Defibrillator: ICD) gerçekleştirilmesi
1987	CONSENSUS-I çalışmasının gündeme gelmesi
1995	Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından KY tanısına yönelik kılavuzların yayınlamaya başlanması
2005 ve 2008	ESC akut ve kronik KY tanı ve tedavi kılavuzlarının yayınlanması
2010	Cihaz tedavisinin KY kılavuzunda güncellenmesi
2012 ve 2016	Kılavuzlara KY ilaç tedavisinde kullanılacak yeni ilaç gruplarının eklenmesi ve tedavi algoritmalarının güncellenmesi
2021 ve 2023	ESC' nin son güncel kılavuzları yayınlaması



Şekil 1. Kalp yetersizliğinin ilaçla tedavisinin tarihsel süreci*

*29 nolu kaynaktan modifiye edilerek düzenlenmiştir.

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya genelinde yaklaşık 64,3 milyon kişinin KY ile yaşadığı tahmin edilmektedir (4). Erişkin toplumda KY prevalansına bakıldığında ise %1-3 aralığında olduğu bildirilmektedir (38). Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) 2017 kılavuzunda, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) KY hastalarının sayısının 2012'den 2030'a kadar %46 artacağı tahmin edildiği belirtilmiştir (39,40). Günümüzde ise ABD için %2,4 olan KY prevalansının 2030 yılında %3'e çıkacağı tahmin edilmektedir (38).

Gelişmiş ülkelerde yaşa göre KY insidansı az olsa da yaş ortalaması artışına bağlı olarak genel KY insidansı artmaktadır. Yapılan çalışmalarda erişkin toplumun yaklaşık %1-2' sinde KY' ye rastlanmakta, KY prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde $\geq$ %10' a kadar yükselmektedir. 2021 yılında yayınlanan Avrupa ülkelerini kapsayan ATLAS çalışması, ülkeden ülkeye değişmekle birlikte KY prevalansının %1,72 , KY insidansının ise yıllık 3,2/1000 hasta olduğunu ortaya koymuştur (41).

Kalp yetersizliğinin insidans, prevalans ve olası risk faktörleri ile ilgili Türkiye' de gerçekleştirilen ilk epidemiyolojik araştırma olan "Türkiye'de Kalp Yetersizliği Prevalansı ve Belirleyicileri

(HAPPY) (2011)” çalışmasında, KY sorunu yaşayan ve KY ile ilgili risk faktörü taşıyan 4 milyon kişinin bulunduğu ve bunlar arasından yaklaşık 1,5 milyonunun semptomatik olduğu tespit edilmiştir. KY prevalansının ise %2,9 olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada EF < 50 olan KY grubunda erkek cinsiyeti prevalansının, EF $\geq$ 50 KY grubunda ise kadın cinsiyeti prevalansının belirgin olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir (42).

2.1.4. Etiyoloji

Gelişmiş ülkelerdeki hastaların %50’ sinden fazlasında akut KY semptomları ile başvuruların altında yatan temel nedenin iskemik kalp hastalığı olduğu tespit edilmiştir. Yaygın olarak diğer risk faktörlerinin başında ise DM, HT ve romatizmal kalp hastalıkları yer almaktadır (43). Ülkemizde yapılan HAPPY çalışmasındaki sonuçlar diğer ülkelerle benzerlik göstermekte ve genel olarak risk faktörleri arasında DM, HT, KBY, kalp hastalığı öyküsü yer almaktadır (7). Yaşam boyu KY gelişiminin riski sağlıklı bireylerde %20 civarındayken, 65 yaş üzerinde hastaneye yatışların en büyük nedeni KY’ ye bağlı olmaktadır (44).

KY hastalarının %50’ sinden fazlası DEF’ ye sahiptir. DEF-KY, tedavi stratejileri ve patofizyolojisi en iyi anlaşılan KY tipi olup, kılavuzların genellikle odak noktasını oluşturmaktadır (45). Korunmuş EF’ li kalp yetersizliği (KEF-KY) ile kıyaslandığında DEF-KY etiyolojisi ve epidemiyolojisi farklılık göstermektedir. DEF-KY’ ye kıyasla KEF-KY, daha çok ileri yaş grubunda ve kadın cinsiyetinde, daha düşük obezite oranlarına sahip olan hastalarda görülmektedir. Bu grup hastalarda hipertansiyon (HT), koroner kalp hastalığı (KKH) ve atriyal fibrilasyona (AF) daha fazla rastlanmaktadır. Prognoz açısından bakıldığında ise KEF-KY hastaları, DEF-KY hastalarına göre daha iyi seyirli hasta grubunu oluşturmaktadır (46).

KY’ nin etiyolojisinin bilinmesi, tedavi stratejisinin belirlenmesi ve hastaların izlemi açısından önemlidir. KY’ yi etiyolojik açıdan etkileyen hastalıklar, işlevsel basamak ve hemodinamik duruma göre alt gruplara ayrılabilir (Tablo 2.) (46).

Tablo 2. Kalp yetersizliği etiolojisinde rol oynayan hastalıklar

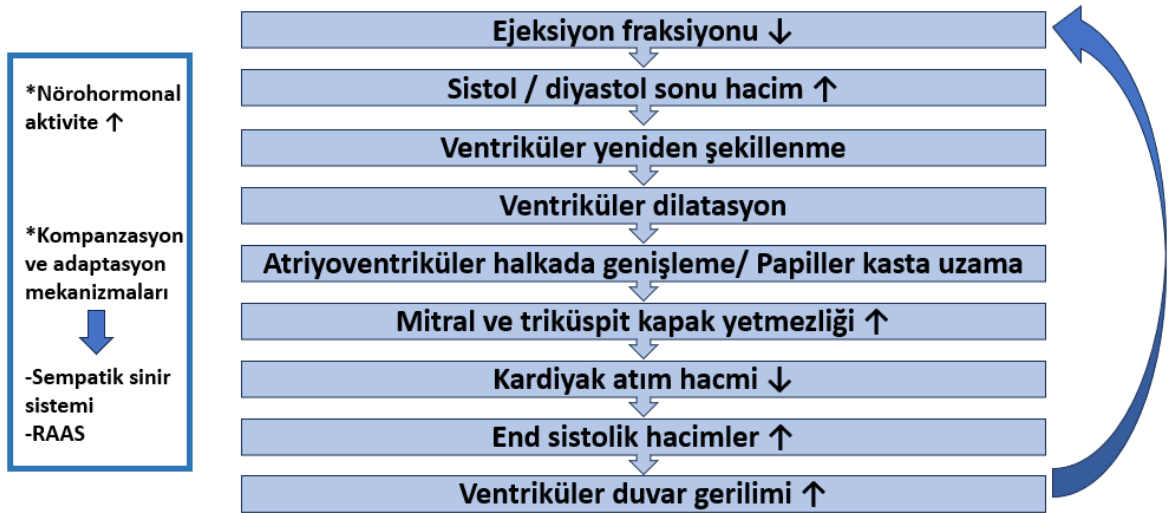
1.Kalbin iş yükünün artışı	2. İntrinsik miyokard hastalıkları
• Basınç yükü artışı ➤ Sistemik hipertansiyon ➤ Pulmoner hipertansiyon ➤ Aort veya pulmoner darlık ➤ Aort Koarktasyonu ➤ Hipertrofik kardiyomiyopati • Volüm yükü artışı • Mitral kapak veya aortta yetmezlik • Triküspit yetmezlik • Soldan-sağa şanlı konjenital kalp hastalığı (atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriyozus) • Yüksek debili KY ➤ Tirotoksikoz ➤ Ağır anemi ➤ Gebelik ➤ Arteriovenöz fistül ➤ Beriberi ➤ Paget hastalığı	• İskemik kalp hastalığı • Miyokardit • Kardiyomiyopati • İnfiltratif hastalıklar (hemokromatoz, amiloidoz, sarkoidoz)
	3. Ventrikül doluşunun engellenmesi
	• Kapak akımının engellenmesi: ➤ Mitral kapak darlığı ➤ Triküspit kapak darlığı • Miyokard ve perikard kompliyansının azalması: ➤ Konstrikatif perikardit ➤ Restrikatif kardiyomiyopati ➤ Kardiyak tamponad ➤ Endomiyokardiyal fibroelastozis
	4.İyatrojenik miyokard hasarı gelişmesi
	• İlaçlar: Adriamisin, disopiramid vb • Radyoterapi
	5.Aritmiler

2.1.5. Patofizyoloji

Kalp yetersizliğinin patofizyolojisinde hücresel ve moleküler kompleks mekanizmalar rol oynamaktadır. Kalpte gelişen miyokard hasarı, atım hacminde azalmaya ve/veya intrakraniyal basınçta artışa, yetersiz doku perfüzyonuna neden olmaktadır. Organizma, bu yetersiz doku perfüzyonunu telafi etmek, hemodinamiği sağlamak için kompanzasyon ve adaptasyon mekanizmalarını harekete geçirmektedir. Bunlar; kalbin artmış ön yüküne karşı kontraktilitenin artmasıyla karakterize olan Frank-Sterlin mekanizmasını, miyokard hipertrofisi ve birçok nörohormonal sistemin aktivasyonunu içermektedir. Kompanzasyon mekanizmaları ilk etapta

fayda sağlasa da ilerleyen süreçte kısır döngü oluşturarak KY' nin ilerlemesine neden olmaktadır (46,47).

Kalp yetersizliğinde ilaç tedavisiyle engellenmesi hedeflenen diğer temel kompanzasyon mekanizmaları ise renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)' nin aktivasyonu, nörohormonal aktivite artışı ve sempatik sinir sistemin uyarılmasıdır. Miyokard hasarı ve kan basıncındaki azalma, sempatik sinir sistemini uyarmaktadır. Uyarı sonucunda katekolamin salıverilmekte; β_1 , β_2 ve α_1 reseptörleri aracılığıyla miyokard toksisitesi, taşikardi ve periferik vazokonstriksiyon gerçekleşmektedir. Böbreğe giden kan akımının azalmasıyla da RAAS aktivasyonu gelişmektedir. Vazopresin salıverilişinin indüklenmesiyle böbrekten su ve tuz tutulumunun artışı, vazokonstriksiyon, ventriküller dilatasyon ve miyokardiyal disfonksiyon meydana gelmektedir (48). İlerleyen süreçlerde bu kompanzasyon mekanizmaları yeterli perfüzyonu sağlayamayacak duruma geldiğinde ise semptomlar ortaya çıkmakta, ventriküler dilatasyon ve miyokardiyal disfonksiyona neden olan yeniden modellenme (remodeling) meydana gelmektedir (49). Bu durumda dilatasyona bağlı olarak kapak yetmezlikleri artarken kardiyak atım hacminde azalmanın devam ettiği gözlenmektedir (Şekil 2.) (50).



Şekil 2. Kalp yetersizliğinin patofizyolojisi

2.1.6. Tanı

Kalp yetersizliği tedavisine erken başlamanın hastalığın ilerlemesini önleyebileceği veya yavaşlatabileceği, yaşam kalitesini artıracak ve ölüm riskini azaltabileceği düşünüldüğünde erken tanının büyük öneme sahip olduğu anlaşılmaktadır. İleri yaş grubu hastalarda tanının erken alınması çeşitli nedenlerle güçleşmektedir (51). Bu nedenlerden en önemlisi KY' nin belirti ve bulgularının spesifik olmaması nedeniyle diğer patolojik durumlarla karıştırılmasıdır (52). Hastanın yaşam kalitesini en çok etkileyen tipik semptomlar arasında ayak bileğinde ve/veya karında ödem, nefes darlığı ve yorgunluk yer almaktadır. KY' de görülen semptom ve bulgular Tablo 3.'te gösterilmiştir (15).

Tablo 3. Kalp yetersizliği semptomları ve bulguları

Semptomlar	Bulgular
Tipik • Nefes Darlığı • Ortopne • Paroksizmal nokturnal dispne • Egzersiz toleransında azalma • Halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması • Bacak/ayak/ayak bileği ödemi	Spesifik • Jüğüler ven basıncında artış • Hepatojüğüler reflü • Üçüncü kalp sesi • Kalp tepe vurusunun sola kayması
Daha az tipik • Gece öksürüğü • Hırıltılı solunum • Şişkinlik hissi • İştahsızlık • Konfüzyon (özellikle yaşlılarda) • Depresyon • Çarpıntı • Baş dönmesi • Senkop • Bendopne	Daha az spesifik • Kilo artışı (<2 kg/hafta) • Kilo kaybı (ileri KY'nde) • Kaşeksi • Kardiyak üfürüm • Periferik ödem • Akciğerlerde krepitasyon • Plevral efüzyon • Taşikardi • Düzensiz nabız • Takipne • Cheyne-Stokes solunumu • Hepatomegali • Asit • Soğuk ekstremiteler • Oligüri • Nabız basıncının daralması

Kalp yetersizliği tanısı için ilk değerlendirmede hastanın ayrıntılı öyküsü alınmaktadır. Klinik durumu, hastanın geçmişteki semptomları ve fiziksel muayenesi ile değerlendirilmektedir (53). KY’ de fizik muayene ön plandadır ve tanı konmasını destekleyecek kriterler mevcuttur. Kullanılan en önemli klinik kriter ise “Framingham Kriterleri”dir. Bu kriterler minör ve majör kriterler olarak ikiye ayrılmaktadır. İki majör kriteri veya bir majör ve iki minör kriteri karşılayan hastaya KY tanısı konulmaktadır (Tablo 4.) (54,55). Günümüzde klinik kriterler tek başına yeterli değildir, laboratuvar bulguları ve ekokardiyografi gibi değerlendirmelerle klinik bulgular desteklenmelidir.

Tablo 4. Framingham kriterleri

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Paroksizmal nokturnal	Bilateral ayak bileği ödemi
Boyun ven distansiyonu	Nokturnal öksürük
Raller	Efor dispne
Radyografik kardiyomegali	Plevral efüzyon
Akut pulmoner ödem	Hepatomegali
Tedaviye yanıt olarak 5 günde > 4.5kg zayıflama	Vital kapasite en yüksek değerinin 1/3 oranında azalması
Santral ven basıncı >16 cm H ₂ O olması	Kesin tanı ➤ 2 majör ➤ 1 majör + 2 minör
Dolaşım zamanı >20 sn	
Hepatojügüler reflü, S3 gallop	

2.1.6.1. Laboratuvar Testleri

Kalp yetersizliği tanısı için gerekli laboratuvar testleri arasında; tam kan sayımı, açlık kan şekerinin, serum elektrolitlerinin ve serum lipidlerinin ölçümü, idrar analizi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yer almaktadır. İdrar analizi, altta yatan diyabet ve böbrek sorunlarının tanısı açısından önemlidir. Hiponatremi ve böbrek fonksiyonlarında bozulma KY’ de kötü prognoza işaret etmektedir. Hastalar ACEi ve MRA kullandıklarında potasyum düzeyi izlenmelidir. Konjesyon ise karaciğer

enzimlerinin yüksekliğiyle ilişkili olduğundan karaciğer fonksiyon testleri de yakından takip edilmelidir (56,57).

Kalp yetersizliği hastalarının %30-50' sinde anemi ve/veya demir eksikliği görüldüğünden ferritin, transferritin, serum demiri ve total demir bağlama kapasitesi değerleri başta olmak üzere tam kan sayımı değerlerinin izlenmesi önemlidir (58).

İlk olarak beyinde ve daha sonra da kalpte tespit edilmiş olan N-terminal-pro B tipi natriüretik peptit (NT-proBNP), KY varlığını ve ciddiyetini gösteren kantitatif plazma biyobelirtecidir (59). Normal plazma NT-proBNP konsantrasyonuna sahip bir hastada KY olasılığı düşük olduğundan tanının dışlanması için de kullanılmaktadır. Yapılan ölçümlerde plazma BNP ≥ 35 pg/ml veya NTproBNP ≥ 125 pg/ml olarak saptanması KY tanısını desteklemektedir. Kalbin ventriküllerindeki gerilime bağlı olarak artan NT-proBNP değerlerinin aynı zamanda prognozla da doğrudan ilişkili olduğu görülmektedir (60).

2.1.6.2. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG), 10 yüzey elektroduyla 12 farklı derivasyondan miyokardın elektriksel aktivitesini ve uyarılma sonucu miyokardın elektriksel potansiyelinde meydana gelen değişiklikleri tespit etmek için kullanılmaktadır (61). EKG, kolay bulunabilme, objektif veriler üretme ve düşük maliyet gibi avantajları nedeniyle klinik pratikte sıkça kullanılmaktadır. KY' ye özgü EKG bulguları olmasa da KY etiyolojisine bağlı sol ventrikül hipertrofisi, miyokard infarktüsü, sinüs taşikardisi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon vb. durumlar tanının alınmasını desteklemektedir (62). Akut bulgularla başvuran hastaların EKG' sinde herhangi bir patolojik durum saptanmamış ise KY ihtimali %2' nin altında olmaktadır (63).

2.1.6.3. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO), ultrasonik ses dalgaları aracılığıyla kalbin anatomik ve mekanik işlevleri hakkında bilgi edinilmesini sağlayan noninvaziv bir temel görüntüleme yöntemidir. Taşınabilir olması ve hızlı tanı imkanı sağlaması nedeniyle klinikte sıklıkla kullanılmaktadır (64). EKO ile KY hastalarının mortalitesi ve morbiditesi açısından önemli olan EF oranları, sol ve sağ ventrikülün boyutları tespit edilebilmektedir. EKO ile ayrıca kapak yetmezlikleri, sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi de sağlanmaktadır (65).

2.1.6.4. Diğer Yöntemler

Kalp yetersizliği tanısını desteklemek veya kesinleştirmek için göğüs grafisi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, sağ kalp kateterizasyonu, kardiyopulmoner egzersiz testi (metabolik stres

testi), altı dakika yürüme testi, koroner anjiyografi vb. görüntüleme, invaziv işlem ve testler de kullanılmaktadır (66).

2.1.7. Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılmasında Kullanılan Yöntemler

2.1.7.1. Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre

Kalp yetersizliği hastalığı bu sınıflamada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ölçüm değerine göre üç gruba ayrılmaktadır. LVEF değeri %40 ve altında olan grup düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY), LVEF %41-49 arası olanlar hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY (HEF-KY) ve LVEF %50 ve üzeri olan grup ise korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF-KY) olarak tanımlanmaktadır (Tablo 5.). Yapılan çalışmalara göre ancak LVEF değeri %40' ın altında olan hastalarda ilaçların fayda sağlaması nedeniyle bu değer sınır olarak kabul edilmiştir (67). DEF-KY günümüzde KY hastalarının yarısından çoğunu oluşturmaktadır ve diğer gruplara göre tanısı daha kolaydır (15).

Tablo 5. Ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetersizliği sınıflandırması

KY tipi	Kriterler
DEF-KY	1. Semptomlar + Bulgular 2. EF $\leq$ %40
HEF-KY	1. Semptomlar + Bulgular 2. EF = %41-49
KEF-KY	1. Semptomlar + Bulgular 2. EF $\geq$ %50 3. Artmış natriüretik peptitler dahil olmak üzere, sol ventrikül (LV) disfonksiyonu/yükselmiş LV dolum basınçlarının varlığıyla tutarlı kardiyak yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerin kanıtı

DEF-KY: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği, HEF-KY: Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği, KEF-KY: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

2.1.7.2. Amerikan Kardiyoloji Birliği/ Amerikan Kalp Birliği Evrelemesi

Kalp yetersizliği sınıflandırma yöntemlerinden bir diğeri Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından önerilen, hastaların durumu ve klinik tablosu dikkate alınarak yapılan KY evrelemesidir. Bu evreleme sisteminde hastalarda KY' nin gelişmesi ve progresyonu birlikte ele alınmaktadır. KY hastaları A, B, C ve D olmak üzere 4 evre kapsamında sınıflandırılırken, A ve B olarak tanımlanan ilk iki evredeki gruplar asemptomatik ve KY gelişimi için risk taşıyan hastalardan, C ve D evredeki gruplar ise semptomatik KY hastalarından oluşmaktadır (68).

ACC/AHA evrelemesinde, çeşitli risk faktörleri ve kalp yapısındaki anormallikler KY ile ilişkili bulunmuştur. Evrelerin ilerleyici olduğu ve bir sonraki evreye geçildiğinde önceki evreye gerileme olmadığı belirtilmektedir (69). Her bir aşamada yapılan terapötik müdahaleler, risk faktörlerini değiştirmeyi (evre A), KY' yi önlemek için riskleri gidermeyi ve yapısal kalp hastalığını tedavi etmeyi (evre B), semptomları, morbidite ve mortaliteyi azaltmayı (evre C ve D) amaçlamaktadır (Tablo 6) (70).

Tablo 6. ACC/AHA sınıflandırmasına göre kalp yetersizliği evreleri

Evre	Tanım ve Kriterler
A	KY için yüksek riskli fakat KY semptomları ya da yapısal kalp hastalığı yok
B	Yapısal kalp hastalığı var fakat KY semptom ya da bulguları yok
C	Yapısal kalp hastalığının yanı sıra mevcut durumda ya da daha öncesinden KY semptomları var
D	Refrakter ve son dönem KY

2.1.7.3. Fonksiyonel Kapasiteye Göre Sınıflandırma

Kalp yetersizliğinin şiddetini ve kalbin fonksiyonel kapasitesini belirlemek için klinikte en çok kullanılan New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflandırmasıdır (71). Bunun için kullanılan temel parametreler; hastada görülen semptomlar ve hastaların egzersiz kapasitesidir. Parametrelerin değerlendirilmesinde hastanın kendi algısı dikkate alınmaktadır. Bu durum teşhis için subjektif veriler sağlasa da semptomların şiddeti ile mortalite arasında güçlü bir ilişki saptandığından önemli

bir mortalite göstergesi olabilmektedir. Aynı zamanda NYHA sınıflandırması güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisidir (72,73). İlk olarak 1924 yılında tanımlanmış ve en son 1994 yılında güncellenmiş olan bu sınıflandırmaya göre KY, 4 gruba ayrılmaktadır (Tablo 7) (73).

Tablo 7. NYHA göre kalp yetersizliği sınıflandırması

Sınıf	Tanım	Terminoloji
I	Fiziksel aktivitede kısıtlama yok. Günlük sıradan aktiviteler KY semptomlarına sebep olmaz.	Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu
II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma var. İstirahatte rahat ancak günlük fiziksel aktivite KY semptomlarına sebep olur.	Hafif dereceli KY
III	Fiziksel aktivitede ciddi kısıtlama var. İstirahatte rahat ancak günlük sıradan aktivitenin altında KY semptomları oluşur.	Orta dereceli KY
IV	Semptomlar olmaksızın herhangi bir fiziksel aktivite yapamaz ya da istirahatte semptomatik.	Ağır dereceli KY

2.1.8. Kalp Yetersizliği Tedavisi

Kalp yetersizliği tedavisinde amaç; semptomları iyileştirmek, yaşam kalitesini artırmak, hastaneye yatışları, morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır (74). Tedavi stratejileri arasında ilk sırada farmakoterapi yer almaktadır. Farmakoterapi tüm KY alt gruplarında tedavinin temelini oluşturmaktadır. Farmakoterapi dışı tedavilerde ise cihaz kullanımı ve çeşitli invaziv yöntemler yer almaktadır (75).

Tedaviye uyum ve yaşam tarzı değişiklikleri KY için uygulanan tüm tedavi yöntemlerinin başarısında önemli role sahiptir (76). Hastaların yaşam kalitesinin düşük olması, semptomların artışına ve kötüleşmesine, yeniden hastaneye yatışlarına ve özellikle de kronik KY (KKY) hastalarının ölüm riskinin artmasına neden olmaktadır (77). Önerilen yaşam tarzı değişiklikleri Tablo 8’de verilmiştir (78).

Tablo 8. Kalp yetersizliği hastalarında önerilen yaşam tarzı değişiklikleri

Öneri	Açıklama
Sigara ve alkol kullanımının bırakılması	Kan basıncı ve kalp hızında akut artışlara neden olur. Önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Alkol aynı zamanda ilaç tedavisinin etkisini de azaltmaktadır.
Tuz ve sıvı alımının kısıtlanması	Sodyum kısıtlanması kan basıncının kontrol edilmesi, ilaç dozlarının tolere edilmesi ve ödeme bağlı semptomların azaltılmasında büyük önem taşımaktadır.
Diyet	İlaç tedavisine bağlı olarak potasyum yüksekliği görülebilmektedir. Potasyumdan zengin yiyecekler alınmamalıdır.
Kilo verilmesi	Kontrollü kilo kaybı ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncında azalmaya neden olmaktadır. İlacın kullanımının kademeli olarak azaltılması veya kesilmesini kolaylaştırmaktadır.
Fiziksel egzersiz	Düzenli ve orta düzeyde egzersiz önerilmektedir.
Aşılar	Engel bir durum yoksa pnömokok aşısı ve yılda bir kez grip aşısı önerilmektedir.
Gebelik	KY' nin ağırlaşmasına sebep olabileceğinden bir hekime danışılarak planlanması, potansiyel riskler göz önüne alınarak, bilgilendirmeye dayalı bir şekilde karar verilmesi tavsiye edilmektedir.

2.1.8.1. Farmakolojik Tedavi

Kalp yetersizliği tanısı almış hastalarda farmakolojik tedavi ile hedeflenen temel mekanizmalar; RAAS inhibisyonunun yanı sıra nörohormonal aktivelerin ve sempatik sinir sistemin uyarılmasının baskılanmasıdır (79). Bu hedefler doğrultusunda KY' nin farmakolojik tedavisinin temelini oluşturan ilaç grupları ACEi, MRA, ARNi ve BB' dir (80). Yakın dönemde yapılan çalışmalarda KY tedavisindeki etkinliklerinin kanıtlanması sonucu SGLT-2 inhibitörlerinden empagliflozin ve dapagliflozin tedavi algoritmasına eklenmiştir (81).

2.1.8.1.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

1980'li yılların sonlarında yapılan CONSENSUS çalışması başta olmak üzere yapılan birçok çalışmada ACEi' nin başta DEF-KY hastalarında olmak üzere prognostik iyileştirici etkileri kanıtlanmış ve bu grup tedavi algoritmasına giren ilk ilaç grubu olmuştur (82). Etki mekanizmaları

anjyotensin I' i anjyotensin II' ye çeviren ACE' nin inhibe edilmesine dayanmaktadır. Böylece anjyotensin II' nin neden olduğu sempatik adrenerjik sistemin aktivasyonu, vazopressin/antidiüretik hormon salıverilmesi, endotelin, serbest oksijen radikallerinin düzeyinde artış gibi diğer nörohumoral mekanizmalar engellenmektedir. ACEi' ler kısa dönemde vazokonstriksiyonu ortadan kaldırırken uzun dönemde aldosteron salınımını kısıtlayıp sodyum retansiyonu ve potasyum kaybını azaltmaktadırlar (83).

Özellikle tüm DEF-KY hastalarında kontrendike bir durum olmadığı sürece ACEi' nin tedavide yer alması önerilmektedir (15). ACEi' nin düşük doz ve yüksek dozlarının KKY' nin morbidite ve mortalite oranları üzerindeki etkilerinin karşılaştırılmalı olarak araştırıldığı “Lisinopril Tedavisinin ve Hayatta Kalmanın Değerlendirilmesi (ATLAS)” çalışması sonuçlarına göre ACEi' nin hastanın tolere edebileceği en yüksek dozda kullanılması önerilmektedir (84). Bu grupta yer alan ilaçlar kaptopril, enalapril, ramipril ve trandolapril olmakla beraber tedaviyi kısıtlayan advers etkileri öksürük, anjiyoödem ve hiperkalemidir (85).

2.1.8.1.2. Anjyotensin Reseptör Blokerleri

Anjyotensin reseptör blokerleri (ARB) kandesartan, valsartan ve losartanla 2000'li yılların başında yapılan çalışmalarda bu ilaçları kullanan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma görülmese de kardiyovasküler ölüm ve hastane yatışlarında azalma tespit edilmiştir. Bu grup ilaçlar etkilerini anjyotensin II' nin adrenal reseptörlere bağlanmasının engellenmesini sağlayarak göstermektedirler (86). Farklı yoldan benzer etki göstermeleri ve öksürük, anjiyoödem gibi advers etkilerin görülmemesi nedeniyle ACEi' lerine alternatif olarak kullanılabilirler (87).

2.1.8.1.3. Anjyotensin Reseptörü-Neprilisin İnhibitörü

Anjyotensin reseptörü-neprilisin inhibitörü (ARNİ) nün ilk örneği LCZ696 (sakubitril valsartan) bir ARB grubundan valsartan ile bir neprilisin inhibitörü olan sakubitril kombinasyonundan oluşmaktadır. Çeşitli dokularda en çok da böbreklerde bulunan nötral endopeptidaz olan neprilisin, vasoaktif peptidlerin (natriüretik peptidler, bradikinin, adrenomedullin, glukagon ve vazoaktif intestinal peptid vb.) endojen yıkımına aracılık ederek düzeylerini azaltır (88). Sakubitril, neprilisin inhibisyonu yaparak natriüretik peptid ve bradikinin düzeylerinde artışa sebep olmaktadır. Buna bağlı olarak su ve sodyum tutulumu, vazokonstriksiyon ve kardiyak yeniden modellenme engellenmektedir. Valsartan ise artan anjyotensin II' nin etkisini engellemek amacıyla kombinasyonda yer almaktadır (89). 2014 yılında yayınlanan “KY' de Mortalite ve Morbidite Üzerindeki Etkiyi Belirlemek İçin ARNI' nin ACEi ile Prospektif Karşılaştırması (PARADIGM-HF)” çalışmasında KY' si olan ve EF' si azalmış hastalarda Sakubitril/Valsartan' ın enalapril'e göre

kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarını daha çok düşürdüğü bildirilmiştir (31). Ayrıca birçok çalışmada ARNI ile tedavi edilen hastaların izlem sürecinin sonunda LVEF değerlerinde, konjesyon ve dispne semptomlarında kayda değer bir iyileşme olduğu gösterilmiştir (90).

2.1.8.1.4. Beta Blokerler

Beta bloker (BB)'lerin etki mekanizması, miyokard ve damarlar üzerinde bulunan β_1 ve β_2 reseptörlerinin blokajıyla patofizyolojisinde rol oynayan sempatik sistem ve nörohormonal aktivitenin engellenmesine dayanmaktadır (91). BB'ler, β_1 ve β_2 reseptörleri için farklı seçiciliğe sahiptir. Genel olarak β_1 reseptörlerin blokajı kalp kontraktilitesi, kalp hızı ve miyokardiyal oksijen tüketimi ile β_2 reseptörlerin blokajı ise özellikle hava yolu olmak üzere düz kasların kasılması ve kan basıncının azalmasıyla ilişkilidir (92). BB'ler KY tedavisinde aynı zamanda hem semptomatik iyileşme sağladıkları hem de kalbi aşırı sempatik aktivitenin zararlı etkilerinden korudukları için kardiyoprotektif olarak kabul edilmektedirler (70).

ACEi ve diüretik tedavilerine ek olarak kullanıldığında BB'lerin, morbidite ve mortaliteyi azalttığına dair birçok çalışma mevcuttur. MERIT-HF çalışmasında DEF-KY hastalarında metoprolol kullanımının mortalite ve hastane yatışlarını azalttığı kanıtlanmıştır (93). “Karvedilol Prospektif Randomize Kümülatif Sağkalım Çalışması (COPERNICUS)”’nda karvedilol kullanan DEF-KY (özellikle de EF < 25) olan hastalarda KY nedeniyle ölüm veya hastaneye kaldırılma riskinin %31 oranında azaldığı tespit edilmiştir (94). “Kardiyak Yetmezlik Bisoprolol Çalışması II (CIBIS II)” çalışmasında bisoprolol kullanan KY hastalarının tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında plaseboya göre büyük oranda düşüş olduğu saptanmıştır (95).

KY tedavi kılavuzlarına ve klinik uygulamalara göre BB'lere klinik açıdan hasta stabil durumdayken başlanmalıdır. Akut kalp yetersizliği (AKY) ile başvuran hastalar hemodinamik açıdan stabil hale geldikten sonra BB'ler dikkatli bir şekilde başlanmalıdır. Klinik olarak stabil ve övolemik olan hastalarda ise BB'ler düşük dozda başlanmalı ve tolere edilebilir en yüksek doza kademeli olarak çıkılmalıdır (15).

2.1.8.1.5. Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) grubundan spironolakton ve eplerenon, KY patofizyolojisinde önemli rol oynayan RAAS üzerinden etki göstermektedir. Etki mekanizmaları steroid bir hormon olan aldosteronun böbrek ve kalpteki mineralokortikoid reseptörlerine bağlanmalarının engellenmesi esasına dayanır (96). MRA'ların böbreklerdeki etkisi; sodyum emilimi ve potasyum atılımının engellenmesi sonucu kan basıncı artışının önüne geçilmesiyle gerçekleşir. Kalpteki etkileri ise patofizyolojik olarak meydana gelen inflamasyon ve hasara yanıt olarak gelişen

kardiyomiyosit proliferasyonun uyarılmasını engellemektir (97). MRA' lar bu antioksidan ve antienflamatuvar etkileri ile kardiyak yeniden modellemeyi (remodeling) önleyerek KY' de koruyucu bir etki göstermektedirler (98).

Kalp yetersizliğinde MRA' ların yararlı etkilerini kanıtlayan çalışmalardan biri olan “Randomize Aldakton Değerlendirme Çalışması (RALES)” nda LVEF < 35 ve NYHA sınıflandırmasına göre sınıf III ve IV olan KY hastalarında ACEi dahil olmak üzere standart tedaviye ek olarak düşük doz spironolakton kullanımının mortaliteyi ve hastaneye yatışı önemli derecede azalttığı gösterilmiştir (99). “Eplerenonun Hafif Kalp Yetersizliğinde Hastane Yatışı ve Sağkalım Üzerine Etkisi (EMPHASIS-HF)” çalışmasında ise NYHA sınıflandırmasına göre sınıf II KY hastalarında standart tedaviye ek olarak 25-50 mg eplerenon kullanılmasının plaseboya kıyasla mortalite ve hastaneye yatışı anlamlı şekilde azalttığı tespit edilmiştir (100).

Mortalite ve hastaneye yatış riskini azalttığı kanıtlandığından KY ilaç tedavisinde kılavuzlar ACEi ve BB' ye ek olarak MRA' ları da önermektedir. Tedaviyi kısıtlayan yan etkilerden biri hiperkalemidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve serum konsantrasyonu 5 mmol/l üzerinde olan hastalarda MRA' lar dikkatli kullanılmalıdır (15). Bir diğer yan etki ise steroid yapıda olan MRA' ların progesteron reseptörlerine afiniteleri nedeniyle jinekomasti gelişimidir. Bu yan etki eplerenonda daha az görülmektedir (101).

2.1.8.1.6. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri

Böbrek proksimal tübüllerinde bulunan glukoz reabsorpsiyonundan sorumlu ana taşıyıcı protein olan sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2)' yi inhibe eden bu grup ilaçlar glikozürik, natriüretik ve diüretik etki gösterirler (102). Antidiyabetik ajanlar olan SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler olaylar üzerinde iyileştirici etkilerinin dikkat çekmesi üzerine bu konuda birçok çalışma yapılmıştır (103). KY hastalarında empagliflozin (33,104,105) ve dapagliflozin (106) kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda hastaneye yatış ve mortalite oranlarının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.

Tedavide yararlı etkileri kanıtlandığından diyabet varlığından bağımsız olarak KY hastalarında BB, MRA, ACEi / ARB ile birlikte tedaviye bir SGLT-2 inhibitörünün eklenmesiyle optimal medikal tedavi (OMT) sağlanması hedeflenmektedir. Tedaviyi kısıtlayan en yaygın yan etkileri glikozüri nedeniyle gelişen idrar yolu enfeksiyonudur (15).

2.1.8.1.7. Digoksin

Digoksin hem sodyum-potasyum ATPaz' ın geri dönüşümlü inhibisyonu sonucu kardiyak kontraktileti artırmasıyla pozitif inotrop hem de sinoatriyal düğümdeki vagus tonusunu artırması sonucu kalp hızını düşürmesiyle negatif kronotropik etkiye sahiptir (107). ESC (2021) kılavuzu

özellikle yüksek ventrikül yanıtı AF' si olan KY hastalarının standart tedavilerine ek olarak hız kontrolü sağlamak amacıyla eklenmesini önermektedir (15).

Digoksin uzun yarılanma ömrüne ve dar bir terapötik aralığa sahip olduğundan tedavide dikkatle takip edilmelidir. Özellikle yaşlılarda ve kronik böbrek yetmezliğinde digoksin kullanıldığında yarılanma ömrü uzar ve toksik düzeylere çıkabilir. En önemli toksisite belirtisi ise ışığa hassasiyet ve renk görme bozukluklarıdır. KY' de hedef digoksin serum konsantrasyonu 1,2 ng/mL' nin altındadır (108).

2.1.8.1.8. Diüretikler

Diüretik ilaçlar beş grupta incelenmektedir. Kıvrım diüretikleri böbrekte Henle kulpunun çıkan kolunda yer alan Na-K-2Cl kotransporter aktivitesini, tiyazid grubu diüretikler ise distal toplayıcı tübüldeki Na-Cl kotransporter aktivitesini inhibe etmektedir. Diğer bir grup olan karbonik anhidraz inhibitörleri proksimal tübülden sodyum bikarbonat emilimini inhibe etmektedir. Potasyum tutucu diüretikler distal toplama tübülündeki sodyum kanallarını, vazopresin antagonistleri ise V2 reseptörlerini inhibe etmektedir. Böylece her bir grupta yer alan diüretikler farklı yollardan böbreklerden atılan suyun geri emilimini önleyerek etki göstermektedirler (109–111). Kıvrım diüretikleri daha hızlı ve daha belirgin diürece neden olduklarından, ek olarak da vazodilatör etkileri nedeniyle kardiyoloji uygulamalarında daha çok kullanılmaktadırlar (112).

Kalp yetersizliği hastalarında en çok karşılaşılan ve hastane başvurularına sebep olan konjesyon bulgularını iyileştirmek için diüretik ilaçlar kullanılmaktadır (113). Amaç en düşük diüretik dozuyla övolemiyi sağlamak ve sürdürmektir. Hastalar, konjesyon bulgularını izlemeleri ve günlük kilo ölçümlerine dayalı olarak diüretik dozlarını kendilerinin ayarlamaları konusunda eğitilmelidirler (15). Yapılan çalışmalarda diüretik kullanımının KY hastalarının morbidite ve mortalite oranları üzerine olumlu etkileri görülmesi de KY' ye bağlı olarak hastaneye başvuru ve yatış sayılarında belirgin azalma, efor kapasitelerinde ise artış sağladığı tespit edilmiştir (114).

Diüretik kullanımında en sık karşılaşılan problem 'diüretik direnci' dir. Diüretik direnci göreceli bir terimdir, yeterli ve artan diüretik dozlarına rağmen konjesyon ve/veya ödemin giderilememesi durumudur (115). Diüretik direnci KY hastalarında %20-30 oranında görülmektedir. Diüretik direncinin yönetiminde, kullanılan diüretik dozunun artırılması, alım yolunun değiştirilmesi ve farklı gruptan iki diüretiğin birlikte kullanılması önerilmektedir (70). ESC 2023 kılavuzunda belirtilen "Dekompanse KY İçin Kıvrım ve Tiyazid Grubu Diüretik Kombinasyonu (CLOROTIC)" çalışmasında AKY hastalarına I.V. furosemidin yanında oral yoldan 25-100 mg hidroklorotiyazid verildiğinde plaseboya göre 72 saat içerisinde vücut ağırlığının ve dispnenin anlamlı ölçüde azaldığı gözlenmiştir (116). Yan etkiler arasında ise sıvı kaybına bağlı olarak hipotansiyon, BFT' de bozulma ve elektrolit düzeylerinde anormallikler yer almaktadır (117).

2.1.8.1.9. If Kanal İnhibitörleri

If kanal inhibitörleri, sinüs nodunda bulunan If kanalını bloke ederek kalp atım hızını yavaşlatmaktadırlar. Bu grupta yer alan ivabradin, etki mekanizması gereği yalnızca kalbi sinüs ritminde olan hastalarda kullanılmaktadır (118). KEF-KY hastalarında yapılan bir çalışmada BB ile ivabradin verilmesinin hastaneye yatış sayısı ve mortalite oranlarında anlamlı bir azalmaya neden olmasa da egzersiz kapasitesini artırdığı gösterilmiştir (119). “Kronik Kalp Yetersizliğinde İvabradin Sonuçları (SHIFT)” isimli çalışmada ise standart tedavi alan semptomatik hastaların tedavisine ivabradin eklenmesi ile kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite ve KY nedeniyle hastaneye yatışlarda belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir (120). ESC (2021) kılavuzunda, tolere edilebilen maksimum dozda BB kullanılmasına rağmen hastaların kalp hızları kontrol altına alınamıyorsa tedaviye ivabradin eklenmesi önerilmektedir (15).

2.1.8.1.10. Diğerleri

ESC (2021) kılavuzunda yer alan küçük ölçekli bir çalışmada bir arteriyel vazodilatör olan hidralazin ve bir organik nitrat bileşiği olan izosorbit dinitrat kombinasyonunun DEF-KY’ de mevcut tedaviye eklenmesinin KY nedeniyle hastaneye yatışları azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte KY’ nin tüm alt gruplarında kullanımlarını önerecek net bir kanıt bulunmamaktadır. (15). 2020 yılında yayınlanan “DEF-KY Hastalarda Vericiguat (VICTORIA)” çalışmasında mevcut tedaviye ek olarak vericiguat alan hastalarda plaseboya kıyasla tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında olmasa da KY’ ye bağlı ölüm ve hastaneye yatış oranlarında azalma saptanmıştır (121).

Hastanede yatarak tedavi gören hipotansiyonlu, düşük kalp debili ve akut KY ile başvuran hastalarda inotropik ajanlar önerilmektedir. İnotrop ajanlar; dobutamin, dopamin, adrenalin ve noradrenalin olup farklı adreno reseptörler aracılığıyla doğrudan etki eden semptomimetik etkili ajanlardır. Dezavantajları arasında mortalite riskinde artış, ilaç tedavisine bağımlılık, İ.V. uygulama için hastaneye yatışı gerektirmeleri ve yatış süresini uzatmaları yer almaktadır (122).

Kalp yetersizliği semptomlarını, egzersiz kapasitesini, yaşam kalitesini iyileştirmek ve KY’ ye bağlı yatışları azaltmak için ESC-2021 kılavuzunda demir eksikliği tedavisinde ferrik karboksimaltoz önerilmekteydi (15). ESC-2023 kılavuzunda ise LVEF’u $\leq$ %45, transferrin satürasyonu $<$ %20 veya serum ferritini $<$ 100 μ g/L olan hastalara ferrik karboksimaltoz verilmesinin plaseboya göre KY’ ye bağlı hastane yatışlarında azalma sağlamadığı belirtilmiştir (116).

Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan tüm ilaçların başlangıç ve hedef dozları Tablo 9’ da gösterilmiştir (15).

Tablo 9. KY ilaçlarının başlangıç ve hedef dozları

Kalp Yetersizliği Tedavisinde		Başlangıç Dozu	Hedef Dozu
Kullanılan İlaçlar			
ACEi	Kaptopril	3 x 6,25 mg	3 x 50 mg
	Enalapril	2 x 2,5 mg	2 x 10-20 mg
	Lisinopril	1 x 2,5-5 mg	1 x 20-35 mg
	Ramipril	1 x 2,5 mg	1 x 10 mg
	Trandolapril	1 x 0,5 mg	1 x 4 mg
BB	Bisoprolol	1 x 1,25 mg	1 x 10 mg
	Karvedilol	2 x 3,125 mg	2 x 25 mg
	Metoprolol süksinat	1 x 12,5-25 mg	1 x 200 mg
	Nebivolol	1 x 1,25 mg	1 x 10 mg
ARNİ	Sakubitril+Valsartan	2 x 49/51 mg	2 x 97/103 mg
ARB	Kandesartan	1 x 4 mg	1 x 32 mg
	Losartan	1 x 50 mg	1 x 150 mg
	Valsartan	1 x 40 mg	1 x 160 mg
MRA	Spironolakton	1 x 25 mg	1 x 50 mg
	Eplerenon	1 x 25 mg	1 x 50 mg
SGLT2i	Dapagliflozin	1 x 10 mg	1 x 10 mg
	Empagliflozin	1 x 10 mg	1 x 10 mg
Diğer ajanlar	İvabradin	2 x 5 mg	2 x 7,5 mg
	Vericiguat	1 x 2,5 mg	1 x 10 mg
	Digoksin	1 x 62,5 µg	1 x 250 µg
	Hidralazin/İzosorbit dinitrat	3 x 37,5/20 mg	3 x 75/40 mg

2.1.8.2. Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Kalp yetersizliği hastalarının takip süreçlerinde beklenmedik ve ani ölüm görülebilmektedir. Nedenleri arasında ventriküler aritmi başta olmak üzere bradikardi veya asistoli yer almaktadır. Farmakolojik tedavilerin KY progresyonunu önleyici, mortalite ve yıllık ölüm oranını azaltıcı etkileri olsa da hastalarda ani ölüm riski yaşam boyu devam etmektedir (123). Bu bakımdan bradikardiyi

önlemede ve ölümcül ventriküler aritmileri düzeltmede implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD)' ler hayat kurtarıcı tedaviyi sağlamaktadır (124). Yaşam beklentisi bir yılın üzerinde olan, üç aylık tolere edilebilen maksimum ilaç tedavisine rağmen LVEF değerinde 35 ve üzerine çıkılamayan hastalarda ICD implantasyonu önerilmektedir. ICD endikasyonu olup QRS süresi 130 ms'nin üzerinde olan hastalarda kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) önerilebilmektedir (15). Cihaz ve OMT' ye rağmen LVEF ≤ 25 , son bir yıl içerisinde KY nedenli üç ve daha fazla hastane başvurusu olan ve son iki aydan fazla sürede şiddetli bulguları olan hastaların sol ventrikül destek cihazı (LVAD) açısından değerlendirilmesi, tüm tedavilere rağmen şiddetli semptomlar ve kötü prognoz ile devam eden son dönem KY hastalarının ise kalp nakli açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (44).

2.1.9. Prognoz

Kalp yetersizliği, prognozu kötü ilerleyen ve hastaneye yatış nedenlerinden biri olan kronik bir halk sağlığı sorunudur. ABD' de tüm nedenlere bağlı hastane yatışlarda beşinci sırada yer alan KY, yaşlıların hastaneye yatış nedenlerinde birinci sırada yer almaktadır. Hastaneye yatış gereksiniminin sık olması ve tedavide uygulanan ilaçlar, yaşam boyu sağlık harcamalarında yüksek maliyeti de beraberinde getirmektedir. Gelişmiş ülkelerde KY hastalarına ayrılan bütçe, toplam sağlık harcamalarının %1-2'sidir (125). KY ilerleyici hastalık olmakla beraber yıllık ölüm oranları da yüksektir. Tedavide yararlanan ilaç gruplarının kullanımı prognozu olumlu yönde etkilese de tanı aldıktan sonra 5 yıllık sağkalım oranının %50 olduğu gözlenmiştir (125,126).

2.2. Kalp Yetersizliği Hastalığının Yönetiminde Klinik Eczacının Rolü

Kalp yetersizliği hem yaşam tarzını ciddi anlamda etkileyen hem de çoklu ilaç tedavisi gerektiren karmaşık bir hastalıktır. KY hastaları diyabet, hipertansiyon, anemi, atriyal fibrilasyon, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı gibi eşlik eden birçok hastalık nedeniyle standart tedaviye ek olarak başka ilaçlar da alabilmektedir. Bu sebeple KY' de polifarmasi uygulamaları yaygındır ve hastalar potansiyel ilaç-ilac etkileşimleri, ilaç tedavisine zayıf uyum ve yan etkiler açısından yüksek risk altındadırlar (127).

Kalp yetersizliği teşhisi alan hastaların durumunu en iyi şekilde yönetmek; uzun süreli izlem, tedaviye uyum ve multidisipliner bir ekip yaklaşımını gerektirmektedir. Multidisipliner bakım programlarının KY hastalarında tedavi sonuçlarına olumlu katkıları olduğu bilinmektedir. Bu nedenle uluslararası kılavuzlar, mortalite ve morbidite oranlarını azaltmak için hastaların multidisipliner bir ekip tarafından izlenerek tedavi edilmesini önermektedir (128). Doktorlar ve hemşirelerin yanı sıra klinik eczacıların da dahil olduğu bir sağlık ekibi içerisinde iş birliğine dayalı çalışmanın KY hastalarında tedavi hedeflerine en iyi şekilde ulaşabilmek için önemli olduğu kabul edilmektedir (129).

Multidisipliner ekip içerisinde klinik eczacının temel rolü, hastanın tedaviye olan cevabının izlemi ve yaşam kalitesini iyileştirme amacıyla gösterilen çabaları benimseyen farmasötik bakım faaliyetlerine dayalıdır. Farmasötik bakım, eczacının aldığı mesleki bir sorumluluk olmakla beraber ilaç ilişkili sorunların tanımlanması, sınıflandırılması, çözülmesi ile farmasötik bakım uygulamalarının geliştirilmesi için yapılan aktiviteleri de içermektedir. Hastaların izlem sonuçlarının ve yaşam kalitesinin iyileşmesinin ilaç tedavisinin doğru bir biçimde uygulanmasına önemli oranda bağlı olduğu KY hastalığı, klinik eczacıların etkin olmaları gereken bir alandır (130). Klinik eczacılar genel olarak hastaların yatışları ve taburculuklarında mutabakatları gerçekleştirme, ilaç tedavisi izlemi, doz titrasyonu, ilaç etkileşimleri başta olmak üzere potansiyel ilaç ilişkili sorunların tespiti ve çözümü, hasta eğitimi, ilaç danışmanlığı gibi sorumluluklara sahip olup karmaşık ilaç rejimlerinin optimize edilmesine önemli ölçüde katkıda bulunabilirler (131,132).

Brigham KY kliniğinde uzaktan optimizasyon programına kayıtlı hastalar için ekipte yer alan hemşireler ve kardiyologlarla birlikte çalışan eczacılar hastalara ulaşarak kılavuzlara uygun bir şekilde seçilen ilaç algoritmasına göre ilaç titrasyonu yapmış ve hastaların hastaneye başvuruları ile doz ayarlaması için yatış sürelerindeki değişiklikleri değerlendirmiştir. İlk deneyimler, eczacıların işbirlikçi uygulama anlayışlarına entegrasyonunun KY hastalarında tıbbi tedavinin optimize edilmesini kolaylaştırabileceğini göstermiştir (133). Bulgaristan St. Marina hastanesi kardiyoloji kliniğinden taburcu olan geriatrik KY hastalarında ilaç-ilaç etkileşimlerinin incelendiği, 2019 yılında yayınlanan bir makalede Lexicomp ilaç etkileşim veri tabanı kullanılarak yapılan incelemelerde hasta başına ortalama ilaç sayısının ciddi ilaç etkileşimleriyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Söz konusu çalışmada klinik eczacıların ilaç etkileşimlerinden kaynaklanan ilaç ilişkili sorunların önleminde önemli role sahip oldukları vurgulanmıştır (127).

Warden ve ark. (2021) ekip içerisinde yer alan klinik eczacıların DEF-KY hastalarında SGLT 2 inhibitörleri kullanımının takibinin hastaların ilaca uyumsuzluk nedenlerinin tespit ederek ilaca erişimini kolaylaştırdıkları ve kullanılan KY ilaçlarında hedef dozlara ulaşmayı, ayrıca KY nedeniyle hastaneye yatışları ve ölüm oranlarını azalttığı gösterilmiştir (134).

Konjesyon nedeniyle hastaneye yatışları yapılan, NYHA sınıf III veya IV olan KY ile uyumlu semptomlara sahip 117 hastada yapılan bir çalışmada, eczacılar ilaç titrasyonu, hasta eğitimi ve ilaç danışmanlığı yapmışlardır. Eczacılar tarafından yapılan müdahale ile BB kullanımı artırılarak hedeflenen daha yüksek BB doz seviyelerine ulaşılmış ve bunun sonucunda hastaneye yatış oranlarının azaldığı görülmüştür. Bu çalışmada aynı zamanda ayakta tedavi gören hastalara eczacı müdahalesinin maliyet tasarrufuyla sonuçlandığı bildirilmiştir. Eczacı tarafından evde ilaç danışmanlığı alan KY hastalarında ilaca uyum oranlarının da %32 oranında arttığı gözlemlenmiştir (135). Literatürde yer alan bu ve benzeri birçok çalışmada görüldüğü üzere KY hastalarında klinik

eczacıların katkıları klinik sonuçların iyileştirmesi ile hastane yatışı ve sağlık bakım maliyetlerinin azalmasını da sağlamaktadır (136).

2.3. İlaç İlişkili Sorunlar

Günümüzde neredeyse her hastalığın tedavisi ve önlenmesi için ilaç kullanımına başvurulmaktadır. İlaçlar ve tedavi üzerine yapılan yeni araştırmalar ile mevcut ilaçların sayısı artarken hasta başına kullanılan ilaç sayısı da artmakta ve hastanın durumuna göre daha karmaşık tedavi rejimlerine geçilmektedir (137). Bu durumda ilaçlardan sağlanan faydanın yanında tıbbi birtakım riskler ve olumsuz olayların görülme ihtimali de artmaktadır (138).

Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (PCNE)'nin tanımına göre “ilaç ilişkili sorunlar, arzulanacak sağlık sonuçlarına engel olan veya engel olma olasılığı bulunan, ilaç tedavisiyle ilgili bir olay ya da bir durumdur” (13). İlaç ilişkili sorunlar, tedavi başarısızlığına neden olan güncel sorunları ve henüz zararlı etkilerinin görülmediği ancak çözülmediğinde meydana gelen zararın fark edileceği olası sorunları içermektedir. Bu sorunlar genel olarak ilaç etkileşimleri, advers ilaç reaksiyonları, ilaç seçimi, ilaç dozajları, ilaç izlemi eksikliği ve ilaç tedavisine uyumsuzluk olarak sıralanmaktadır (137). İlaç ilişkili sorunların birçoğu önlenabilir olmakla beraber bu sorunlara neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi de çözüm için önemlidir. En sık karşılaşılan risk faktörleri arasında başta polifarmasi olmak üzere yaş, cinsiyet ve eşlik eden diğer hastalıkların varlığı yer almaktadır (139).

Literatür incelendiğine hastaneye yatışla ilgili risk faktörleri arasında ilaç tedavisine uyumsuzluk, polifarmasi, bilişsel ve renal fonksiyonlarda bozukluk, bağımlı yaşam durumu ve eşlik eden hastalıkların varlığı yer almaktadır (140). İlaç ilişkili sorunlar açısından belirlenen risk faktörleri arasında, kullanılan ilaç gruplarının (antiepileptikler, insülinler ve oral antikoagülanlar), polifarmasinin, hastanın ilaç kullanım bilgisinde eksiklik ve demans durumunun yer aldığı belirtilmektedir (141). Aynı zamanda sigara kullanımı, eşlik eden hastalık varlığı ve ilaç tedavisine uyumsuzluğun ilaç ilişkili sorunlara katkıda bulunan önemli risk faktörleri olduğu belirlenmiştir (142).

2.3.1. İlaç İlişkili Sorunların Sınıflandırılması

Farmasötik bakımın en önemli işlevlerinden biri ilaç ilişkili sorunların tanımlanması, çözülmesi ve önlenmesidir. Eczacılar ilaç ilişkili sorunlara yönelik tüm öneri veya müdahalelerini multidisipliner ekip içerisinde başta hastanelerde, birinci basamak sağlık hizmeti veren kuruluşlarda ve eczanelerde yapabilmektedir (143). Bu müdahalelerin yapıldığı durumlarda sağlık profesyonelleri arasındaki iletişim belirsizliği, hasta bakımının sekteye uğraması ve çelişkili durumların açığa çıkabilmesi gibi

olumsuzlukları önlemek amacıyla tüm klinik öneri ve/veya müdahalelerin sınıflandırılması ve belgelenmesi gerekmektedir (144).

Farmasötik bakımın geliştirilmesi ve araştırılması için ilaç ilişkili sorunların sınıflandırılması çok önemlidir. Literatürde bu konu için önerilen çeşitli sınıflandırma yöntemleri mevcuttur ve bir kısmı günümüzde hala kullanılmaktadır. Her bir sınıflandırma genel olarak aynı parametreleri ele alsa da birbirlerinden farklı yönleri de mevcuttur (145). Örnek olarak bazı sınıflandırmalarda ‘ilaç ilişkili sorunlar’ yerine ‘ilaç tedavisi sorunları’ terimi kullanılmaktadır. Aynı zamanda bazı sınıflandırma modellerinde sorunlar ve nedenlerin ayrımı olmamakla birlikte çözüm önerileri de bulunmamaktadır (143,146–151).

2.3.1.1. Cipolle Sınıflandırması

Strand ve ark. (1999) tarafından yayınlandığından “Strand Sınıflandırması” olarak da anılır. İlaç ilişkili sorun yerine ilaç tedavisi sorunları terimini kullanan bu sınıflandırma yalnızca mevcut sorunları kapsamaktadır. İlaç tedavisi sorunları hastanın ilaç tedavi sürecini fiilen veya potansiyel olarak engelleyen herhangi bir istenmeyen olay olarak tanımlanmaktadır (152).

2.3.1.2. Mackie Sınıflandırması

Cipolle sınıflandırılmasından uyarlanan bu sınıflandırma şeklinde ‘ilaç ilişkili sorun’ yerine ‘ilaç ilişkili klinik sorun’ ifadesi kullanılmaktadır. Bunlar ilaç tedavisinden kaynaklı olan veya olduğundan şüphelenilen bir hastalık veya semptom yaşandığında ortaya çıkan güncel veya ortaya çıkma potansiyeli olan istenmeyen durumlar olarak tanımlanmaktadır (153).

2.3.1.3. İlaç İlişkili Sorunların ABC’ si

Meyboom ve ark. (2000) tarafından yayınlanan bu sınıflandırma ilaç ilişkili sorunlara farmakovijilans bakış açısıyla odaklanmaktadır. Bu sınıflandırmada A, B ve C tipi advers etkilerin her birinin tanımına yer verilirken genel olarak ilaç ilişkili sorunların tanımı yapılmamıştır (153).

2.1.3.4. Hepler-Strand Sınıflandırması

Amerikan Hastane Eczacıları Derneği (ASHP)’nin 1993 yılından itibaren kabul ettiği bu sınıflandırmaya göre ilaç ilişkili sorunlar ‘Bir hastanın ilaç tedavisinde optimal sonuca ulaşılmasında fiilen veya potansiyel olarak engelleyen bir olay veya durumun gerçekleşmesi’ olarak

tanımlanmaktadır. Sorun ve neden ayrımı olmaması ile beraber çözüm öneri sisteminin de bulunmaması bu sınıflandırmanın dezavantajlarından (154).

2.1.3.5. Amerikan Hastane Eczacıları Derneği (ASHP) Sınıflandırması

Amerikan Hastane Eczacıları Derneği tarafından 1996 yılında yayımlanan bu sınıflandırma “Hepler-Strand sınıflandırması” ndan uyarlanmıştır. Cipolle sınıflandırmasında olduğu gibi ‘ilaç ilişkili sorunlar’, ‘ilaç tedavisi sorunları’ olarak belirtilmektedir (153).

2.1.3.6. Granada Sınıflandırması

İspanya Granada’ da 1998 yılında eczacılar tarafından geliştirilen bu sınıflandırma, ilaç tedavisi sorunlarını ‘farmakoterapiden dolayı tedavi hedeflerine ulaşamayan ve istenmeyen etkiler yaratan olumsuz klinik sonuçlar’ olarak tanımlamaktadır. En son güncellemesi 2007 yılında yapılan bu sınıflandırmada sorunlar altı başlık altında incelenmiştir (153).

Bu sınıflandırma PCNE’ ye göre daha karmaşık olsa da hastaya yönelik sorunlar her ikisinde de ayrıntılı olarak verilmiştir. Ayrıca PCNE zarara veya tehlikeye yol açan ve/veya açabilecek ilaç kullanımına bağlı tüm olumsuz sonuçlara odaklanırken bu sınıflandırma ilaç tedavisine bağlı olarak meydana gelen olumsuz klinik sonuçlara değinmektedir. “Granada sınıflandırması” karmaşık görünse de PCNE kadar kapsamlı değildir (155).

2.1.3.7. Hanlon ve Krska Sınıflandırmaları

Hanlon ve ark. (1992)’ nın geliştirdiği sınıflandırmada ilaç kullanımını değerlendirmek için ilaç uygunluk indeksi kullanılmıştır. Bu sınıflandırmada ilaç etkileşimleri ve advers ilaç reaksiyonları diğer parametrelere göre daha çok ele alınmıştır (156). Krska ve ark. (2002) tarafından geliştirilen “Krska et al. sınıflandırması” ise ilaç kullanımını değerlendirme esasına dayanarak “Hanlon sınıflandırması” ile benzerlik göstermektedir (153).

2.1.3.8. Westerlund Sınıflandırması

İsveç’te bir doktora tezi ile ortaya çıkan bu sınıflandırma 1999 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Aynı zamanda 2004 yılında geliştirilerek serbest eczanelerde kullanıma sunulmuştur. Sınıflandırmada sorun ve çözüm önerileri ayrıntılı bir şekilde kategorize edilmiştir (157).

2.1.3.9. Norveç Sınıflandırması

Norveç’te 2007 yılında ortaya çıkan bu sınıflandırma ilaç ilişkili sorunlar, ilaç kullanımı ve ilaç seçimi başta olmak üzere toplam altı kategoriye içerecek şekilde düzenlenmiştir. Bakım evleri, eczaneler ve hastanelerde kullanıma uygun olacak şekilde valide edilmiştir (158).

2.1.3.10. Klinik Eczacılık Faaliyetleri Dokümantasyon (ClinPhADoc) Sınıflandırması

İsviçre’de 2008 yılından beri kullanılmakta olan “Klinik Eczacılık Faaliyetleri Dokümantasyon (ClinPhADoc)” sınıflandırması, eczanelerde uygulanmak üzere tasarlanmıştır. İlaç ilişkili sorunları 39 farklı kategoride ele almaktadır (159).

2.1.3.11. Problem-Müdahale-Dokümantasyon ve Hammerlain ve ark. Sınıflandırmaları

Almanya’da eczacılar tarafından tespit edilen ilaç ilişkili sorunlar doğrultusunda geliştirilen Problem-Müdahale-Dokümantasyon (PI-Doc) sınıflandırması, altı grupta kategorize edilmiştir. Gereksiz ilaç kullanımını ele almamakla birlikte doz kullanım çeşitlerini tek başlıkta toplamıştır (144). “Hammerlain ve ark. sınıflandırması” Almanya’da geliştirilmiştir. Bu sınıflandırma PI-Doc sınıflandırılmasının valide edilmiş halidir ve 72 kategoriden oluşmaktadır (151).

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

İlaç hatası indeksi kullanarak ilaç ilişkili sorunları kategorize eden “İlaç Hata Raporlama ve Önleme Ulusal Koordinasyon Konseyi (NCC-MERP)” sınıflandırmasında çözüm önerileri bulunmamaktadır. Bu sınıflandırma ilaç ilişkili sorunları ‘hasta bakımı süresince uygunsuz ilaç kullanımı veya hastanın zarar görmesine yol açabilecek önlenabilir durum’ olarak tanımlamaktadır (160).

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

Almanya’da ortaya çıkan “Yatan Hastalardaki İlaç İlişkili Sorunlar İçin Dokümantasyon (APS-Doc)” sınıflandırmasına PCNE ve PI-Doc sınıflandırmalarında geçen tüm kategoriler dahil edilmiştir. Yatan hastalar için geliştirilen bu sınıflandırmada 10 kategori ve 48 alt başlık yer almaktadır (161).

2.1.3.14. Aburuz Sınıflandırması

Ürdün’de 2005 yılında farmasötik bakım sürecinin yavaş ilerlemesi üzerine klinik eczacılar tarafından oluşturulmuştur. Klinik eczacılar ‘ilaç ilişkili sorunlar’ ifadesini eksik bulduklarından ‘tedaviye bağlı sorunlar’ ifadesini kullanmışlardır. “Aburuz Sınıflandırması” nda tedaviye bağlı sorunlar altı kategoriye ayrılmıştır (162).

2.1.3.15. Document Sınıflandırması

Document sınıflandırması, Hepler-Strand ve PCNE sınıflandırmaları baz alınarak geliştirilmiştir. Bu sınıflandırma Avustralya’ daki eczanelerde ilaç ilişkili sorunların değerlendirilmesini ve yapılan önerilerin kaydedilmesini kolaylaştırmıştır (163).

2.1.3.16. Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (PCNE) Sınıflandırması

Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (PCNE)’ nin 1999 yılının Ocak ayında gerçekleştirdiği çalıştay toplantısında ilaç ilişkili sorunların sınıflandırılmasına ilişkin bir şema oluşturulmuştur. Bu zamana kadar sürekli güncellenen PCNE sınıflandırması genel olarak sorun, neden ve önerileri ayrı başlıklar ve kodlarla ele almaktadır. Öneriler doğrultusunda yapılan müdahalelerin kabul edilip edilmeme durumu ve nedenleri de belirtilmektedir. Bu sınıflandırılmada aynı zamanda hastanın nakli sırasında gelişen sorunlar da belirtilmektedir. Bu bakımdan bir ilaç ilişkili sorunun tespitinden çözümün uygulanmasına kadar tüm hususların ayrıntılı bir şekilde ele alınmasını sağlamaktadır. Güncel versiyonu PCNE V.9 olup sorunlar için üç birincil alan, nedenler için dokuz birincil alan ve girişimler için beş birincil alana yer verilmiştir. Her bir alan aynı zamanda alt alanlar da içermektedir (164,165) (Ek 1).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif ve gözlemsel olarak gerçekleştirilen bu çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği yoğun bakım ve servislerinde 02.02.2023-31.10.2023 tarihleri arasında evre C ve D KY nedeniyle yatan ve takibi yapılan 180 hasta dahil edilmiştir. Ayrıca örneklem büyüklüğü hesabı yapılmamıştır. Üç hasta dahil edilmeme kriterlerinden olan malignite varlığı nedeniyle çalışmaya alınmamıştır. İlaç ilişkili sorunların dağılımı ve nedenleri klinik eczacılık hizmeti kapsamında değerlendirilmiş; ilaç ilişkili sorun saptanan ve saptanmayan hastalarda demografik ve klinik özellikler karşılaştırılmıştır.

Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan resmi izin alınmasını takiben, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Ek-2, Karar No: 22-12.1/3, Karar Tarih: 14.12.2022). Bu onayla birlikte Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvuru yapılarak çalışma için izin alınmıştır (Ek 3).

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Hastanesi Kardiyoloji Kliniği servisi ve/veya yoğun bakım servisinde belirlenen tarihler arasında evre C ve evre D KY nedeniyle yatışı olmak
- 18 yaş ve üzeri (yetişkin) olmak
- Aydınlatılmış onam formunu imzalayıp çalışmaya katılmayı kabul etmek

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Gebelik veya gebelik şüphesinin olması
- Malignite durumunun olması
- Hastanın kendi isteğiyle çalışmadan ayrılmak istemesi

3.3. Değerlendirme

Hastalara sözlü olarak çalışma konusunda bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul ederek “Bilgilendirilmiş Olur Formu” (Ek 4)’nu imzalayanlar çalışmaya alınmıştır. Hastaların ad ve soyadları, cinsiyet, yaş, kilo, eğitim durumları, başvuru sayıları, izlem süreleri, laboratuvar bulguları, eşlik eden hastalıkları, kullanılan ilaçların bilgileri klinik eczacılık uzmanlık öğrencisinin kendi kullanıcı adı ve şifresi ile hastane bilgi yönetimi sistemindeki elektronik hasta dosyalarına erişilerek

elde edilmiştir. Onam alınan hastalarla ilaç öyküsünü almak için yüz yüze görüşme sağlanmıştır. Aynı zamanda günlük vizitlere katılım ile hastaların ilaç tedavisi değişimleri gözlemlenmiştir. Elde edilen bilgiler “Olgu Rapor Formu” (Ek 5)’ na kaydedilmiştir.

Takip sürecinde olan hastaların kullandığı ilaçlarda ilaç-ilaç etkileşimlerinin varlığını tespit etmek için Lexicomp ® ve Micromedex ® veri tabanları kullanılmıştır. Her iki veri tabanındaki ilaç-ilaç etkileşimlerinin risk dereceleri Tablo 10’ da verilmiştir.

Tablo 10. Lexicomp ® ve Micromedex ® veri tabanlarına göre ilaç-ilaç etkileşimleri

Lexicomp ®		Micromedex ®	
X	Birlikte kullanımdan kaçının.	Kontrendike	İlaçların eş zamanlı kullanımı kontrendike.
D	Tedavi değişikliği düşünülmeli.	Majör	Ciddi etkileşim düzeyi, müdahale gerektirir.
C	Tedavi izlemi sağlanmalı.	Orta	Tedavide değişiklik gerekebilir.
B	Herhangi bir girişime gerek yok.	Minör	Tedavide değişiklik gerektirmez.
A	Bilinen bir ilaç etkileşimi yok.		

Literatür incelendiğinde polifarmasi tanımı birçok çalışmada beş veya daha fazla ilacın eş zamanlı olarak kullanılması olarak ifade edilmektedir. KY’ de çoklu ilaç tedavisi yaygın olduğundan burada polifarmasi tanımı tek başına yeterli olmamaktadır (10). Polifarmasinin daha ayrıntılı bir başka tanımı ise Alvarez ve ark. tarafından 10 veya daha fazla ilaç kullanımı olarak geçen ‘aşırı polifarmasi’ dir (166). Çalışmamızda beşten az ilaç kullanılması ‘polifarmasi yok’ en az beş ve en fazla dokuz ilacın eş zamanlı kullanılması ‘polifarmasi’ ve 10 veya daha fazla ilacın eş zamanlı kullanılması ise ‘aşırı polifarmasi’ olarak değerlendirilmiştir.

Hiperkalemi serum potasyum (K) seviyelerinin 5.0 mEq/L’ den yüksek olması şeklinde tanımlanmaktadır (167). Hastaların diyabet, kronik böbrek hastalığı varlığı ve tedavide kullanılan ACEi, ARB, MRA ve ARNİ kullanımı hiperkalemi riskini artırmaktadır. Hem komorbiditelerin

varlığı hem de mevcut ilaçların kullanımı nedeniyle KY tedavisinin yönetiminde hiperkalemi önemli sorunlardan biridir (168). Bu nedenle çalışmaya alınan hastalarda görülen hiperkaleminin etkilerine de ayrıca yer verilmiştir. Tanım olarak serum potasyum değerinin 5.0 mEq/L' nin üzerinde olması hiperkalemi olarak değerlendirilmiştir.

Hiponatremi serum sodyum (Na) seviyelerinin 135 mEq/L' den az olmasıdır (169). Literatüre göre hiponatreminin KY' nin prognozunda ve ilaç tedavisinde önemli bir parametre olduğu belirtilmektedir (170–173). Bu nedenle hastalardaki gözlenen hiponatremi konusu da bu çalışmada ele alınmıştır.

Anemi serum hemoglobin (Hb) seviyelerinin 12g/L' nin altında olması şeklinde tanımlanmaktadır (174). Hemoglobin değeri 12g/L' nin altında olanlar anemik olarak değerlendirilmiştir.

KY' de kullanılan farmakolojik ajanların doz uygunluğunu tespit etmek için ESC 2021 kılavuzunda belirtilen başlangıç ve hedef dozlar dikkate alınmıştır (15).

İlaç ilişkili sorunların dağılımı ve nedenleri klinik eczacılık hizmeti kapsamında değerlendirilmiştir. Sorun ve nedenler Avrupa Farmasötik Bakım Ağı' nın en güncel versiyonu olan PCNE V.9'a göre değerlendirilmiştir. PCNE sisteminde sorunlar için üç ana başlık, nedenler için ise dokuz ana başlık yer almaktadır.

3.4. İstatistiksel Analizler

Veriler IBM SPSS V25 (Statistical Package for Social Sciences) ile analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelenmiştir. İkili gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız iki örnek t testi ve normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, Yates düzeltmesi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Bağımsız değişkenlerin ilaç ilişkili sorun varlığı üzerindeki etkisi binary lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde kategorik veriler ise frekans (yüzde) şeklinde sunulmuştur. Anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. İlaç İlişkili Sorunların Dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen 180 KY hastasının kullandığı ilaçlar Micromedex® ve Lexicomp® veri tabanları ile değerlendirildiğinde PCNE sınıflandırmasına göre toplam 336 ilaç ilişkili sorun tespit edilmiştir. Bu sorunlar ve nedenleri yine PCNE sınıflandırmasına göre alt gruplara ayrılmıştır. Alt gruplara göre sorun sayılarına bakıldığında “tedavi etkililiği sorunları (S1)” 160, “tedavi güvenliği sorunları (S2)” 44 ve “diğer sorunlar (S3)” 132 olarak bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. İlaç ilişkili sorun çeşitlerinin dağılımı

	n	%
Sorunlar*		
S1 Tedavi Etkililiği	160	
S1.1. İlaç tedavisi etkili olmamış	5	3,6
S1.2. İlaç tedavisinin etkisi istenilen düzeyde değil	74	53,2
S1.3. Tedavi edilmemiş belirtiler veya endikasyon mevcut	81	58,3
S2 Tedavi Güvenliliği	44	
S2.1. (Olası veya) mevcut advers ilaç olayı	44	31,7
S3 Diğer	132	
S3.1. Tedavinin maliyet-etkililiği ile ilgili bir sorun	9	6,5
S3.2. Gereksiz ilaç-tedavisi	46	33,1
S3.3. Net olmayan sorun/şikayet	77	55,4

*Çoklu yanıt, n: Sorun sayısı

İlaç ilişkili sorunların nedenlerine göre dağılımı değerlendirildiğinde en fazla karşılaşılan sorun sayısının 151 ile “ilaç seçimi (N1)” olduğu belirlenmiştir. İkinci sırada ise en sık karşılaşılan sorun sayısının 103 ile “doz seçimi (N3)” olduğu tespit edilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. İlaç ilişkili sorunların nedenlerine göre dağılımı

Nedenler*	n	%
N1 İlaç seçimi	151	
N1.1. Kılavuzlara / formülere göre uygun olmayan ilaç	7	5,0
N1.2. Uygun olmayan ilaç (diğer bir yönden kontrendike)	12	8,6
N1.3. İlaç için endikasyon yok	32	23,0
N1.4. İlaçların diğer ilaçlarla veya bitkisel vb. gıda takviyeleri ile uygun olmayan kombinasyonu	10	7,2
N1.5. Terapötik grup veya etkin maddenin uygun olmayan tekrarı	6	4,3
N1.6. Mevcut bir endikasyon için ilaç tedavisi verilmemekte	80	57,6
N1.7. Endikasyon için çok fazla sayıda ilaç reçete edilmiş	4	2,9
N2 Dozaj formu	1	
N2.1. (Bu hasta için) uygun olmayan dozaj şekli	1	0,7
N3 Doz seçimi	103	
N3.1. İlaç dozu çok düşük	31	22,3
N3.2. İlaç dozu çok yüksek	57	41,0
N3.3. Doz rejimi yeterli sıklıkta değil	6	4,3
N3.4. Doz rejimi çok sık	3	2,2
N3.5. Dozun zamanlaması ile ilgili talimatlar açık değil, yanlış veya eksik	5	3,6
N4 Tedavi süresi	6	
N4.1. Tedavi süresi çok kısa	1	0,7
N4.2. Tedavi süresi çok uzun	5	3,6
N5 Dağıtım (sunum)	17	
N5.1. Reçetede yazılmış olan ilaç temin edilemiyor	12	8,6
N5.2. Gerekli bilgi verilmemiş	2	1,4
N5.3. Yanlış ilaç veya potens yanlış önerilmiş	3	2,2
N6 İlaç kullanım süreci	12	
N6.1. Uygulama ve/veya doz aralıklarının zamanlaması uygun değil	2	1,4
N6.2. İlaç gerektiğinden az uygulanıyor	1	0,7
N6.3. İlaç gerektiğinden fazla uygulanıyor	6	4,3
N6.6. İlaç yanlış yoldan uygulanıyor	3	2,2
N7 Hastayla ilgili	27	
N7.1. Hasta reçetede yazılmış olandan daha az ilaç kullanıyor/alıyor veya ilacını hiç kullanmıyor	14	10,1
N7.2. Hasta reçetede yazılmış olandan daha fazla ilaç kullanıyor/alıyor	3	2,2
N7.3. Hasta ilacı suistimal ediyor (düzenlenmemiş aşırı-kullanım)	2	1,4
N7.5. Hasta ilaçla etkileşen besin alıyor	1	0,7
N7.8. Hasta ilacı yanlış şekilde uygulamakta/ kullanmakta	4	2,9
N7.9. Hasta ilacı/dozaj şeklini tarif edilen şekilde kullanma becerisine sahip değil	1	0,7
N7.10. Hasta yönergeleri doğru şekilde anlayamıyor	2	1,4

*Çoklu yanıt, n: Neden sayısı

Tablo 12. İlaç ilişkili sorunların nedenlerine göre dağılımı (devamı)

Nedenler*	n	%
N8 Hasta nakli ile ilgili	29	
N8.1. Hasta nakli sırasında ilaç uzlaşısı yapılmamış	23	16,1
N8.2. Güncellenmiş bir ilaç listesi mevcut değil	1	0,7
N8.4. Hasta hakkında yetersiz klinik bilgi	1	0,7
N8.5. Hasta hastaneden veya klinikten taburcu olurken gerekli ilaç verilmemiş	4	2,9
N9 Diğer	44	
N9.1. Tedavi sonucu (terapötik ilaç izlemi de dahil olmak üzere) izlenmemiş veya uygun olmayan şekilde izlenmiş	17	12,2
N9.2. Diğer neden	27	19,4

*Çoklu yanıt, n: Neden sayısı

4.2. Demografik Özellikler

Hastaların demografik özelliklerinin dağılımlarını belirlemek amacıyla tanımlayıcı istatistiksel değerlendirme yapılmıştır. Bu kapsamda hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, iş, eğitim düzeyi, mali durum, ikametgâh ve sosyal alışkanlık bilgilerine göre dağılımları Tablo 13'te gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 180 hastanın %25' ini kadınlar, %75' ini ise erkekler oluşturmaktadır. Hastaların yaş ortalaması $54,29 \pm 16,18$ olup minimum yaşı 18, maksimum yaşı ise 95 olduğu görülmüştür. Eğitim durumları değerlendirildiğinde okur-yazar olmayanlar %30,6 oranı ile en büyük grubu, üniversite eğitimi almış olanlar ise %17,8 en küçük grubu oluşturmuştur. Hastalar iş durumlarına göre; çalışanlar “çalışıyor” grubuna ve meslek sahibi olmayanlar, emekliler, çalışamama durumu olanlar ise “çalışmıyor” grubuna dahil edilerek değerlendirilmiştir. Çalışmayanların oranı %61,7 ile çalışan kesime göre daha yüksek bulunmuştur. İkamet durumuna göre; çalışmanın yapıldığı hastanenin bulunduğu şehirde yaşayanlar “şehir içi”, diğer şehirlerde yaşayanlar “şehir dışı” olarak gruplandırılmıştır. Şehir içinde yaşayanların oranı %68,9 ile şehir dışında yaşayan grubun oranına göre daha yüksek bulunmuştur. Hastalar arasında sigara kullanım oranı %48,3, alkol kullanım oranı %13,3 ve madde kullanım oranı ise %1,1 olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde sağlık sigortasının bulunduğu, ancak sağlık sigortasının karşıladığı raporlar kapsamında olmayan bazı ilaçların gerekli olduğu durumlarda, hastanın kendi imkanlarıyla bu ilaçları temin etmesi beklendiğinden gelir durumları da değerlendirme kapsamına alınmıştır, hastaların %12,2' sinin bu ilaçların maliyetini karşılayamayacak gelir düzeyine sahip olduğu tespit edilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı

Demografik özellikler	Ort. $\pm$ SS	Ortanca (min. - maks.)
Yaş	54,29 $\pm$ 16,18	56,00 (18,00-95,00)
Kilo	72,18 $\pm$ 12,99	70,00 (46,00-132,00)
Cinsiyet	(n)	(%)
Erkek	135	75,0
Kadın	45	25,0
Eğitim durumu	(n)	(%)
Okur-yazar değil	55	30,6
İlkokul-ortaokul	43	23,9
Lise	50	27,8
Üniversite	32	17,8
İş	(n)	(%)
Çalışıyor	69	38,3
Çalışmıyor	111	61,7
İkamet yeri	(n)	(%)
Şehir içi	124	68,9
Şehir dışı	56	31,1
Medeni durum	(n)	(%)
Evli	81	45,0
Bekar	99	55,0
Sosyal alışkanlıklar	(n)	(%)
Sigara	87	48,3
Alkol	24	13,3
Madde	2	1,1
Mali durumu	(n)	(%)
İlaç maliyetini karşılayabilir	158	87,8
İlaç maliyetini karşılayamaz	22	12,2

Çalışmadaki hastaların 137'sinde en az bir ilaç ilişkili sorun saptanırken geriye kalan 43 hastada ise herhangi bir ilaç ilişkili sorunla karşılaşılmemiştir. Çalışmadaki hastalardan ilaç ilişkili sorun tespit edilen grubun yaş ortalaması 55,74 $\pm$ 15,67 iken ilaç ilişkili sorun tespit edilmemiş olanların yaş ortalaması 49,67 $\pm$ 17,11 olarak bulunmuştur. Buna göre ilaç ilişkili sorun varlığı ile yaş ortalaması arasında anlamlı bir ilişki olduğu istatistiksel olarak da görülmüştür ($p=0,032$). Diğer yandan hastaların cinsiyeti, eğitim ve gelir durumları ile ilaç ilişkili sorun varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. İlaç ilişkili sorun varlığı ile hastaların demografik özelliklerinin ilişkisi

Demografik özellikler	İlaç ilişkili Sorun		Test istatistiği	p
	Yok	Var		
Ort.±SS		Ort.±SS		
Yaş ¹	49,67±17,11	55,74±15,67	-2,165	0,032
n (%)		n (%)		
Cinsiyet ³				
Erkek	31 (23)	104 (77)	0,092	0,762
Kadın	12 (26,7)	33 (73,3)		
Eğitim durumu ²				
Okuryazar değil	11 (20)	44 (80)	1,033	0,795
İlkokul ortaokul	12 (27,9)	31 (72,1)		
Lise	13 (26)	37 (74)		
Üniversite	7 (21,9)	25 (78,1)		
Mali durumu ³				
İlaç maliyetini karşılayabilir	37 (23,4)	121 (76,6)	0,017	0,896
İlaç maliyetini karşılayamaz	6 (27,3)	16 (72,7)		

¹Bağımsız iki örnek t testi, ²Ki-kare testi, ³Yates düzeltmesi

4.3. Komorbid Hastalıklar

Çalışmaya dahil edilen hastaların 165'inde (% 91,7)' sinde KY yanında en az bir kronik hastalık varlığı tespit edilmiştir. Hastaların %49,1' inde koroner arter hastalığı (KAH), %43,6' sinda atriyal fibrilasyon (AF), %39,4' ünde hipertansiyon (HT) ve %35,8' inde diabetes mellitus (DM) KY' ye eşlenik olarak tespit edilmiştir. Komorbid hastalıklar ile ilaç ilişkili sorunlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, hastalık çeşitleri ve sorun sayısı arasında herhangi bir anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 15).

Tablo 15. Komorbid hastalıkların dağılımı ve ilaç ilişkili sorun varlığına etkisi

	Hasta sayısı (frekansı) ve oranları	İlaç ilişkili sorun		Test istatistiği	p
		Yok	Var		
Komorbid hastalıklar^a	n (%)	n (%)	n (%)		
HT	65 (39,4)	11 (16,9)	54 (83,1)	12,883	0,230
AF	72 (43,6)	11 (15,3)	61 (84,7)		
KAH	81 (49,1)	13 (16)	68 (84)		
DM	59 (35,8)	8 (13,6)	51 (86,4)		
Hipotiroidi	25 (15,2)	3 (12)	22 (88)		
Göğüs hastalıkları ²	23 (13,9)	4 (17,4)	19 (82,6)		
Nörolojik hastalıklar ³	15 (9,1)	1 (6,7)	14 (93,3)		
KBY	21 (12,7)	3 (14,3)	18 (85,7)		
Psikiyatrik hastalıklar ¹	45 (27,3)	10 (22,2)	35 (77,8)		
Diğer hastalıklar	55 (33,3)	7 (12,7)	48 (87,3)		

KAH: Koroner arter hastalığı, AF: Atrial fibrilasyon, DM: Diabetes mellitus, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, ¹Depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk ve panik atak, ²KOAH ve astım, ³Serebrovasküler olaylar (SVO) ve epilepsi, ⁴Hiperlipidemi, romatizmal hastalıklar ve anemi, ^aÇoklu yanıt.

4.4. Hastalıkla İlgili Özellikler

Çalışmaya dahil edilen hastaların izlem süresinin ortalaması 17,28±14,50 gün olarak belirlenmiştir. Hastaların KY tanısı yıl bazında ortalama 5,28 yıl iken ortanca 4 yıl olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların çalışmaya alındıkları yatışı da dahil olmak üzere son bir yıl içinde hastaneye başvurularının sıklığı; bir kez, iki kez ve üç kez olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Bu gruplara poliklinik kontrolleri dahil edilmemiştir. Verilere göre tespit edilen en büyük grup %59,4 oranı ile bir kez başvurmuş olanlar, en küçük grup ise %9,4 ile üç ve üzeri sayıda başvuru yapmış olanlardır. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastaneye başvuru nedenleri arasında %65,6 ile ilk sırayı nefes darlığı, ikinci sırayı % 40,6 oranı ile diğer olarak gruplandırılan nedenler almıştır. Diğer nedenler arasında en sık karşılaşılanlar göğüs ağrısı, çarpıntı ve kalp pili şoklaması gibi yakınmalardır. Yapılan istatistiksel analizlerde, hastane başvuru sayılarına göre oluşturulan gruplarda rastlanan ilaç ilişkili sorun sayıları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Çalışmaya dahil edilen hastalardan ilaç ilişkili sorunu olanların izlem süresi ortalaması 19,80±15,5 olarak bulunurken sorun yaşamayan hastalarınki 9,26±5,64 gün olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hastalığa ait özelliklerin dağılımı

	Ort ± SS	İlaç ilişkili sorun		Test istatistiği	p
		Yok	Var		
İzlem süresi¹ (gün)	17,28±14,50	9,26±5,64	19,80±15,5	1457,5	<0,001
KY tanı süresi (yıl)	5,28±5,33				
Başvuru sayısı² (son bir yılda)	n (%)	İlaç ilişkili sorun		Test istatistiği	p
		Yok	Var		
1	107 (59,4)	32 (29,9)	75 (70,1)	5,198	0,071
2	56 (31,1)	8 (14,3)	48 (85,7)		
3 ve üzeri	17 (9,4)	3 (17,6)	14 (82,4)		
Başvuru nedeni	n (%)				
Nefes darlığı	118 (65,6)				
Bacaklarda ödem	58 (32,2)				
Karında ödem	28 (15,6)				
Efor kapasitesinde azalma	37 (20,6)				
DKKY	40 (22,2)				
Diğer	73 (40,6)				
Evre	n (%)				
C	125 (69,8)				
D	54 (30,2)				
Etiyoloji	n (%)				
İskemik	55 (30,6)				
Noniskemik	125 (69,4)				
Ailede KY öyküsü	n (%)				
Yok	154 (85,6)				
Var	26 (14,4)				

¹Mann-Whitney U testi, ²Fisher-Freeman-Halton testi, DKKY: Dekompanse kronik kalp yetersizliği, KY: Kalp yetersizliği, n: Hasta sayısı (frekans), Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

4.5. Hastaların Klinik Bilgileri

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik durumları için konjesyon, perfüzyon ve ICD varlığı, NYHA'ya göre fonksiyonel kapasite sınıfı, pretibial ödem (PTÖ), taburculuk nedenleri potasyum, sodyum, hemoglobin ve digoksin serum düzeyi gibi izlenen bazı laboratuvar bulguları Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Hastaların klinik bilgileri

Klinik bilgiler	Değerlendirme	n (%)
Konjesyon	Var	161 (89,4)
	Yok	19 (10,6)
Perfüzyon	Var	34 (18,9)
	Yok	146 (81,1)
ICD	Var	65 (36,1)
	Yok	115 (63,9)
NYHA	Sınıf 1	9 (5,0)
	Sınıf 2	43 (23,9)
	Sınıf 3	89 (49,4)
	Sınıf 4	39 (21,7)
PTÖ	0	98 (54,4)
	1	29 (16,1)
	2	34 (18,9)
	3	19 (10,6)
Potasyum (mEq/L)	<5	87 (48,3)
	5-5,5	54 (30,0)
	5,5 ve üstü	39 (21,7)
Sodyum (mEq/L)	<135	129 (71,7)
	135 ve üzeri	51 (28,3)
Hemoglobin (g/dL)	<12	98 (54,4)
	12 ve üzeri	82 (45,6)
Digoksin serum düzeyi takibi	Yok	17 (37)
	Var	29 (63)
Digoksin serum düzeyi (ng/mL)	Yok	19 (41,3)
	<1.2	15 (32,6)
	1.2 ve üzeri	12 (26,1)
Taburculuk nedeni	Optimal tedavi sağlandı	119 (66,1)
	Kalp cihazı için transfer	21 (11,7)
	Kalp transplantasyonu için transfer	4 (2,2)
	Kendi isteğiyle çıktı	6 (3,3)
	Ex	13 (7,2)
	Yatışı devam etti	10 (5,6)
	Diğer	7 (3,9)

ICD: İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatör, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, PTÖ: Pretibial ödem Ex: ölüm

Çalışmada hastalar serum potasyum düzeylerine göre üç gruba ayrılmıştır. Her bir gruptaki ilaç ilişkili sorun varlığı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,058$). En yüksek potasyum değerlerine sahip olan grup istatistiksel olarak değerlendirildiğinde

ilaç ilişkili sorun gözlenen hastalarda hiperkaleminin daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,015$). Çalışmaya dahil edilen hastaların %51,7' sinde hiperkalemi tespit edilmiştir (Tablo 18).

Farklı serum sodyum düzeyleri ve ilaç ilişkili sorun varlığı ile doğrudan hiponatremi varlığı ve ilaç ilişkili sorun varlığı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında her iki sonuçta da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 18 ve 19).

Anemi, KY' de görülen semptomların ve yaşam kalitesindeki olumsuzlukların iyileştirilmesine engel olabilen önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. Anemi tedavisinin hastaların KY tedavilerine olumlu katkı sağladığı düşünülmektedir (174–177). Bu nedenle hastalardaki anemi bulguları da incelenmek üzere ele alınmıştır. Yapılan istatistiksel analizler hem serum hemoglobin değerlerindeki değişimin hem de anemi bulgularının ilaç ilişkili sorun varlığı açısından anlamlı bir farklılık sağladığına işaret etmektedir ($p=0,015$) (Tablo 18 ve 19).

PCNE sınıflandırılmasında diğer (N9.1) başlığı altında yer alan terapötik ilaç izlemi kısmı digoksine göre değerlendirilmiştir. Bu nedenle çalışmada yer alan hastalarda digoksin serum düzey takibi ve değerleri ele alınmıştır. Digoksin kullanan hastalarda düzey takibinin düzenli yapılmamış olması veya takip edilmiş olanlarda digoksin serum konsantrasyonlarının istenilen düzeyde olmaması sonucu ilaç ilişkili sorun açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların klinik değerleri ile ilaç ilişkili sorun varlığının karşılaştırılması

	İlaç ilişkili sorun		Test istatistiği	p
	Yok	Var		
	n(%)	n(%)		
Potasyum ¹ (mEq/L)				
<5	26 (29,9)	61 (70,1)	5,708	0,058
5-5,5	13 (24,1)	41 (75,9)		
5,5 ve üstü	4 (10,3)	35 (89,7)		
Sodyum ² (mEq/L)				
<135	21 (16,3)	108 (83,7)	13,061	<0,001
135 ve üzeri	22 (43,1)	29 (56,9)		
Hemoglobin ² (g/L)				
<12	16 (16,3)	82 (83,7)	5,884	0,015
12 ve üzeri	27 (32,9)	55 (67,1)		
Digoksin serum düzey takibi ^a				
Yok	1 (5,9)	16 (94,1)	---	0,390
Var	5 (17,2)	24 (82,8)		
Digoksin serum düzeyi ³ (ng/mL)				
Yok	2 (10,5)	17 (89,5)	0,980	0,641
1,2' nin altı	3 (20)	12 (80)		
1,2 ve üzeri	1 (8,3)	11 (91,7)		

¹Ki-kare testi, ²Yates düzeltmesi, ³Fisher-Freeman-Halton testi, ^aFisher's Exact testi

Tablo 19. Hastaların klinik değerleri ile ilaç ilişkili sorun varlığı karşılaştırılması

	İlaç ilişkili sorun				Test istatistiği	p
	Yok		Var			
	Ort±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ort±SS	Ortanca (min. - maks.)		
K ¹	4,85±0,58	4,80 (3,80 - 7,00)	5,06±0,70	5,00 (0,00 - 6,90)	2221,000	0,01
Na ¹	133,91±4,61	135,00 (124,00 - 149,00)	130,33±5,62	131,00 (101,00 - 140,00)	1816,500	<0,001
Hb ²	12,26±1,85	12,50 (7,80 - 16,20)	11,34±2,77	11,40 (4,80 - 24,00)	2,498	0,014

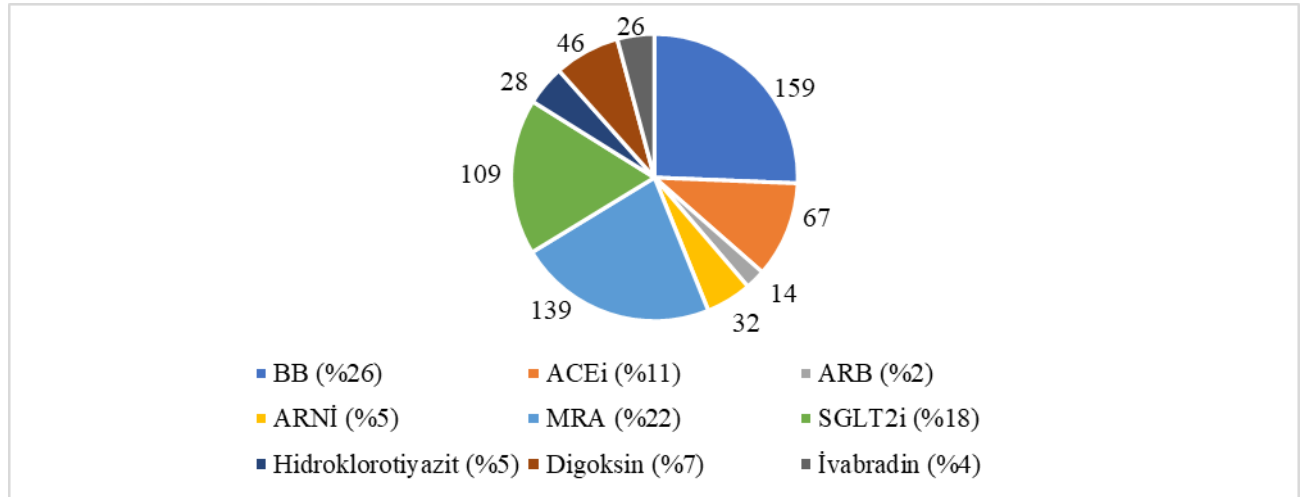
¹Mann-Whitney U testi, ²Bağımsız iki örnek t testi, Referans aralıkları: K (3,5-5 mEq/L), Na (135-146 mEq/L), Hb (11,7-16,1 g/dL)

4.6. Tedavide Kullanılan İlaçlar

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların KY tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar Şekil 3'te gösterilmiştir. MRA kullanımı değerlendirildiğinde en çok %72,8 oran ile spironolakton (n=131)

kullanıldığı görülmüştür. BB kullanımı incelendiğinde, hastaların %11,7' si hiç BB kullanmazken, en sık kullanılan BB ilaçlar sırasıyla %55,6 oran ile metoprolol (n=100), %18,9 oranla karvedilol (n=34) ve %7,8 oran ile bisoprolol (n=14) olarak belirlenmiştir (Tablo 20).

SGLT2 inhibitörleri kullanımı incelendiğinde hastaların %43,3' ünün dapagliflozin ve %17,2'sinin empagliflozin kullandığı belirlenmiştir. Hastaların %39,4' ünün SGLT2 inhibitörü kullanmadığı belirlenmiştir. ACEi kullanımı incelendiğinde hastaların %62,8' sinin hiç ACEi kullanmadığı, ACEi kullanan hastalar arasında ise en yaygın kullanılan ilacın %26,1 oran ile ramipril (n=47) olduğu belirlenmiştir.



BB: Beta Blokerler, ACEi: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri, ARNİ: Anjiyotensin Reseptör-Neprilisin İnhibitörü, SGLT2i: Sodyum Glukoz Ko-transport 2 İnhibitörleri

Şekil 3. Tedavide yer alan ilaçların dağılımı

Tablo 20. Tedavide yer alan ilaçların listesi

İlaçlar	n	İlaçlar	n
BB	159	ARB	14
Metoprolol	100	Kandesartan	8
Karvedilol	34	Valsartan	3
Bisoprolol	14	Losartan	2
Nebivolol	7	İrbesartan	1
Propranolol	3	ARNİ (Sakubitril-Valsartan)	32
Sotalol	1	İvabradin	26
Digoksin	46	MRA	139
ACEi	67	Spironolakton	131
Ramipril	47	Eplerenon	8
Trandolapril	13	SGLT-2i	109
Lisinopril	6	Dapagliflozin	78
Perindopril	1	Empagliflozin	31
Hidroklorotiyazit	28		

n: İlaç sayısı

Çalışmaya dahil edilen hastaların KY tedavisi için kullandıkları farmakolojik ajanların ilaç ilişkili sorun sayısı ile ilişkisi istatistiksel olarak incelendiğinde BB kullanan gruplardaki ilaç ilişkili sorun varlığı ile diğer grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,024$). Diğer ilaçların kullanıldığı gruplarda ilaç ilişkili sorun varlığı açısından BB’ de olduğu gibi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 21).

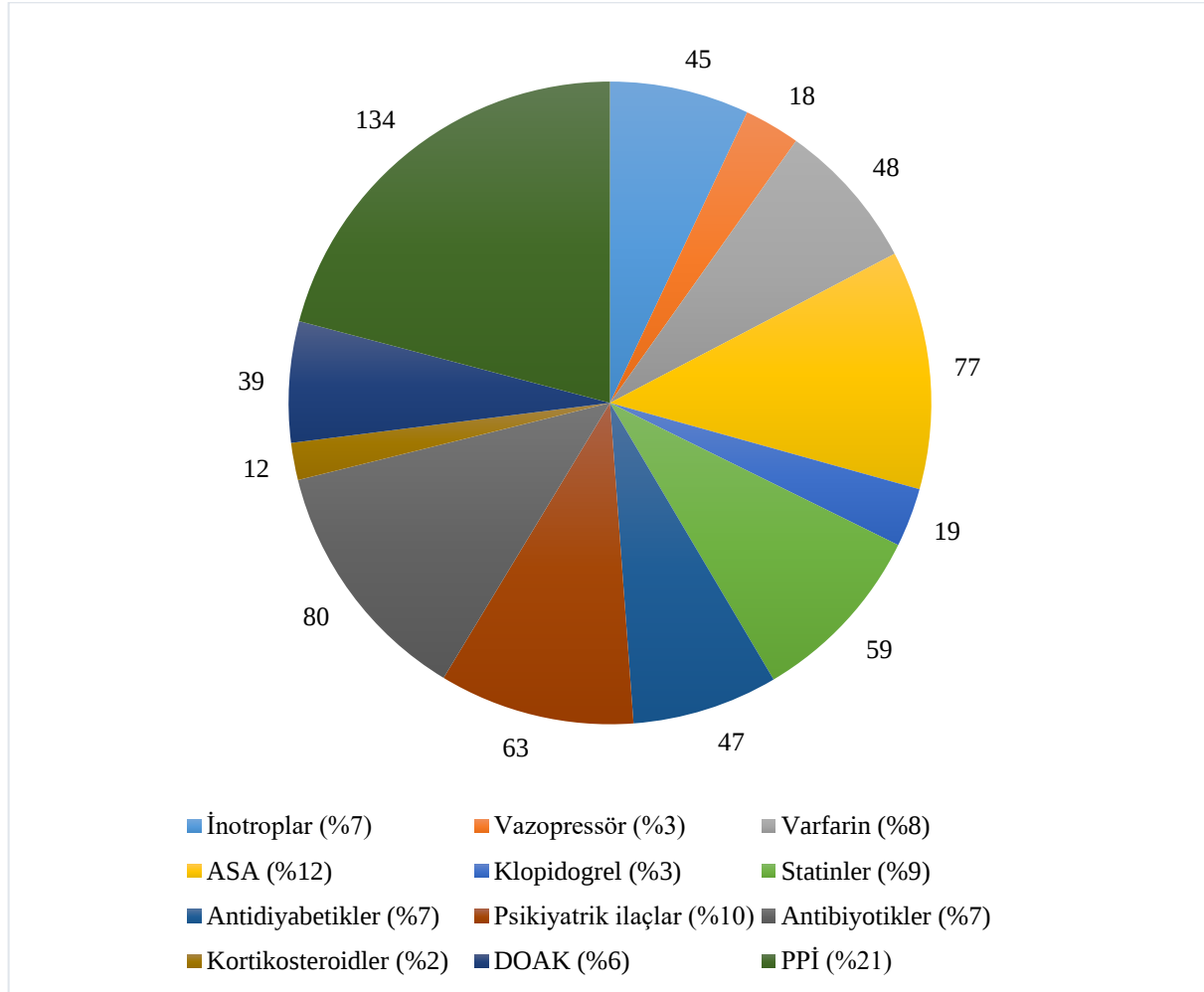
Tablo 21. Kullanılan ilaçların ilaçla ilişkili sorun varlığı ile karşılaştırılması

	İlaç ilişkili sorun		Test istatistiği	p
	Yok n (%)	Var n (%)		
BB ³				
Yok	7 (33,3)	14 (66,7)	13,145	0,024
Karvedilol	14 (41,2)	20 (58,8)		
Metoprolol	20 (20)	80 (80)		
Bisoprolol	0 (0)	14 (100)		
Nebivolol	1 (14,3)	6 (85,7)		
Propranolol	1 (33,3)	2 (66,7)		
Sotalol	0 (0)	1 (100)		
ACEi ³				
Yok	27 (23,9)	86 (76,1)	3,037	0,585
Ramipril	13 (27,7)	34 (72,3)		
Lisinopril	2 (33,3)	4 (66,7)		
Trandolapril	0 (0)	1 (100)		
Perindopril	1 (7,7)	12 (92,3)		
ARB ³				
Yok	41 (24,7)	125 (75,3)	4,373	0,334
Valsartan	1 (33,3)	2 (66,7)		
Losartan	1 (50)	1 (50)		
Kandesartan	0 (0)	8 (100)		
İrbesartan	0 (0)	1 (100)		
MRA ³				
Yok	9 (22)	32 (78)	1,102	0,610
Spironolakton	31 (23,7)	100 (76,3)		
Eplerenon	3 (37,5)	5 (62,5)		
ARNi ³				
Sakubitril-valsartan	10 (31,25)	22(68,75)	4,930	0,152
SGLT2i ¹				
Yok	16 (22,5)	55 (77,5)	1,897	0,387
Dapagliflozin	22 (28,2)	56 (71,8)		
Empagliflozin	5 (16,1)	26 (83,9)		
Digoksin ²	6 (13)	40 (87)	3,236	0,072
İvabradin ³	8(32)	17(68)	2,752	0,206

¹Ki-kare testi, ²Yates düzeltmesi, ³Fisher-Freeman-Halton testi

Çalışmaya dahil edilen hastaların KY tedavisi için aldıkları destekleyici ilaç tedavileri ve komorbid hastalıkların tedavisi için kullandıkları ilaçlar Şekil 4'te gösterilmiştir. Bu ilaçların dağılımına bakıldığında en sık kullanılanların sırasıyla proton pompası inhibitörleri, antibiyotikler ve

asetilsalisilik asit olduğu, en az kullanılan ilaçların ise kortikosteroidler olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4).



PPI: Proton pompa inhibitörleri, DOAK: Direkt oral antikoagülanlar, ASA: Asetilsalisilik asit

Şekil 4. Diğer ilaçların dağılımı

İstatistiksel analizlere göre antibiyotik kullanan gruplarla kullanmayanlar arasında ilaç ilişkili sorun varlığı açısından anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p=0,007$). Antibiyotik dışındaki ilaçların kullanıldığı ve kullanılmadığı gruplar için ise ilaç ilişkili sorun varlığı yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p> 0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Kullanılan diğer ilaçların ilaç ilişkili sorun ile karşılaştırılması

Diğer İlaçlar	İlaç ilişkili sorun		Test istatistiği	p
	Yok n (%)	Var n (%)		
İnotroplar ¹				
Yok	36 (26,7)	99 (73,3)	1,721	0,190
Var	7 (15,6)	38 (84,4)		
Statinler ²				
Yok	30 (24,8)	91 (75,2)	0,156	0,954
Atorvastatin	11 (22,4)	38 (77,6)		
Rosuvastatin	2 (20)	8 (80)		
Antidiyabetikler ¹				
Yok	35 (26,3)	98 (73,7)	1,178	0,278
Var	8 (17)	39 (83)		
Psikiyatrik ilaçlar ¹				
Yok	33 (28,2)	84 (71,8)	2,781	0,095
Var	10 (15,9)	53 (84,1)		
Antibiyotikler ¹				
Yok	32 (32)	68 (68)	7,169	0,007
Var	11 (13,8)	69 (86,3)		
Kortikosteroidler ³				
Yok	42 (25)	126 (75)	---	0,299
Var	1 (8,3)	11 (91,7)		
DOAK ¹				
Yok	37 (26,2)	104 (73,8)	1,428	0,232
Var	6 (15,4)	33 (84,6)		
PPI ¹				
Yok	14 (30,4)	32 (69,6)	1,013	0,314
Var	29 (21,6)	105 (78,4)		

¹Yates düzeltmesi, ²Fisher-Freeman-Halton testi, ³Fisher's Exact testi, DOAK: Yeni nesil antikoagülanlar, PPI: Proton pompa inhibitörleri

4.7. Polifarmasi

Çalışmaya dahil edilen hastaların KY tedavisi için kullandığı ilaçlarla birlikte diğer ilaçları da kaydedilmiştir. Bu kapsamda hastaların % 49,4' ünde polifarmasi ve %39,4' ünde aşırı polifarmasi tespit edilmiştir. Hastalarda ilaç ilişkili sorun varlığı ile polifarmasi karşılaştırması yapıldığında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,001). Polifarmasi grubunda yer alan hastaların %69,7' sinde ve

aşırı polifarmasi grubunda yer alan hastaların %91,5' inde ilaç ilişkili sorun tespit edilmiştir (Tablo 23).

Tablo 23. Polifarmasi ile ilaç ilişkili sorun varlığının karşılaştırılması

Kullanılan ilaç sayısına göre gruplar ¹	n (%)	İlaç İlişkili Sorun		Test istatistiği	p
		Yok n (%)	Var n (%)		
<5 (Polifarmasi yok)	20 (11,1)	10 (50)	10 (50)	19,504	<0,001
5-9 (Polifarmasi)	89 (49,4)	27 (30,3)	62 (69,7)		
≥10 (Aşırı polifarmasi)	71 (39,4)	6 (8,5)	65 (91,5)		

¹Fisher-Freeman-Halton testi, n: Hasta sayısı

4.8. İlaç Dozlarının ESC Kılavuzu ile Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastaların KY için kullandığı farmakolojik ajanların dozları ESC 2021 kılavuzu ile karşılaştırılmıştır. Kılavuzda sadece başlangıç dozu ve hedef dozlar yer almaktadır. Çalışmamızda ise karşılaştırma yapılabilmesi için başlangıç dozunun altında, başlangıç dozunda, başlangıç-hedef doz arasında, hedef dozda ve hedef dozun üzerinde olmak üzere beş farklı doz grubu oluşturulmuştur. Başlangıç dozunun altında ve hedef dozun üzerinde olan gruplar, “kılavuza uygun olmayan doz grupları” olarak değerlendirilmiştir (Tablo 24).

Tablo 24. İlaç dozlarının ESC 2021 kılavuzuna göre dağılımları

KY' de kullanılan İlaçlar	Başlangıç dozun altında	Başlangıç dozda	Başlangıç-hedef doz arasında	Hedef dozda	Hedef dozun üzerinde
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
BB	1 (0,6)	31 (20)	110 (71)	13 (8,4)	0 (0)
ACEi	32 (47,8)	23 (34,3)	4 (6)	8 (11,9)	0 (0)
ARB	0 (0)	3 (23,1)	8 (61,5)	2 (15,4)	0 (0)
MRA	4 (2,9)	80 (57,6)	0 (0)	37 (26,6)	18 (12,9)
ARNİ	15 (46,9)	9 (28,1)	2 (6,3)	6 (18,8)	0 (0)
SGLT2i	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	101 (92,7)	7 (6,4)
İvabradin	13 (50)	12 (46,2)	0 (0)	1 (3,8)	0 (0)

BB: Beta Blokerler, ACEi: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri, ARNİ: Anjiyotensin Reseptör-Neprilisin İnhibitörü, SGLT2i: Sodyum Glukoz Ko-transport 2 İnhibitörleri

Çalışmamıza dahil olan hastalarda kullanılan ARB dozları %100 oranında, BB dozları %99,4 oranında, SGLT2 inhibitörleri dozları %92,7 oranında, ACEi dozları ise %52,2 oranında uyumlu bulunmuştur. MRA kullanan hastaların %15,8' inin, ivabradin kullanan hastaların ise %50'sinin kılavuza uygun olmayan dozlarda ilaç kullandığı tespit edilmiştir. Kılavuzda başlangıç ve hedef doz belirtilmediğinden propranolol ve sotalol kullanan hastalar için karşılaştırma yapılamamıştır. Kılavuza uygunluk için ilaç ilişkili sorun karşılaştırması yapılamamış olsa da uygun olmayan dozlarda kullanımdan kaynaklanan sınırlı sayıda ilaç ilişkili sorun tespit edilmiştir.

4.9. İlaç Etkileşimleri

Çalışmamıza dahil edilen 180 hastanın hastanede bulundukları süre zarfında kullanmış olduğu ilaçlar gözden geçirilmiş, Lexicomp® ve Micromedex® veri tabanı kullanılarak saptanan ilaç-ilaç etkileşimleri değerlendirilmiştir. İlaç ilişkili sorun varlığına göre etkileşim sayısı ve etkileşim düzeylerinin istatistiksel analizi yapılmıştır (Tablo 25, 26).

İlaç ilişkili sorun varlığı ve yokluğuna göre her iki veri tabanındaki ilaç etkileşim düzeylerinin istatistiksel analizi yapılmıştır. İlaç ilişkili sorun olan hastalar için Lexicomp® veri tabanındaki beş etkileşim düzeyinde ilaç ilişkili sorun olan hastalar için anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,013). Aynı şekilde Micromedex® veri tabanında yer alan dört etkileşim düzeyinde de ilaç ilişkili sorun varlığında anlamlı farklılık olduğu gösterilmiştir (p=0,035) (Tablo 25).

Tablo 25. Lexicomp® ve Micromedex®' le saptanan ilaç etkileşim düzeylerinin ilaç ilişkili sorun varlığına göre karşılaştırılması

	İlaç İlişkili Sorun		Toplam n(%)	Test ist.	p
	Yok n(%)	Var n(%)			
Lexicomp ^{1,2}					
A	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (1,7)	16,224	0,013
B	23 (19)	98 (81)	121 (69,1)		
C	38 (21,7)	137 (78,3)	175 (100)		
D	9 (11,8)	67 (88,2)	76 (43,4)		
X	0	12 (100)	12 (6,9)		
Micromedex ^{1,2}					
Kontrendike	1 (14,3)	6 (85,7)	7 (4)	12,014	0,035
Majör	31 (19,1)	131 (80,9)	162 (92,6)		
Orta	31 (20,5)	120 (79,5)	151 (86,3)		
Minör	2 (11,1)	16 (88,9)	18 (10,3)		

¹Ki-kare testi, ²Çoklu yanıt

İlaç ilişkili sorun varlığına göre Lexicomp® veri tabanı ile saptanan her bir hastanın toplam ilaç-ilaç etkileşimi sayılarının ortancaları anlamlı bir farklılık göstermektedir ($p<0,001$). İlaç ilişkili sorun olan hastalarda etkileşim sayılarının ortalama değeri 11 iken sorun olmayanlarda 8 olarak tespit edilmiştir. Aynı şekilde Micromedex® veri tabanı ile saptanan her bir hastanın toplam ilaç etkileşim sayıları ve ortancaları da anlamlı bir farklılık göstermektedir ($p<0,001$). İlaç ilişkili sorun olan hastalarda etkileşim sayılarının ortalama değeri 6 iken sorun olmayanlarda ortalama değeri 3 olarak belirlenmiştir (Tablo 26).

Tablo 26. Veri tabanlarındaki etkileşim sayıları ile ilaç ilişkili sorun varlığı karşılaştırması

	İlaç İlişkili Sorun				Test istatistiği	p
	Yok		Var			
	Ort±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ort±SS	Ortanca (min. - maks.)		
Lexicomp®¹	7,40±4,86	8,00 (0,00 - 22,00)	11,71±6,02	11,00 (1,00 - 33,00)	1751,500	<0,001
Micromedex®¹	3,86±3,17	3,00 (0,00 - 14,00)	6,30±3,71	6,00 (0,00 - 16,00)	1794,000	<0,001

¹Mann-Whitney U testi

4.10. Tüm Risk Faktörlerinin İncelenmesi

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların ilaç ilişkili sorunlar üzerine etki edebilecek bağımsız değişkenlerden yaş, cinsiyet, takip süresi, başvuru sayısı, KY tanı süresi, etiyoloji, eğitim, mali durum, KY tedavisi için ilaç kullanımları, komorbiditeler, ek ilaçların kullanımı, polifarmasi, hiperkalemi, hiponatremi ve anemi varlığı değişkenlerinin tamamı tek değişkenli lojistik regresyon analizi modeline göre bir arada istatistiksel olarak analiz edilmiştir (Tablo 27).

Çalışmamızda artan yaşın ilaç ilişkili sorunları 1,024 kat artırdığı ($p=0,034$), takip süresinin uzamasının ilaç ilişkili sorun riskini 1,134 kat artırdığı ($p<0,001$), başvuru sayısı incelendiğinde ise iki kez başvuran hastaların başvuru sayısı bir olan hastalara göre ilaç ilişkili sorun riski 2,56 kat daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0,031$).

Komorbid hastalığı olanların olmayanlara göre ilaç ilişkili sorun riskinin 8 kat daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). İlaç ilişkili sorun riskinin aynı zamanda DM' si olan hastalarda olmayanlara göre 2,594 kat fazla ($p=0,027$), AF' si olan hastalarda olmayanlara göre 2,335 kat fazla ($p=0,029$), KAH olan hastalarda olmayanlara göre 2,274 kat fazla ($p=0,028$), diğer hastalığı olanlarda ise hastalığı olmayanlara göre 2,837 kat daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0,021$) (Tablo 26). Hastaların kullandığı ilaç sayıları değerlendirildiğinde aşırı polifarmasi görülen hastaların ilaç ilişkili sorun risklerinin, polifarmasi görülmeyen hastalara göre 10,833 kat daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Antibiyotik kullanan hastalarda ilaç ilişkili sorun riskinin kullanmayanlara göre 2,957 kat daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0,005$) (Tablo 27).

Laboratuvar bulguları ilaç ilişkili sorun varlığına göre istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hiponatremi görülen hastaların ilaç ilişkili sorun risklerinin olmaya hastalara göre 3,901 kat daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Aynı hasta grubunda anemi olan hastalarda ilaç ilişkili sorun riskinin olmayanlara göre 2,783 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p=0,005$) (Tablo 27).

Çalışmamıza dahil edilen tüm hasta grubunda gerçekleştirilen tek değişkenli lojistik regresyon analizlerinde cinsiyet, KY tanı süresi, etiyoloji, eğitim, mali durum, bazı komorbiditelerin varlığı, antibiyotik dışındaki diğer ilaçların kullanımı ve hiperkalemi varlığı değişkenlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 27).

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarda ele alınan bağımsız değişkenlerin ilaç ilişkili sorun üzerine etkisini incelemek üzere çok değişkenli lojistik regresyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan analiz sonuçlarına göre takip süresi artıkça ilaç ilişkili sorun riski 1,172 kat ($p=0,001$), kronik hastalığı olan hastalarda ilaç ilişkili sorun riski olmayanlara göre 25,847 kat ($p=0,013$) artmaktadır. Hiponatremili hastalarda ilaç ilişkili sorun riskinin hiponatremili olmayan hastalara göre 5,289 kat

daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0,015$). Diğer bağımsız risk faktörlerinin ise ilaç ilişkili sorun üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 28).



Tablo 27. Tüm hastalarda ilaç ilişkili sorunları etkileyen tüm risk faktörlerinin tek değişkenli olarak incelenmesi

İncelenen faktörler	Tek değişkenli analiz	
	OR (%95 CI)	p
İzlem Süresi (gün)	1,134 (1,07 - 1,202)	<0,001
Cinsiyet (Referans: Erkek)	0,82 (0,378 - 1,776)	0,614
Yaş	1,024 (1,002 - 1,046)	0,034
Başvuru sayısı (Referans: 1) 2	2,56 (1,088 - 6,021)	0,031
3 ve üzeri	1,991 (0,535 - 7,408)	0,304
KY tanı süresi (yıl)	1,061 (0,983 - 1,146)	0,128
Etiyoloji (Referans: İskemik)	0,62 (0,281 - 1,368)	0,236
Eğitim (Referans: Yok) İlkokul ortaokul	0,646 (0,253 - 1,651)	0,361
Lise	0,712 (0,285 - 1,775)	0,466
Üniversite	0,893 (0,307 - 2,596)	0,835
Mali durum (Referans: hasta ilaç tedavisini karşılayabilir)	0,815 (0,298 - 2,234)	0,692
Kronik hastalık(Referans: Yok)	8 (2,56 - 24,996)	<0,001
HT (Referans: Yok)	1,893 (0,88 - 4,071)	0,103
AF (Referans: Yok)	2,335 (1,088 - 5,01)	0,029
KAH (Referans: Yok)	2,274 (1,094 - 4,728)	0,028
DM (Referans: Yok)	2,594 (1,117 - 6,025)	0,027
Hipotiroidi (Referans: Yok)	2,551 (0,724 - 8,981)	0,145
Göğüs (Referans: Yok)	1,57 (0,503 - 4,896)	0,437
Nörolojik (Referans: Yok)	4,78 (0,61 - 37,462)	0,136
KBY (Referans: Yok)	2,017 (0,564 - 7,208)	0,280
Psikiyatrik (Referans: Yok)	1,132 (0,506 - 2,533)	0,762
Diğer hast. (Referans: Yok)	2,837 (1,173 - 6,861)	0,021
Digoksin varlığı (Referans: Yok)	2,543 (0,995 - 6,496)	0,051
Digoksin serum düzeyi takibi (Referans: Yok)	0,300 (0,032 - 2,813)	0,292
Digoksin serum düzeyi (Referans: 0) 1.2'nin altı	0,471 (0,068 - 3,261)	0,445
1.2 ve üzeri	1,294 (0,104 - 16,043)	0,841
İnotrop (Referans: Yok)	1,974 (0,809 - 4,816)	0,135
Varfarin	1,162 (0,966 - 1,398)	0,112
Statinler (Referans: Yok) Atorvastatin	1,139 (0,518 - 2,504)	0,746
Rosuvastatin	1,319 (0,265 - 6,554)	0,735
Antidiyabetikler (Referans: Yok)	1,741 (0,742 - 4,086)	0,203
Psikiyatrik ilaçlar (Referans: Yok)	2,082 (0,948 - 4,572)	0,068
Antibiyotikler (Referans: Yok)	2,952 (1,377 - 6,328)	0,005
Kortikosteroidler (Referans: Yok)	3,667 (0,46 - 29,253)	0,220
DOAK (Referans: Yok)	1,957 (0,759 - 5,046)	0,165
PPI (Referans: Yok)	1,584 (0,748 - 3,356)	0,230
İlaç sayısı (Referans: Polifarmasi yok)		
Polifarmasi	2,296 (0,857 - 6,156)	0,099
Aşırı polifarmasi	10,833 (3,226 - 36,382)	<0,001
Hiperkalemi (Referans: Yok)	1,712 (0,833 - 3,522)	0,144
Hiponatremi (Referans: Yok)	3,901 (1,89 - 8,055)	<0,001
Anemi (Referans: Yok)	2,783 (1,363 - 5,684)	0,005

OR (%95 CI): Odds oranı (%95 güven aralığı)

Tablo 28. Tüm hastalarda ilaç ilişkili sorunları etkileyen tüm risk faktörlerinin çok değişkenli olarak incelenmesi

İncelenen faktörler	Çok değişkenli analiz	
	OR (%95 CI)	p
Takip Süresi (gün)	1,172 (1,07 - 1,284)	0,001
Cinsiyet (Referans: Erkek)	0,584 (0,153 - 2,23)	0,431
Yaş	1,034 (0,989 - 1,08)	0,143
Başvuru sayısı (Referans: 1) 2	3,778 (0,971 - 14,704)	0,055
3 ve üzeri	1,084 (0,144 - 8,184)	0,937
Kaç Yıldır KY	1,033 (0,922 - 1,159)	0,574
Etiyoloji (Referans: İskemik)	1,035 (0,306 - 3,5)	0,956
Eğitim (Referans: Yok) İlkokul ortaokul	0,515 (0,118 - 2,245)	0,377
Lise	0,443 (0,086 - 2,283)	0,33
Üniversite	1,968 (0,262 - 14,81)	0,511
Mali durum (Referans: hasta ilaç tedavisini karşılayabilir)	0,371 (0,069 - 1,98)	0,246
Kronik hastalık (Referans: Yok)	25,847 (1,968 - 339,443)	0,013
HT (Referans: Yok)	---	---
AF (Referans: Yok)	---	---
KAH (Referans: Yok)	---	---
DM (Referans: Yok)	---	---
Hipotiroidi (Referans: Yok)	---	---
Göğüs (Referans: Yok)	---	---
Nörolojik (Referans: Yok)	---	---
KBY (Referans: Yok)	---	---
Psikiyatrik (Referans: Yok)	---	---
Diğer hast.(Referans: Yok)	---	---
Digoksin varlığı (Referans: Yok)	2,239 (0,545 - 9,194)	0,263
Digoksin düzey bakılmış mı (Referans: Bakılmamış)	---	---
Digoksin serum düzeyi (Referans: 0) 1.2' nin altı	---	---
1.2 ve üzeri	---	---
İnotrop (Referans: Yok)	0,446 (0,097 - 2,049)	0,299
Varfarin-D	1,017 (0,764 - 1,354)	0,908
Statin (Referans: Yok) Atorvastatin	1,319 (0,299 - 5,816)	0,715
Rosuvastatin	1,022 (0,082 - 12,714)	0,987
Antidiyabetik (Referans: Yok)	1,827 (0,48 - 6,947)	0,377
Psikiyatrik ilaç (Referans: Yok)	1,68 (0,436 - 6,469)	0,451
Antibiyotikler (Referans: Yok)	0,881 (0,264 - 2,943)	0,837
Kortikosteroid (Referans: Yok)	2,845 (0,182 - 44,437)	0,456
DOAK (Referans: Yok)	1,017 (0,268 - 3,86)	0,98
PPİ (Referans: Yok)	0,323 (0,089 - 1,181)	0,087
İlaç sayısı (Referans: Polifarmasi yok) Polifarmasi	1,751 (0,364 - 8,427)	0,485
Aşırı polifarmasi	4,628 (0,656 - 32,628)	0,124
Hiperkalemi (Referans: Yok)	0,457 (0,142 - 1,473)	0,19
Hiponatremi (Referans: Yok)	5,289 (1,387 - 20,173)	0,015
Anemi (Referans: Yok)	0,689 (0,199 - 2,383)	0,556

OR (%95 CI): Odss oranı (%95 güven aralığı)

5. TARTIŞMA

Kalp yetersizliği önemli morbidite ve mortalite nedeni olan kritik bir halk sağlığı sorunudur. Giderek artan sıklığı ve yaygınlığı nedeniyle tüm dünyada önde gelen sağlık problemlerinin de başında yer almaktadır. Bu bakımdan KY' nin etkili bir şekilde tedavisini hedefleyen protokollerin geliştirilmesi, uzun süreli ve düzenli bir şekilde çok sayıda ilacın kullanımına gereksinimi artırmıştır (1,5,11). Bu şekilde uzun süreli ve çoklu ilaç kullanımı ilaç ilişkili sorunları da beraberinde getirmektedir. İlaç ilişkili sorunların belirlenmesi ve karakterizasyonu, hastaların yaşam kalitesini artırabilmek, morbidite ve mortaliteyi, sağlık harcamalarını, azaltabilmek ve ilaç tedavisinin optimize edilebilmesi açısından oldukça önemlidir (11,12).

İlaç ilişkili sorunların sınıflandırılması, bu sorunların anlaşılabilir olması ve buna yönelik olarak yapılacak müdahalelerden kaynaklanan olumsuz durumların önlenmesi adına gereklidir. Literatürde sınıflandırmaya yönelik birçok yöntem mevcuttur. Bunlardan en önemlisi ise PCNE sınıflandırmasıdır. PCNE ilaç ilişkili sorun çeşitleri, ilaç uzlaşısı da dahil olmak üzere tüm nedenler, yapılan müdahaleler ve kabul edilip edilmeme durumu gibi tüm hususları ayrıntılı olarak içermektedir (144,162,164,165).

Çalışmamız üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde 02.02.2023-30.10.2023 tarihleri arasında takip edilen evre C ve evre D KY tanısıyla ilaç tedavisi alan hasta popülasyonunda prospektif ve gözlemsel olarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada ilaç ilişkili sorun ve nedenlerin ayrıntılı olarak tespitinin yapılmasının amaçlanması, klinikte kullanıma uygun ve pratik olması gibi nedenlerle PCNE V.9 sınıflandırması kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, ilaç ilişkili sorunların olması ve olmaması durumuna göre iki gruba ayrılmıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda hastaya, hastalığa, tedaviye bağlı faktörler; ilaç ilişkili sorun varlığı açısından istatistiksel olarak araştırılmıştır. Takip süreci içerisinde hastalarla yüz yüze görüşme imkânı sağlanabilmiştir. Bu bakımdan ilaç ilişkili sorun ve nedenlerin her bir parametresi ayrı olarak incelenebilmiştir.

5.1. İlaç İlişkili Sorunlar

Literatürde kardiyovasküler hastalıklarda ilaç ilişkili sorunların değerlendirildiği çok fazla çalışma olmakla beraber KY tanısına sahip hastalarda ilaç ilişkili sorunların ayrıca sınıflandırılıp değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır (12,147,178–181). Çalışmamıza dahil edilen 180 hastanın ilaç kullanımı değerlendirildiğinde toplam 336 ilaç ilişkili sorun belirlenmiştir. Hastaların 137 (%76,1)'sinde en az bir ilaç ilişkili sorun olduğu tespit edilmiştir. Tsige ve ark. (2021)'nin 344 KY hastasını dahil ettikleri kesitsel çalışmalarında ilaç ilişkili sorun görülme oranını %80,8

olarak bildirmiştir (147). Sefera ve ark. Etiyopya’da hastanede yatan 237 KY hastasını dahil ettikleri prospektif girişimsel bir çalışmada hastaların %66,2’sinde ilaç ilişkili sorun görüldüğü belirtilmiştir (180). KY tedavisine benzer tedavi protokolü uygulanan KVH ile ilgili diğer çalışmalar da ilaç ilişkili sorun bakımından değerlendirildiğinde Al-Baghdadi ve ark.’nın 133 KVH hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada hastaların %60,9’unda ilaç ilişkili sorun saptanmıştır (178). Gona ve ark. (2021)’nın akut koroner sendromu olan 432 yatan hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %55’inde ilaç ilişkili sorun olduğu belirtilmiştir (179). Bu sonuçlara bakıldığında KY hastalarındaki kadar olmasa da diğer kardiyovasküler hastalıkların varlığında da ilaç ilişkili sorun görülme oranları %50’nin üzerinde bulunmuştur.

Çalışmamızda ilaç ilişkili sorun çeşitlerinde %47,6 ile “tedavi etkililiği (S1)” ilk sırayı alırken, ikinci sırada %39,2 ile “diğer sorunlar (S3)” ve bunu %12,2 oranı ile “tedavi güvenliliği (S2)” başlıklarında yer alan sorunlar takip etmiştir. Benzer olarak Sefera ve ark. (2022) PCNE V.9 sınıflandırılması ile 237 KY hastası ile yapılan çalışmada ilk sırada %55,48 ile “tedavi etkililiği (S1)”, ikinci sırada %22,97 ile “diğer sorunlar (S3)” ve üçüncü sırada %21,55 ile “tedavi güvenliliği (S2)” alt başlıklarını saptamıştır (180).

Ghaffar ve ark. (2022)’nin yaptığı bir çalışmada pulmoner HT ve kalp kapağı hastalıkları olan yatan hastalarda PCNE V9.02 sınıflandırılmasına göre ilaç ilişkili sorun görülme oranları sırasıyla %59,1 ile tedavi etkililiği (S1), %33,9 ile tedavi güvenliliği (S2) ve %7 ile diğer (S3) olarak belirlenmiştir (182). Çalışmamız, ilaç ilişkili sorunlardan “tedavi etkililiği” nin ilk sırada yer almasıyla birçok çalışma ile benzerlik gösterirken “diğer” ve “tedavi güvenliliği” başlıklarının oranlarında farklılıklar görülmüştür. Buna göre ilaç ilişkili sorunlar için benzer sınıflandırma yöntemleri kullanılmış olsa da farklı ülkelerde uygulanan farklı tedavi rejimlerinin olması ve klinik deneyimlerin benzer olmaması gibi nedenlerle böyle bir sonucun ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda ilaç ilişkili sorun çeşitlerinden “tedavi etkililiği” başlığı altında görülen sorunlardan ilk sırayı %58,3 ile “tedavi edilmemiş belirtiler veya endikasyon mevcut (S1.3)”, ikinci sırayı %53,2 ile “tedavi etkisi istenilen düzeyde değil (S1.2)” maddeleri almıştır, %3,6 ile “ilaç tedavisi etkili olamamış (S1.1)” maddesinin en küçük oranda olduğu bulunmuştur. Çin’de bir halk sağlığı merkezinde Tian ve ark. (tarih)’nin iskemik hastalığı olan 130 hastada gerçekleştirdiği çalışmada, PCNE V.8 sınıflandırılması ile ilaç ilişkili sorunlardan “tedavi etkililiği” nin alt başlıklarından ilk sırada %57,9 ile “tedavi etkisi istenilen düzeyde değil” başlığı yer almakta, ardından %13,4 ile “tedavi edilmemiş endikasyon” ve %3,7 ile “tedavi etkili olamamış” alt başlıkları sırayı takip etmiştir (183).

Tsige ve ark. (2021)’nin KY hastalarında yaptığı çalışmada ise “tedavi edilmemiş belirtiler ve endikasyon mevcut” alt başlığının görülme sıklığı ise %30,5 olarak bulunmuştur (147). Literatür

incelendiğinde PCNE sınıflandırılmasının farklı versiyonlarının kullanımının, ülkelerin ilaç ilişkili sorun çeşitlerinin farklılığının ve alt başlıkları değerlendirme şekillerindeki farklılıkların çalışmamızda elde ettiğimizden farklı sonuçlar elde edilmesine yol açmış olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda ilaç ilişkili sorun çeşitlerinden “tedavi güvenliliği” ise tek bir alt başlığı olan “mevcut advers ilaç olayı (S2.1)” görülme sıklığı %12,2 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda diüretik kullanımına bağlı hiperkalemi; diüretiklerin ve bazı psikiyatrik ilaçların kullanımına bağlı hiponatremi; antibiyotik kullanımına bağlı trombositopeni bu başlık altında değerlendirilen önemli problemlerin başında yer almaktadır. Hsu ve ark. (2016) yaptıkları çalışmada 141 KY hastasında PCNE sınıflandırması kullanarak ilaç ilişkili sorunları incelediklerinde “mevcut advers ilaç olayı” görülme sıklığı %13,3 olarak tespit edilmiştir (12). Çalışmamızda bahsedilen “tedavi güvenliği” alt başlığında yer alan “mevcut advers ilaç olayı” görülme sıklığının hem KY tedavisinde hem de eşlik eden hastalıklar için verilen ilaçlardan kaynaklı olduğu görülmüştür. KY tedavisinde yer alan ilaçların advers etkilerinin klinik pratikte karşılaşıma ihtimali yüksek olduğundan sağlık profesyonellerinin klinik deneyimi ile aşılabilmektedir. Ancak diğer hastalıklar için kullanılan ilaçlardan kaynaklı yan etkiler ile daha fazla problem görülmektedir. Bu bakımdan klinik eczacının ekip içerisinde olması ile tüm ilaçları kapsayacak bir izlem sağlanarak bu problemlerin önüne geçilebilmesi mümkün olabilmektedir.

Çalışmamızda “diğer” başlığı altında görülen ilaç ilişkili sorun alt başlıklarından olan “gereksiz ilaç tedavisi (S3.2)” görülme sıklığı %33,1 olarak tespit edilmiştir. Semcharoen ve ark.(2019)’nın yaptığı çalışmada 859 yatan hastada Hepler-Strand sınıflandırılması kullanarak ilaç ilişkili sorunları incelediklerinde gereksiz ilaç kullanım oranı %6.2 olarak tespit edilmiştir. (148). PCNE sınıflandırılması kullanılarak yapılan diğer çalışmalarda ise bu alt başlık %3 ve %30 gibi farklı oranlarda olduğu görülmektedir (11,180). Sağlık profesyonellerinin ilaç tedavisine yaklaşımlarının farklı olması, ilaç ilişkili sorun sınıflandırmalarındaki alt başlığı çeşitlerinde değişiklik olması ve kullanılan sınıflandırmadaki sorun başlıkları dışında kalan ilaç ilişkili sorunların bu kategoride yer alması gibi durumlar sonuçlar arasında çeşitliliğin olduğu düşünülmüştür.

5.2. İlaç İlişkili Sorunların Nedenleri

Çalışmamızda ilaç ilişkili sorun nedenlerine bakıldığında en sık görülen “ilaç seçimi” başlığı altındaki sorunlar olduğunu tespit edilmiştir. İlaç seçimi alt başlıkları incelendiğinde “kılavuzlara/formülere uygun olmayan ilaç (N1.1)” görülme sıklığı %5 ve “uygun olmayan ilaç (diğer yönden kontrendike) (N1.2)” görülme sıklığı %8,6 olarak bulunmuştur. Birçok çalışmada bu alt başlıkların görülme sıklığı %3-15 arasında olup bu oran çalışmamızdaki bulgularla benzerlik göstermektedir (12,147,180). KY hastalarının kesin tedavi olarak yer alan kalp nakli ve kalp cihazı hem meşakkatli hem yüksek

maliyetlidir. Bu bakımdan bu hasta gruplarında ilk sıra tedavi olarak yer alan, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya yarayan, hastalığı kontrol altına almaya yardımcı olan ilk sıra tedavi olan farmakoterapi oldukça önemlidir. İlaç tedavisinde genel olarak kılavuzlardan yararlanılarak hastanın tolere edebileceği en yüksek dozlar yer almaktadır. Bu nedenle gerek literatürlerde gerek çalışmamızda bu alt başlıkların oranları benzer bulunmakla beraber beklenen bir durumdur.

Çalışmamızda ilaç seçimi başlığında yer alan nedenlerden “ilaçların diğer ilaçlarla veya bitkisel vb. gıda takviyeleri ile uygun olmayan kombinasyonu (N1.4)” alt başlığının görülme sıklığı %7,2 olarak tespit edilmiştir. Bu alt başlıkta yer alan ilaç ilişkili sorunların nedenleri incelendiğinde ilk sırada “QTc uzatan ilaçların birlikte kullanımı”, en az neden ise “ilaç tedavisi etkinliğini azaltacak bitkisel ürün kullanımı” yer almaktadır. Literatür incelemeleri sonucu çalışmamızdaki oranın daha fazla olması yönünden farklılık gözlenmiştir (182,183). Hasta popülasyonun farklılık göstermesi, hasta ve hasta yakınlarının bitkisel ürünleri daha güvenilir bulduklarından kullanmaya hevesli olmaları ve bitkisel ürünler ile ilgili yanlış bilgi veya bilgi eksikliği olması gibi nedenlerden dolayı çalışmamızdaki oranların literatüre göre daha fazla olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ilaç seçimi başlığında yer alan “terapötik grup veya etkin maddenin uygun olmayan tekrarı (N1.5)” alt başlığının görülme sıklığı %4,3 olarak tespit edilmiştir. Özellikle kalsiyum kanal blokerleri ve nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların duplikasyonu bu alt başlıktaki en önemli sorunlardır. Çalışmamızda bu alt başlığın görülme sıklığı diğer araştırmalarda saptanan %1,2 ve %3,68 gibi rakamlara benzer oranlarda bulunmuştur (180,183). Çalışmamızda bahsedilen alt başlığa ait sorunlar ilaç öyküsüne ilişkin bilgilerin hasta ve/veya yakınları tarafından bazı durumlarda sağlık ekibine doğru aktarılamamasından ve buna bağlı olarak ilaç uzlaşısının eksik olarak gerçekleştirilmesinden kaynaklı olabileceği görülmüştür. Klinik eczacılık hizmetleri arasında yer alan ilaç uzlaşısı ilaç ilişkili sorunların önüne geçilebilmesi açısından gereklidir. Bu bakımdan klinik eczacıların multidisipliner bir ekip içerisinde yer alması gerek ilaç uzlaşısının tam yapılması gerek ilaçtan kaynaklı problemlerin engellenmesi açısından oldukça önemlidir.

Çalışmamızda “mevcut bir endikasyon için ilaç tedavisi verilmemekte (N1.6)” alt başlığının görülme sıklığı %57,6 olarak saptanmıştır. Semcharoen ve ark. (2019)’nın yaptığı çalışmada bahsedilen alt başlığın görülme sıklığı %22,6 ve Tian ve ark. (2023)’nin yaptığı çalışmada %11,3 olarak belirtilmiştir (148,183). Abunahlah ve ark.’nın Türkiye’de bir eğitim hastanesinde yatan 100 hasta üzerinde PCNE V7.0 sınıflandırması kullanarak ilaç ilişkili sorunları tespit ettikleri çalışmada ise bahsedilen alt başlığın görülme sıklığı %5,52 olarak saptanmıştır (184). Literatürdeki araştırmalar incelendiğinde çalışmamızda yer alan bu alt başlık görülme sıklığının yüksek olmasıyla farklılık göstermektedir. Farklılık nedenlerine bakıldığında ilk sıralarda ilaç uzlaşısındaki eksiklikler, yatış süresinin uzaması ve eşlik eden hastalıkların ilaç tedavisi takibinde zorluklar olduğu gözlemlenmiştir.

İlaç seçiminin nedenine ilişkin son alt başlık “endikasyon için çok fazla sayıda ilaç reçete edilmiş (N1.7)” şeklindedir ve çalışmamızda sadece dört (%2,9) hastada saptanmıştır. Bu duruma yol açan nedenlerin antidiyabetik ve antikoagülan ilaçların kullanımı olduğu belirlenmiştir. Baghdadi ve ark. (2017)’nin yaptığı prospektif gözlemsel bir çalışmada PCNE V6.2 sınıflandırılması kullanılarak ilaç ilişkili sorunlar incelendiğinde bu alt başlığın görülme sıklığı %0,8 olarak bulunmuştur (178). Çalışmamızda bahsedilen alt başlığın görülme sıklığının literatüre benzer bulunması çalışmamızın yapıldığı merkezde ilaç ile endikasyon arasındaki uyuma dikkat edildiğini göstermektedir.

Çalışmamızda yer alan “uygun olmayan dozaj şekli (N2.1)” başlığının görülme sıklığı %0,7 olarak bulunmuştur. Literatür incelemesi sonucu bu alt başlıkta yer alan sorun nedenlerinin oranı yaklaşık %0,4 olarak bulunmuş olup çalışmamızla benzer olduğu görülmektedir (178,183). Çalışmamızda ilaç alımında problem yaşama potansiyeli yüksek olan çocuk hastaların yer almaması ve geriatric hastaların az olması, genel olarak sağlık profesyonelleri ile hasta yakınları tarafından hastanın alması gereken dozaj şekline dikkat edilmesi gibi nedenlerden dolayı bu alt başlığın görülme sıklığının düşük olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda ilaç seçimi başlığından sonra en sık görülen ilaç ilişkili sorun nedeninin “doz seçimi” başlığında yer aldığı görülmüştür. Doz seçimi nedenine ilişkin alt başlıkları incelendiğinde “ilaç dozu çok düşük (N3.1)” alt başlığının görülme sıklığı %22,3 ve “ilaç dozu çok yüksek (N3.2)” alt başlığı görülme sıklığı ise %41 olarak saptanmıştır. Literatür incelendiğinde bu alt başlıkların görülme oranları %10 ile %20 arasında değişmekle birlikte çalışmamızdaki oranlar daha yüksek görülmüştür (12,180,183). Çalışmamızda bu oranların yüksek olmasının, hastaların yatış sürelerinin uzamasıyla klinik durumlarının değişmesi ve buna bağlı olarak ilaç tedavisinin karmaşılaşması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda doz seçimi nedenine ilişkin “doz rejimi yeterli sıklıkta değil (N3.3)” alt başlığının görülme oranı %4,3 ve “doz rejimi çok sık (N3.4)” alt başlığında ise %2,2 olarak saptanmıştır. Aynı şekilde “dozun zamanlaması ile ilgili talimatlar açık değil, yanlış veya eksik” alt başlığının görülme oranı ise %3,6 olarak saptanmıştır. Bu alt başlıkların görülme oranları literatürde %1,94 ile %5,17 arasında değişmekte ve çalışmamızdaki oranlar bu rakamlar ile benzerlik göstermektedir (179,185).

Çalışmamızda “tedavi süresi” başlığı altında geçen ilaç ilişkili sorun nedenleri incelendiğinde “tedavi süresi çok kısa (N4.1)” alt başlığının görülme oranı %0,7 iken “tedavi süresi çok uzun (N4.2)” alt başlığında bu oran %3,6 olarak saptanmıştır. Harrison ve ark. (2022)’nin hastanede yatan 134 KY hastasıyla yaptıkları çalışmada ilaç ilişkili sorunların incelenmesi için PCNE V.8 sınıflandırması kullanılmıştır. Alt başlıklar “tedavi süresi çok kısa veya çok uzun” olacak şekilde incelendiğinde görülme sıklığının %1,2 olduğu belirtilmiştir (11). Ghaffar ve ark. (2022)’nin gözlemsel prospektif

olarak yaptıkları çalışmada pulmoner HT ve kalp kapağı hastalıkları olan 61 yatan hastada PCNE V9.02 sınıflandırılması kullanarak ilaç ilişkili sorunların dağılımı incelendiğinde “tedavi süresi çok kısa” alt başlığının görülme oranı %2 iken “tedavi süresi çok uzun” alt başlığının oranı %4,2 olarak bulunmuştur (182). Çalışmamızda incelenen bu alt başlıkların görülme oranının literatüre benzer şekilde düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda yer alan ilaç ilişkili sorun nedenlerinden biri “dağıtım (sunum)” başlığı olarak geçmektedir. Bu nedene ilişkin alt başlıklara bakıldığında “reçetede yazılmış olan ilaç temin edilemiyor (N5.1)”, “gerekli bilgi verilmemiş (N5.2)” ve “yanlış ilaç, potens veya doz önerilmiş (N5.3)” nedenlerinin görülme oranları sırasıyla %8,6; %1,4; %2,2 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda “ilaç kullanım süreci” başlığı altında geçen ilaç ilişkili soruna özgü nedenler tüm alt başlıklarla incelendiğinde görülme oranı en az %0,7 iken en çok %4,3 olarak saptanmıştır. Bu alt başlıkların görülme oranları literatürde %0,6 ile %7,8 arasında değişmekte ve çalışmamızdaki oranlar bu rakamlar ile benzerlik göstermektedir (182,184).

Çalışmamızda yer alan ilaç ilişkili sorunlardan “hasta ile ilgili” başlığı altında ifade edilmiştir. Alt başlıklara bakıldığında görülme oranları en çok %10,1 olan “hastanın reçeteye yazılan ilacı kullanmaması (N7.1)” yer alırken en az olan ise %0,7 ile “hastanın ilacı kullanma becerisine sahip olmaması (N7.9)” olarak saptanmıştır. Ghaffar ve ark. (2022)’nın yaptığı çalışmada PCNE V9.02 sınıflandırılması kullanarak ilaç ilişkili sorunların dağılımı incelendiğinde “hasta ile ilgili” olan ilaç ilişkili sorun nedenlerinin alt başlıklarına bakıldığında bunların görülme oranları %0,2-5 arasında değişim göstermektedir (182). Sefera ve ark. (2022) PCNE V.9 sınıflandırılması kullanılarak 237 KY hastası ile yapılan çalışmada hasta ile ilgili olan tüm nedenlerin görülme oranı %19,27 olarak bulunmuştur (180). Çalışmalarda görülen farklılıkların nedeninin hasta popülasyonun değişkenlik göstermesi, sağlık okuryazarlığı ve hastaların eğitim düzeylerinde farklılık olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızdaki hastaların eğitim düzeylerinin düşük olması (okuryazar olmayanlar %30,6) bu oranların kısmen yüksek olmasına yol açmış olabilir.

Çalışmamızda yer alan ilaç ilişkili sorunlardan “hasta nakli ile ilgili” olup “ilaç uzlaşısının yapılmamış (N8.1)” alt başlığının görülme oranı %16,5 olarak saptanmıştır. PCNE sınıflandırması son versiyonuna 2019 yılında bu başlık eklendiğinden yeni alt başlık ile ilgili çalışmalar henüz sınırlı sayıdadır. İlaç uzlaşısı sürecinde multidisipliner sağlık ekibinin içinde eczacının olması hasta güvenliği açısından çok önemlidir. Doğru ilaç kullanımı için hasta ilaç öyküsü mümkün olan en iyi şekilde alınmalıdır. Bu sayede hastanın evinde bulunan ilaçlar değerlendirilebilecek ve gereksiz ilaç kullanımı azaltılarak akılcı ilaç kullanımı gerçek amacına ulaştırılmış olacaktır. İlaç mutabakatı programının başarısı hastanın en güncel ilaç geçmişinin hasta ve hasta dışı kaynaklardan edinilmesine ve tüm hastane çalışanlarının bu bilgiye ulaşabilmesine bağlıdır. Ayrıca eczacının ilaçlar konusundaki

bilgisi ve uygulama becerisi de bu anlamda önem kazanmaktadır (186). Özetle ilaç ilişkili sorunların önüne geçebilmek için eczacıların kapsamlı ilaç öyküsü almaları ve ilaç uzlaşısını etkin şekilde sağlamaları büyük öneme sahiptir (132).

Çalışmamızdaki son ilaç ilişkili sorun nedeni “diğer” başlık içerisinde yer alan “terapötik izlem yapılamaması (N9.1)” nedeninin görülme oranı incelendiğinde %12,2 olarak saptanmıştır. Kardiyoloji kliniğinde sadece digoksin serum konsantrasyonuna bakılabildiğinden bu alt başlıkta yer alan tek ilaç digoksin kaynaklı sorunları içermektedir. 2022 yılında yapılan bir çalışmada bu alt başlığın görülme oranının %13 olduğu belirtilmiştir (180). Tian ve ark. (2023)’nın yaptığı çalışmada ise bu oran %19,1 olarak bulunmuştur (183). Klinikte terapötik ilaç izlemi yapılan ilaç sayısının az olması ve hekimlerin bu konuda deneyimli olmaları nedeniyle çalışmamızda bu oranın literatüre göre daha az olduğu düşünülmektedir.

5.3. Demografik Özellikler

KY hastalarında ilaç ilişkili sorunların incelendiği çalışmalarda erkek hastaların oranının kadın hastalara göre yüksek olduğu görülmüştür (11,12,180). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %75’ini erkek, %25’ini kadın hastalar oluşturmaktadır. Çalışmamızın bulguları literatürdeki bulgularla paralel olarak erkeklerde KY’nin kadınlara kıyasla daha çok görüldüğünü düşündürmektedir.

Çalışmamızda erkeklerin %77’sinde kadınların ise %73,3’ünde ilaç ilişkili sorun saptanmıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda cinsiyetin ilaç ilişkili sorunlar açısından risk faktörü oluşturmadığı, kadın ve erkek hastalar arasındaki ilaç ilişkili sorun oranlarında anlamlı bir farklılık bulunmadığı saptanmıştır. Benzer şekilde Hollanda’da bir eğitim hastanesinde yapılan bir kesitsel gözlemsel çalışmada yatan hastalar arasında erkeklerin oranının daha fazla olduğu ancak cinsiyetin bir risk faktörü olarak değerlendirilmediği belirtilmiştir (187). Hipertansiyon ve DM hastalarında ilaç ilişkili sorunların incelendiği bir başka çalışmada aynı şekilde erkeklerin sayısının daha fazla olduğu ancak cinsiyetin bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir (142).

Hastaların %57’sinin kadın olduğu retrospektif gözlemsel bir çalışmada (2022) ise diğer kardiyovasküler hastalıklarda ilaç ilişkili sorunlar incelenmiş ve cinsiyetin herhangi bir risk faktörü oluşturmadığı belirtilmiştir (182). Literatür incelemesi yapıldığında cinsiyet dağılımının farklı olduğu ve KY dışında diğer hastalıklarla yapılan çalışmalarda da cinsiyetin ilaç ilişkili sorunlar açısından risk faktörü oluşturmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda ortalama yaş $54,29 \pm 16,18$ ve medyan yaş 56,00 (18,00-95,00) olarak bulunmuştur. İlaç ilişkili sorun olan hastalarda yaş ortalaması $55,74 \pm 15,67$ iken olmayanlarda $49,67 \pm 17,11$ olarak saptanmıştır. Yapılan tek değişkenli regresyon analizlerinde yaşın artması ilaç ilişkili sorun riskini

artıran bir faktör olarak belirlenmiştir. Ancak çok değişkenli regresyon analizlerine bakıldığında yaş artışının ilaç ilişkili sorun açısından bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır. Huiskes ve ark. (2019)'nın yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada kardiyoloji polikliniğine başvuran ve bir yıl boyunca takip edilen KVH olan 75 hastada ilaç ilişkili sorunlar incelendiğinde yaşın önemli bir risk faktörü olmadığı ifade edilmiştir (188).

Harrison ve ark. (2022)'nin prospektif gözlemsel olarak yaptıkları bir çalışmada hastanede yatan 134 hipertansiyon ve KY hastasında yaş ortalamaları ve yaş artışı incelenmiş ve yaşın ilaç ilişkili sorun açısından bir risk faktörü oluşturmadığı saptanmıştır (11). Dunlay ve ark'ın ABD'de yaptıkları retrospektif bir çalışmada 962 KY hastasında yaş ve cinsiyet başta olmak üzere tüm demografik durumlar değerlendirildiğinde yaşın önemli bir risk faktörü olmadığı bulunmuştur (189). Çalışmamız literatüre benzer şekilde yaş artışının ilaç ilişkili sorun açısından bir risk faktörü olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda izlenen hastalardan %87,8' i ilaç maliyetini karşılayabilmektedir. Hastaların sosyal alışkanlıklarına bakıldığında %48,3 oranda sigara kullanımı, %13,3 oranda alkol tüketimi ve %1,1 oranda madde kullanımı olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda hastaların ikamet bilgileri incelendiğinde hastaların %68,9' unun çalışmamızın yürütüldüğü hastanenin bulunduğu şehirde yaşadığı belirlenmiştir. Hastaların eğitim durumları değerlendirildiğinde ise okuryazar olmayan hasta oranının %30,6 ile en büyük grubu oluşturduğu ve en küçük grubun %17,8 oran ile üniversite mezunu hastalar olduğu saptanmıştır. Hollanda'da 2023 yılında üçüncü basamak bir hastanede yapılan prospektif gözlemsel çalışmada sigara kullanımı, eşlik eden hastalık varlığı ve ilaç tedavisine uyumsuzluğun ilaç ilişkili sorunlara katkıda bulunan önemli risk faktörleri olduğu belirlenmiştir (142). Literatürdeki ilaç ilişkili sorunlarla ilgili yapılan çalışmalarda demografik özelliklerin dağılımı farklılık göstermektedir (12,180,189). Bu farklı dağılımlarının nedenlerinin ise ülkelerin gelişmişlik seviyeleri, kültürel yapıları ve yaşam tarzlarındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

5.4. Komorbiditeler

Çalışmamızdaki hastaların %91,7' sinde en az bir komorbidite olduğu saptanmıştır. Yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizlerinde komorbidite varlığı ilaç ilişkili sorunlar açısından bir risk faktörü olarak saptanmıştır.

Sefera ve ark'nın yaptıkları bir çalışmada KY hastalarında ilaç ilişkili sorunlar incelendiğinde komorbidite varlığının önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (180). Niriayo ve ark. (2018) hastanede yatan 340 KY hastasında yaptıkları prospektif gözlemsel bir çalışmada ilaç ilişkili sorunlar ve risk faktörlerini incelemişlerdir. Söz konusu araştırmacılar risk faktörlerinden biri olan

komorbidite sayısını iki ve üzeri olanlar ile daha az olanlar şeklinde kategorize etmişler ve komorbidite durumunun risk faktörü olduğunu saptamışlardır (181).

Literatür incelendiğinde KY hastalarında ilaç ilişkili sorunların değerlendirildiği çalışmalar kısıtlı sayıda bulunmaktadır. Bu nedenle KY dışında diğer kardiyoloji hastalıklar üzerinde yapılan ilaç ilişkili sorunların incelendiği çalışmalar da ele alınmıştır. Üçüncü basamak hastanede yapılan bir çalışmada KVH olan 236 hastada komorbiditelerin varlığı ilaç ilişkili sorunlara neden olabilecek risk faktörü olmaları açısından anlamlı bulunmuştur (142). Benzer şekilde Abunahlah ve ark (2022)'nın Türkiye’de yaptıkları bir çalışmada da komorbidite varlığının ilaç ilişkili sorunlar bakımından önemli bir risk oluşturduğu bildirilmiştir (184). Retrospektif olarak yapılan bir başka çalışmada 114 hipertansif hastada ilaç ilişkili sorunlar açısından komorbidite varlığının önemli bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (190). Literatürdeki birçok çalışmada görüldüğü üzere komorbidite varlığının çalışmamızda da önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda komorbidite dağılımlarına bakıldığında sırasıyla en çok KAH (%49,1), AF (%43,6), HT (%39,4) ve DM (%35,8) yer almaktadır. Yapılan tek değişkenli regresyon analizlerinde ilaç ilişkili sorunlar açısından KAH, AF ve DM varlığının risk faktörü olduğu bulunmuştur. Ancak çok değişkenli regresyon analizlerinde herhangi bir komorbidite türünün ilaç ilişkili sorun açısından bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır. KY hastalarında ilaç ilişkili sorunların incelendiği bazı çalışmalarda komorbidite çeşitlerinin oranlarının farklılık gösterdiği ancak bunların risk faktörü olarak birbirinden farklı olmadığı belirtilmiştir (180,181,188).

5.5. Takip Süresi ve Başvuru Sayısı

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hastanede yatışları sırasında takip süreleri ortalama $17,28 \pm 14,50$ gün olarak belirlenmiştir. İlaç ilişkili sorun yaşayan hastalarda takip süresi ortalaması 19,8 gün iken sorun yaşamayan hastalarda 9,26 gün olarak saptanmıştır. Yapılan tek ve çok değişkenli regresyon analizlerinde takip süresi artışının ilaç ilişkili sorun varlığı açısından anlamlı bir risk faktörü oluşturduğu saptanmıştır. Sefera ve ark.’nın Etiyopya’da yaptıkları bir çalışmada hastanede yatan 237 KY hastalarının yatış süreleri 18 günden daha az ile 18 gün ve üzeri olmak üzere iki grupta analiz edildiğinde ilaç ilişkili sorun yaşayan hastaların %54,1’ inin 18 ve üzeri gün yatış sürelerinin olduğu saptanmıştır. Analizler sonucu çalışmada yatış süresinin önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (180). KY hastalarının yatış sürelerinin uzamasının literatüre benzer şekilde ilaç ilişkili sorunlar açısından önemli bir risk oluşturduğuna dikkat çekilmiştir.

Çalışmamızda başvuru sayıları sadece hastaların KY nedeniyle hastaneye son bir yılda yapılan yatış sayılarını içermektedir. Bu bakımdan başvuru sayısına bakıldığında hastaneye son bir yılda iki kere yatışı gerçekleşen hastaların %85,7’ sinde, üç ve daha fazla yatışı olanların ise %82,4’ ünde ilaç ilişkili

sorun tespit edilmiştir. Yapılan tek değişkenli regresyon analizlerinde başvuru sayısının birden fazla olmasının ilaç ilişkili sorun açısından bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Buna karşın çok değişkenli regresyon analizlerinde bu parametrenin risk faktörü olmasına ilişkin anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır. Nirioya ve ark. hastanede yatan KY hastalarında yaptıkları prospektif bir çalışmada yatış sayısının birden fazla olmasının ilaç ilişkili sorun açısından önemli bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir (181). Çalışmamızda yatış sayısındaki farklılıkların ilaç ilişkili sorun açısından anlamlı bir risk faktörü oluşturmaması literatüre benzer bulunmuştur.

Hastanede kalınan süre içerisinde hastane enfeksiyonuna maruz kalınması, tedaviye uyumsuzluğun artması, duygu durumundaki dalgalanmalar ve KY hastalığının seyrindeki değişiklikler nedeniyle hastaların yatış süresi uzamaktadır. Bu durum uygulanan ilaç tedavisinin karmaşıklaşmasına sebep olduğundan yatış süresinin uzamasına ve ilaç ilişkili sorunların artmasına katkı sağlamaktadır. Diğer yandan KY hastalarının tanı aldıktan sonra düzenli takibinin yapılmasına gereksinim duyulması, hastaneye başvuru sayısını artırsa da ilaç ilişkili sorunların önüne geçilebilmesi için bir avantaj olabileceğini düşündürmektedir.

5.6. Laboratuvar Bulguları

Çalışmamızda potasyum serum düzeyinin 5 mq/L'nin üzerinde olması hiperkalemi olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %51,6' sında hiperkalemi gözlenmiştir. İlaç ilişkili sorun yaşayan hastalarda ortalama potasyum değeri $5,06 \pm 0,70$ iken sorun yaşamayanlarda bu değer $4,85 \pm 0,58$ olarak bulunmuştur. İstatistiksel açıdan incelendiğinde ilaç ilişkili sorun yaşayan hastalarda potasyum değerlerin yüksek olması her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da çok değişkenli regresyon analizleri sonucu hiperkaleminin ilaç ilişkili sorun açısından bir risk faktörü olmadığı bulunmuştur. Literatür incelemesi yapıldığında KY hastalarında yapılan çalışmalarda hiperkalemi oranları %26 ile %52 arasında olsa da farklılık göstermektedir (180,181). Bu durumun hastaneler arasında potasyum için alınan referans aralıkların farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Sağlık profesyonellerinin KY hastalarının klinik takibinde tedaviye bağlı olarak meydana gelen hiperkalemi durumuna aşina olmaları ve hiperkalemi yönetimi konusunda klinik deneyimlere sahip olmaları nedeniyle hiperkaleminin bir risk faktörü olarak görülmemesi beklenen bir durumdur.

Çalışmamızda sodyum serum düzeylerinin 135 mq/L'nin altında olması hiponatremi olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %83,7'sinde hiponatremi görülmüştür. İlaç ilişkili sorun yaşayan hastalarda ortalama sodyum değeri $130,33 \pm 5,62$ iken sorun yaşamayanlarda ise bu değer $133,91 \pm 4,61$ olarak bulunmuştur. Aynı zamanda hiponatremi olan hastaların %56,9'unun ilaç ilişkili sorun yaşadığı görülmüştür. Çalışmamız çok değişkenli regresyon analizleri de dahil olmak üzere yapılan tüm istatistiksel incelemelerde hiponatremi varlığının ilaç ilişkili sorun açısından anlamlı bir risk faktörü

olduğu saptanmıştır. Hastaların kullandıkları psikiyatrik ilaçlar ve KY tedavisinde yer alan bazı farmakolojik ajanların birlikte kullanımı sonucu hiponatremi görülmesi nedeniyle risk faktörü oluşturduğu düşünülmektedir. Hiponatremi hem mevcut KY hem de diğer hastalıkların tedavisinden dolayı ortaya çıktığından yönetimi hiperkalemiye göre daha zor olabilmektedir. Bu nedenle KY hastalarında ilaç kaynaklı hiponatreminin belirlenmesi ve yönetilmesinde eczacıların rolü büyük öneme sahiptir (191).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda hemoglobin düzeylerinin 12 g/L'nin altında olması anemi olarak değerlendirilmiş olup hastaların %54,4'ünde anemi görülmüştür. İlaç ilişkili sorun yaşayan hastalarda ortalama hemoglobin değeri $11,34 \pm 2,77$ iken sorun yaşamayanlarda $12,26 \pm 1,85$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızda tek değişkenli regresyon analizlerinde anemi varlığı ilaç ilişkili sorun açısından istatistiksel olarak anlamlı risk oluşturmasına karşın çok değişkenli regresyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Anemi KY hastalarında yaygın görülmesi beklenen durum olmakla beraber kullanılan bazı ilaçların da anemiye neden olabileceği bilinmektedir. Anemi tedavisinin, KY hastalarının semptomlarında iyileşmeye katkı sağladığı bilindiğinden hemoglobin takibi bu hasta grubunda önemli yere sahiptir (192).

KY hastalarında laboratuvar bulgularının takibi hastalığın seyrinin izlenmesi, ilaç tedavisinin güncellenmesi ve hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için oldukça önemlidir. Bu bakımdan klinik eczacılar sağlık ekibinin etkin ilaç tedavisine destek olmak için, KY ve diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların beklenen ve laboratuvar bulgularına yansıyabilecek etkilerine hakim olarak ve ilaç ilişkili mevcut veya potansiyel problemleri klinik eczacılık yaklaşımlarıyla değerlendirerek yönetebilirler.

5.7. Kullanılan İlaçlar

Literatürde KY hastalarında optimal medikal tedavisi ile ilaç ilişkili sorunlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar oldukça kısıtlıdır. İlaç ilişkili sorun ile KY dışındaki kardiyovasküler hastalıklar ve diğer tüm hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar ise öneri düzeyindedir. Bizim çalışmamızda öneri ve müdahale olmadığından yalnızca frekanslarla mevcut durum ortaya konularak çıkarım yapılabilmektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların KY için kullandıkları farmakolojik ajanların ilaç ilişkili sorun ile ilişkisi istatistiksel analizlerle incelenmiştir. Çalışmamızda ilaç ilişkili sorun saptanan hastalarda BB kullanımının diğerlerinden daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışmamıza dahil edilen hastaların en sık kullandıkları BB ilaçların sırasıyla metoprolol, karvedilol ve bisoprolol olduğu belirlenmiştir. Yapılan analizlerde BB kullanımı ile ilaç ilişkili sorun arasında anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,024$).

Etiyopya’da gerçekleştirilen prospektif girişimsel bir çalışmada hastaneye yatan KY hastalarının ilaç ilişkili sorunlara neden olan ilaçlarının dağılımlı incelendiğinde ilk sırada %35 ile BB’in yer aldığı belirtilmiştir (180). Eczacıların doz titrasyonu, hasta eğitimi ve ilaç danışmanlığı yapması planlanan bir çalışmada 117 KY hastasına müdahaleleri, BB kullanımını artırmış ve hedef BB doz seviyelerine ulaşılmasını sağlamıştır (135). Niriayo ve ark. (2018)’nın yaptıkları prospektif gözlemsel bir çalışmada ayaktan 340 KY hastasında ilaç ilişkili sorunlara neden olan ilaç grupları incelendiğinde %34,4 ile BB ilk sırada yer aldığı belirtilmiştir (181). Benzer bir başka çalışmada KY kliniğinde görev alan klinik eczacıların doz titrasyonu sonucunda en yüksek BB dozuna ulaşma oranında önemli bir artış sağladıkları gözlenmiştir (193). Çalışmamızda her ne kadar ilaç ilişkili sorunlar ile BB kullanımı arasında anlamlı bir farklılık olsa da BB dozlarının ESC 2021 kılavuzunda geçen başlangıç ve hedef dozlarla %99,4 oranında uyum göstermesi ve hastaların tolere edebilecekleri en yüksek dozlar hedeflenerek tedavi edildikleri gözlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların KY tedavisinde yer alan ACE inhibitörleri arasında en çok kullandıkları ajanlar sırasıyla ramipril, perindopril ve lisinopril olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ACE inhibitörlerine bağlı en sık rastlanan ilaç ilişkili sorunlarının başta potasyum olmak üzere elektrolit düzeylerinde bozukluklar ve kreatinin artışı olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda ilaç ilişkili sorun saptanan hastalarda ACE inhibitörleri kullanımı daha fazla olsa da yapılan istatistiksel analizlerde ACE inhibitörlerine bağlı ilaç ilişkili sorun karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,585$).

Jabri ve ark. (2020)’nın iki aşamalı olarak gerçekleştirdikleri bir çalışmada kardiyoloji kliniğinde akut koroner sendromlar nedeniyle takip edilen hastalarda ilaç ilişkili sorunlar incelenmiştir. Yapılan çalışmada en sık ilaç ilişkili sorunun tedavi edilmemiş belirtiler/endikasyonlar olduğu ve önerilerin büyük bir kısmında ACE inhibitörlerinin yer aldığı belirtilmiştir (194). Bir başka çalışmada ise KY hastalarının çoğunlukta olduğu kardiyovasküler hastalığa sahip hastalarda ilaç ilişkili sorunlar ile farmakolojik ajanlar arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada tek ve çok değişkenli regresyon analizleri sonucunda hastaların ACE inhibitörleri ve ARB kullanımı ile ilaç ilişkili sorun arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (195).

Çalışmamızda ACE inhibitörleri kullanan hastaların tedavi dozları kılavuzla karşılaştırıldığında ise %52,2 uyumlu bulunmuştur. BB kullanımına göre bu oranın düşük olması ACE inhibitörlerinin kliniğine yansıyan böbrek fonksiyon testlerindeki olumsuz değişimin tedaviye yansıması olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda ARB kullanımı incelendiğinde genel kullanım oranı düşük seyretmekle birlikte bu ajanların ilaç ilişkili sorun yaşayan hastalarda kullanımı daha fazladır. Yapılan istatistiksel analizlerde

ARB kullanımının ilaç ilişkili sorun oluşturma riskinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Benzer şekilde Suzuki ve ark. (2018)'nin çalışmasında KY hastalarının hastaneye yatış sırasında ve taburculukta olmak üzere iki aşamada ilaç tedavisinin düzenlenmesinde klinik eczacılık hizmetleri değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada her iki aşamada da ACEi ve ARB reçetelenmesinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (196).

Çalışmamızda MRA kullanımı ile BB kullanımına benzer şekilde siktir. MRA kullanımına bağlı en sık ilaç ilişkili sorunlar arasında hiperkalemi nedeniyle ilaç tedavisinin kesilmesi yer almaktadır. İlaç ilişkili sorun yaşayan hastalarda MRA kullanımı daha fazla görülse de yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. İlaç ilişkili sorun ile MRA arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların kısıtlı olmasının yanında bir çalışmada (2022) KY hastalarında ilaç ilişkili sorunların %3,8'sinin MRA kullanımından kaynaklandığı tespit edilmiştir (180).

Çalışmamızda sadece 32 hastada ARNİ kullanımı olup %68,75'inde ilaç ilişkili sorun olduğu belirlenmiştir. Hastalarda ARNİ kullanımına bağlı ilaç ilişkili sorunların başında hastaların tableti kırarak alması sonucu uygun olmayan dozda kullanım olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle ARNİ alan hastaların dozları kılavuzdaki başlangıç dozlarıyla karşılaştırıldığında %46,92'sinin başlangıç dozun altında olduğu görülmüştür. Yapılan istatistiksel analizde ise ARNİ kullanımı ile ilaç ilişkili sorun görülme arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Rana ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif bir çalışmada polikliniğe başvuran DEF-KY hastalarının ARNİ ilaç dozunun ayarlanmasında eczacıların müdahaleleri incelendiğinde hastaların daha az hastane başvurusuyla daha etkin tedavi dozlarına çıkılabileceği görülmüştür (197). Klinik eczacılık hizmetleri kapsamında uygulanacak hasta eğitimlerinin, tedavide etkin ilaç kullanımının sağlanması, tedavi uyumunun artması ve farmakoekonomiye katkıları bakımından önemli olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastaların %56,1'inde SGLT-2 inhibitörlerinin kullanıldığı saptanmıştır. Dapagliflozin kullanan hastaların %71,8'inde ve empagliflozin kullanan hastaların %83,9'unda ilaç ilişkili sorun olduğu belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel analizlerde SGLT2 inhibitörlerinin varlığı ilaç ilişkili sorunlar açısından anlamlı bir risk oluşturmamaktadır. İngiltere'de bir eğitim hastanesinde yapılan bir çalışmada DEF-KY hastalarında dapagliflozine erken başlanması özellikle de diüretiklerin dozunu azaltabildiği ve hastaların ilaç tedavisindeki uyumunu artırdığı vurgulanmıştır (198). 2021 yılında yapılan bir çalışmada ekip içerisinde yer alan klinik eczacı DEF-KY hastalarında kullanılan SGLT-2 inhibitörleri eczacının ilaca uyumsuzluk nedenlerini tespit ederek ilaca erişimini kolaylaştırdıkları ve kullanılan KY ilaçlarında hedef dozlara ulaşmayı sağladıkları, ayrıca KY nedeniyle hastaneye yatışlarında ve ölüm oranlarında azalmaya katkı sundukları gösterilmiştir (134).

Çalışmamızda tüm hastaların %25,5'inde digoksin kullanımı olduğu saptanmıştır. Digoksin kullanan hastaların %41,3'ünde ise digoksinin terapötik izleniminin yapılmadığı saptanmıştır. Aynı zamanda hastaların %26,1'inde digoksinin serum hedef aralığını aştığı tespit edilmiştir. Bu bakımdan ilaç ilişkili sorun saptanan hastalarda digoksin kullanımı daha fazla olsa da yapılan istatistiksel analizlerde digoksinin ilaç ilişkili sorunlar açısından anlamlı bir risk faktörü oluşturmadığı saptanmıştır. İlaç ilişkili sorun ile digoksin arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların kısıtlı olmasına karşın bir çalışmada KY hastalarında ilaç ilişkili sorunlara neden olan ilaçlar incelendiğinde sorunların %2,1'inin digoksin kaynaklandığı belirtilmiştir (180). Çalışmamızda digoksin kullanımına bağlı ilaç ilişkili sorunların dağılımı incelendiğinde en çok ilaç etkileşimine bağlı uygun olmayan doz ve yeterince terapötik izlemin olmaması yer almaktadır. Digoksinin uzun yarılanma ömrüne sahip olması ve ilaç etkileşimlerinde sıkça yer almasından dolayı doz değişikliği gerekliliğine sık rastlandığı gözlenmiştir. Bu bakımdan ilaç etkileşimi, doz değişikliği ihtiyacı, terapötik düzey takibinden kaynaklı ilaç ilişkili sorunların önüne geçilebilmesi veya ortaya çıkmadan engellenmesinin multidisipliner bir ekip içerisinde klinik eczacıların bulunmasıyla mümkün olabileceği görülmüştür.

Çalışmamızda tüm hastaların %14,4'ünde ivabradin kullanımı görülmektedir. İvabradin alan hastaların %68'inde ise ilaç ilişkili sorun varlığı mevcuttur. Yapılan tek ve çok değişkenli regresyon analizlerinde ivabradin kullanımı ile ilaç ilişkili sorun arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatür incelemesi yapıldığında ivabradin ile ilaç ilişkili sorun arasında karşılaştırma yapılan çalışma bulunmamakla beraber ivabradin kullanım dağılımı hastaların klinik durumlarına göre değişkenlik göstermektedir (180,193).

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda kullanılan diğer ilaçlar arasında en çok sırasıyla proton pompası inhibitörleri (PPI), antibiyotikler, asetilsalisilik asit ve psikiyatrik ilaçların bulunduğu belirlenmiştir. Bu sıralamayı statinler, yeni nesil antikoagülanlar ve varfarin takip etmektedir. Yapılan istatistiksel analize göre tek değişkenli regresyon analizlerinde ilaç ilişkili sorun ile bahsedilen ilaçların varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde antibiyotiklerin kullanımının anlamlı bir risk faktörü oluşturduğu saptanmıştır. Buna karşın diğer ilaçların tek değişkenli istatistiksel analizinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çok değişkenli istatistiksel analize bakıldığında ise antibiyotik ve diğer ilaçların kullanımının ilaç ilişkili sorunlar açısından bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır.

İlaç ilişkili sorunlara neden olan diğer ilaçların dağılımını inceleyen bir çalışmada sorunların %20'sinin antitrombotikler, %16,90'ının statinler, %1,7'sinin antibiyotik ve %1,3'ünün PPI'ların kullanımından kaynaklandığı belirtilmiştir (180). Niriayo ve ark. (2018)'nin yaptıkları prospektif gözlemsel bir çalışmada ayaktan 340 KY hastasında ilaç ilişkili sorunlara neden olan ilaç grupları incelendiğinde %1,6 ile PPI'lerin son sırada yer aldığı belirtilmiştir. Seid ve ark. (2020)'nin prospektif kesitsel olarak gerçekleştirdikleri bir çalışmada 423 KY hastalarında ilaç ilişkili sorunlara neden olan

ilaç grupları incelendiğinde %0,45 oranla en az sorunun varfarinden ve %11,46 sorunun ise asetilsalisilik asitten kaynaklandığı bildirilmiştir (199). Irak'ta yapılan bir çalışmada kardiyoloji kliniğinde taburculuk sırasında tedavi edilmeyen belirtiler/endikasyonlar başlığında yer alan ilaç ilişkili sorunlara neden olan ilaçlar %6,2 ile statin ve %2,5 ile klopidoğrel olarak belirtilmiştir (194).

Çalışmamızda ilaç ilişkili sorunlara sebep olan diğer ilaçların kullanım oranlarının literatüre benzer şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Diğer ilaç gruplarının ilaç ilişkili sorun oluşturma potansiyelinin az olması, sağlık profesyonellerinin diğer ilaçlardan kaynaklanan sorunların yönetimi konusunda yeterli klinik tecrübeye sahip olmaları gibi nedenlerle bu oranların düşük bulunmuş olabileceği sonucuna varılmıştır.

5.8. Polifarmasi

Çalışmamıza dahil edilen hastaların kullandığı ilaçların miktarına göre yapılan sınıflamada, en az beş en fazla dokuz ilaç kullanılması “polifarmasi”, on ve daha fazla sayıda ilaç kullanımı ise “aşırı polifarmasi” olarak tanımlanmıştır. KY hastalığının tedavisinde uygulanan ilaçların sayısı genellikle beş ve üzeri olduğundan bu grup hastalarda polifarmasi beklenen bir durumdur, bu nedenle çalışmamızda ek olarak “aşırı polifarmasi” de değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %49,4’ünde polifarmasi ve %39,4’ünde ise aşırı polifarmasi olduğu saptanmıştır. Polifarmasi görülen hastaların %69,7’si ve aşırı polifarmasi görülenlerde ise %91,5’inde ilaç ilişkili sorun varlığı tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde tek değişkenli regresyon analizleri sonucunda sadece aşırı polifarmasinin ilaç ilişkili sorun açısından anlamlı bir risk faktörü oluşturduğu saptanırken çok değişkenli regresyon analizlerinde hem polifarmasinin hem de aşırı polifarmasinin ilaç ilişkili sorun açısından anlamlı bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır. 2020 yılında yapılan benzer bir çalışmada üçüncü basamak bir hastanede yatan KY hastalarında ilaç ilişkili sorunları etkileyen risk faktörleri tek değişkenli regresyon analizleriyle incelendiğinde ilaç sayısının artması ile ilaç ilişkili sorun arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir (199). Benzer şekilde 558 geriatrik hasta ile gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada, tüm KY hastalarında görülen polifarmasi ile ilaç ilişkili sorunlar değerlendirildiğinde anlamlı sonuçlar elde edilemezken, aşırı polifarmasi dikkate alındığında anlamlı bir ilişkinin olduğu saptanmıştır (200). Yine Lien ve ark. (2002) geriatrik KY hastalarının durumlarını kötüleştirecek ve ilaç tedavisinde zorluklara sebep olabilecek etkenlerin araştırıldığı çalışmalarında, bu etkenler arasından polifarmasinin önemine değinmiştir (201). Kardiyoloji servisine başvuran hastalarda, ilaç ilişkili sorunları etkileyebilecek hastaya ait risk faktörlerinin ayrıntılı olarak değerlendirildiği bir çalışmada, başta yaşlı hastalar olmak üzere, ilaç sayısının artmasına bağlı olarak ilaç ilişkili sorunların arttığı ve polifarmasinin önemli bir risk faktörü haline geldiği vurgulanmıştır (202). Polikliniğe başvuran KY hastalarında yapılan bir çalışmada da

benzer olarak ilaç ilişkili sorunlar ve ilaç sayısının fazla olması arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (203). Çalışmamızda yer alan hastaların yaş ortalamasının literatürdeki yaş ortalamasından daha az olması ilaç kullanım sayısını etkileyebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın yapıldığı merkezin bulunduğu bölgenin en büyük araştırma hastanesi olmasının hastaların yaş ortalamasındaki değişkenliği etkileyebileceği düşünülmektedir.

Literatürde, KY ile benzer şekilde karmaşık tedavi protokolü olan diğer hastalıklarda da kullanılan ilaç sayıları ile ilaç ilişkili sorun varlığının sayısı arasındaki bağlantı dikkat çekmektedir. Abdela ve ark. (2016) tarafından kardiyovasküler hastalıkları nedeniyle yatan hastalar üzerine yapılan bir çalışmada ilaç sayısının artmasıyla ilaç ilişkili sorunların görülme sıklığının yükseldiği belirtilmiştir (195). Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda yapılan bir başka çalışmada polifarmasi varlığının ilaç tedavisine uyumu olumsuz etkilediği için ilaç ilişkili sorunları artırdığı belirtilmiştir (204). Benzer olarak kalp kapak hastalığı ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışmada, eşlik eden hastalıklara bağlı olarak kullanılan ilaç sayısının artmasının ilaç ilişkili sorunlar açısından önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (182). Leendertse ve ark. (2008)'nın 21 hastane ile yürüttüğü prospektif bir çalışmada çeşitli nedenlerden hastaneye yatışla ilgili risk faktörleri arasında; ilaç tedavisine uyumsuzluk, bilişsel ve renal fonksiyonlarda bozukluk, bağımlı yaşam durumu, eşlik eden hastalıkların varlığının yanı sıra polifarmasinin de yer aldığı görülmüştür (140).

5.9. İlaç Etkileşimleri

Çalışmamızda ilaç etkileşimlerinin tespiti için Lexicomp® ve Micromedex® veri tabanları kullanılmıştır. Veri tabanlarının her bir kategorisindeki ilaç etkileşimi sayısı ilaç ilişkili sorunları olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analizlerde, ilaç ilişkili sorunlar ile her iki veri tabanından elde edilen ilaç etkileşimi sayısı ve etkileşim düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Literatür incelemesi yapıldığında çalışmamıza benzer şekilde başta KY hastalarında olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların ilaç tedavilerinde ilaç-ilaç etkileşimlerine sık rastlandığı görülmektedir. Georgiev ve ark. (2019)'nın KY hastaları ile yaptığı retrospektif bir çalışmada, Lexicomp® veri tabanı kullanılarak ilaç etkileşimleri incelenmiş, buna göre yaşın ve ilaç kullanım sayısının artması ile potansiyel ilaç etkileşimlerinin görülmesi arasında güçlü bir ilişki bulunduğu, dolayısıyla ilaç etkileşimlerinin ilaç ilişkili sorunlar açısından önemli bir parametre olduğu belirtilmiştir (127). Wondesen ve ark. (2022), Micromedex® veri tabanı kullanarak KY hastalarında ilaç etkileşiminin %47,6 oranı ile en sık görülen ilaç ilişkili sorunlar arasında olduğunu belirtmiştir. Çalışmada ilaç etkileşimlerinin en çok varfarin ve antibiyotikler arasında olduğu belirtilmiştir (205). Sharma ve ark. (2014) kardiyovasküler hastalıklara sahip 150 hasta için Micromedex® veri tabanı

kullanarak potansiyel ilaç etkileşim insidansını %21,3 olarak saptamıştır. Aynı çalışmada ilaç etkileşim çiftlerinde ilk sırayı statinler ile antibiyotiklerin aldığı belirtilmiştir (206). İlaç ilişkili sorunların incelendiği bir başka çalışmada ise 423 KY hastasında en sık karşılaşılan sorunun %27,3 ile ilaç etkileşimi olduğu belirtilmiştir (199).

Literatürde ilaç ilişkili sorunların çeşitli sınıflandırma yöntemleri kullanılarak analiz edildiği görülmektedir. Ayaktan KY hastalarında PCNE v5 sınıflandırması kullanılarak yapılan bir çalışmada; potansiyel ilaç etkileşimlerinin, ilaç ilişkili sorunların %29,6'sını oluşturduğu belirtilmektedir (12). Polikliniğe başvuran 344 KY hastası ile yapılan bir çalışmada Cipolle sınıflandırılmasına göre hastaların %80,8'inde ilaç ilişkili sorun saptanırken tanımlanan bu sorunlar arasında; olumsuz ilaç reaksiyonları (ilaç etkileşimleri ve advers etki) başta olmak üzere ilaç tedavisi eksikliği ve uygunsuz doz kullanımı ilk sıralarda yer almıştır (147). Serbest eczanelerde PI-Doc sınıflandırması kullanılarak yapılan bir çalışmada en sık karşılaşılan ilaç ilişkili sorunlar; ilaç etkileşimleri ve reçete hataları olarak saptanmıştır (151). Kardiyoloji kliniğine başvuran hastalarla yapılan prospektif bir çalışmada, APS-Doc sınıflandırması ile tespit edilen ve en sık görülen ilaç ilişkili sorunlar sırasıyla ilaç etkileşimleri, ilaç tedavisi eksikliği ve ilaç uygulama zamanı hatası olarak belirlenmiştir (146). Bu çalışmada PCNE ile yapılan değerlendirmede sorunlar benzer şekilde bulunmuştur.

Hastaneye kabul ve taburculuk sırasındaki ilaç etkileşimlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların yatış sürecinde ilaç kullanım sayılarının arttığı ve bu nedenle taburculuk aşamasında daha çok ilaç etkileşimi ile karşılaşıldığı belirtilmiştir. İlaç etkileşimlerinin ise en çok MRA ve ACEi ile birlikte görüldüğü belirtilmektedir (207). KY hastalarında hastaneye yatış ve taburculuk aşamasında ilaç etkileşimlerinin incelendiği benzer bir çalışmada hasta başına ortalama ilaç etkileşim sayılarının taburculuk sırasında daha fazla olduğu görülmüştür (208).

“İlaç etkileşimleri” tek başına “ilaç ilişkili sorun” olarak tanımlanmakla beraber “dozun uygun olmaması”, “yanlış kullanımı” ve “uygun olmayan ilaç kombinasyonu” gibi problemler ilaç ilişkili sorunların alt başlıklarında yer alabilmektedir. Aynı zamanda birçok farklı veri tabanı kullanılarak da tespit edilebilen ilaç etkileşimleri, etkileşim düzeylerine göre dikkate alınmalı ve klinik açıdan anlamlı olanlar uzman hekim görüşü ile birlikte değerlendirilmelidir. İlaç etkileşimlerinin klinik açıdan kapsamlı bir şekilde tespit edilmesi, incelenmesi ve değerlendirilmesini yaparak dikkatleri bu konuya yönleltebileceğinden klinik eczacıların sağlık ekibi içerisinde bulunması çok önemlidir. Çalışmamızın klinik eczacılık yaklaşımlarıyla ilaç-ilaç etkileşimlerinden kaynaklanabilecek ilaç ilişkili sorunların öngörülebilmesine ve azaltılmasına, optimal medikal tedaviye ulaşılmasına katkı sağlayabileceği görülmektedir.

5.10. Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızdaki hasta sayısının literatüre kıyasla daha az olduğu görülmüştür. Buna göre ilaç ilişkili sorun saptanan ve saptanmayan hastaların sayısı da az olduğundan yapılan karşılaştırmalarda hasta sayısı ve oranlarda diğer kaynaklara göre farklılıklar gözlenmiştir. Çalışmamız, hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalar ile karşılaştırıldığında ilaç ilişkili sorunların dağılımı bakımından değişkenlik göstermektedir. Aynı zamanda KY hastalarında ilaç ilişkili sorunların incelendiği çalışmaların sayısı az olduğundan ve benzer tedavi protokolleri uygulandığından ilaç ilişkili sorunları değerlendirirken kardiyovasküler hastalıklarla ilgili yapılan diğer çalışmalar da incelenmiştir. KY hastalarında ilaç ilişkili sorunları daha iyi değerlendirebilmek için daha fazla hasta katılımı ile yapılacak çalışmaların istatistiksel olarak daha değerli olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olmasının yanında çalışmanın planlanan süresi gereği hastaların izlemi dokuz ay gibi nispeten kısa bir zaman aralığını kapsamaktadır. Bu sürede sadece planlanan zaman aralığı içinde yatan hastalar ele alınmış, ancak aynı zamanda dışlanma kriterlerine sahip hastalar da bu süreçte tedavi olduğundan klinikteki tüm KY hastaları değerlendirilememiştir. KY hastalarının hem hastalık gereği kötü prognoza sahip olmaları hem de karmaşık ve uzun süreli ilaç tedavilerine gereksinimleri olduğundan yatış süreleri uzamaktadır. Takip edilen hastalarda optimal medikal tedaviyi sağlamak için uzun süreli izlem gerekmektedir. Aynı zamanda klinikte KY hastalarının taburculuk ile yeni hasta yatış sirkülasyonları yavaş olmaktadır. Açıklanan birçok nedenlere bağlı olarak çalışmamızdaki takip süresinin literatüre göre daha kısa olduğu düşünülmüştür. Ayrıca ilaç ilişkili sorunların tespiti ve değerlendirilmesi için daha geniş bir zaman aralığında izlem yapılarak veri toplanması daha faydalı olabilir.

Çalışmamızda yatan hastaların taburculuk sonrası ayaktan başvurularına yer verilmemiştir. Literatürde taburculuk sonrası hastalarda karşılaşılan ilaç ilişkili sorunların çeşitleri ve görülme sıklığı yatan hastaya göre farklılık gösterdiği ve birden fazla klinik eczacının ekipte yer aldığı çalışmalar mevcuttur. Çalışma süremizin kısıtlı olması, klinikte tek bir klinik eczacının yer almasından dolayı ayaktan başvuru takibinde zaman planlamasının zorlaşması ve birçok hastanın ayaktan başvuru tarihlerinin planlanan zaman aralığında yer almaması gibi nedenlerden dolayı ayaktan başvuran hastalar değerlendirilememiştir.

Çalışmamız tek merkezli olduğundan farklı sağlık çalışanlarının klinik deneyimleriyle karşılaşılmamıştır. Bu nedenle ilaç ilişkili sorunlara yansıyan problemlerin dağılımının diğer çok merkezli çalışmalara göre farklılık göstermiş olabileceği düşünülmektedir. Bahsedilen nedenlerden dolayı ilaç ilişkili sorunların daha kapsamlı biçimde değerlendirilememesi çalışmanın sınırlılıkları arasında yer almaktadır.

Çalışmamızda KY hastalarında meydana gelen elektrolit bozuklukları ve digoksin açısından terapötik ilaç izleminden kaynaklı hatalar ile ilaç ilişkili sorunların istatistiksel analizine yer verilmiştir. Literatürde benzer çalışmalara rastlanmadığından karşılaştırma yapılamamıştır. Klinik pratikte KY hastalarında elektrolit bozuklukları ve digoksin kaynaklı terapötik izlem ile ilgili hatalarla sık karşılaşıldığından sağlık profesyonellerinin bu konuda oldukça deneyimli oldukları ve hemen çözümünün sağlandığı, bu nedenle de literatürde bu tür çalışmaların bulunmuyor olabileceği düşünülmüştür. Ancak bahsi geçen durumlarda gerek KY' nin ilaç tedavisinde gerek eşlik eden hastalıkların tedavisinde yer alan ilaçların ilaç ilişkili sorunlara sebep olabildiği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Son olarak çalışmamızda ilaç ilişkili sorunları değerlendirmek için kullanılan PCNE v9 sınıflandırılmasında yer aldığı halde, ilgili klinikte mevcut sağlık ekibinin izlediği tedavi protokolüne müdahalenin çalışmaya verilen etik izin onayı bakımından uygun olmaması nedeniyle bu çalışmanın kapsamına eczacı önerileri ve girişimlerin kabul oranları dahil edilememiştir. Ancak çalışmanın gerçekleştiği kliniğin multidisipliner sağlık ekibi içerisinde klinik eczacı olmadığından bu çalışmayla bu klinikte ilk kez klinik eczacılık yaklaşımı ile bir izlem gerçekleştirilmiş olduğu ifade edilebilir. İzlemin sağladığı yararları bakılarak klinik ortamda tüm ilaç kaynaklı problemlerin tespiti ve araştırılması gerektiği çıkarımı yapılmıştır. Çalışmadan elde edilen verilerin ve çözüm önerilerinin bu alanda yapılacak diğer çalışmalar ve kliniklerdeki sağlık ekipleri açısından yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

KY hastaneye sık başvuru ile seyreden kronik bir hastalık olması ve mortalite oranının yüksek olması nedeniyle yakın izlem gerektiren bir hastalıktır. KY hastalarının morbidite ve mortalite oranlarını azaltmayı hedefleyen tedavi rejimlerinin geliştirilmesi, hastalığın tedavisinde kullanılan çok sayıda yeni ilacın keşfedilmesine yol açmıştır. Tedavi amacıyla uzun süreli ve çoklu ilaç kullanımı, ilaç ilişkili sorunları da beraberinde getirmektedir. Tüm hastalıklarda olduğu gibi KY hastalarında ilaç ilişkili sorunların sınıflandırılması, bu sorunların anlaşılabilir olması ve buna yönelik olarak yapılacak müdahalelerden kaynaklanan olumsuz durumların önlenmesi adına gereklidir.

Çalışmamız ülkemizde KY hastalarında PCNE sınıflandırılmasının güncel versiyonlarından biri kullanılarak ilaç ilişkili sorunları inceleyen ilk çalışma olması bakımından özgün değere sahiptir. Ülkemizde diğer kardiyovasküler hastalıklara sahip hastalarda PCNE sınıflandırması kullanılarak yapılan çalışmalara çok sık rastlanmamaktadır. KY hastalarında en sık karşılaşılabilecek durumların (Örn: elektrolit bozukluğu, digoksin terapötik düzey takibi vb.) ayrıntılı incelendiği ve ilaç ilişkili sorunlarla karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmamaktadır. Bu bakımdan çalışmamız, klinik eczacılık bakış açısıyla kardiyojini kliniğinde bulunularak prospektif olarak toplanan veriler üzerinden en ayrıntılı sınıflandırmalardan birinin kullanılmasıyla ilaç ilişkili sorunları inceleyen sınırlı sayıdaki çalışmalara özgün bir örnek oluşturmaktadır.

Çalışmamızdaki hastalarda komorbidite varlığı, takip süresinin uzaması, hiponatremi görülmesi, aşırı polifarmasi ve antibiyotik kullanımının ilaç ilişkili sorunlar kapsamında birer risk faktörü olduğunu ve bu durumların dikkatle yönetilmesi gerektiğini göstermektedir. Sağlık ekibinde yer alacak klinik eczacıların komorbiditeler ve eşlik eden hastalıklar, polifarmasi, beraber kullanılan ilaçlar, olası advers etkiler konusundaki bilimsel donanımları ve klinik deneyimleriyle ilaç ilişkili sorunlar için olası risk faktörlerini kolaylıkla belirlemeleri, ayrıca hastaların tedavi çıktıları ve uygulanan tedavinin sağlık sisteminde farmakoekonomi yararına daha etkin biçimde yönetilmeleri konusunda büyük yararlar sağlamaları beklenmektedir.

Literatürde hipertansif hastalar başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda ilaç ilişkili sorunların değerlendirildiği çalışma sayısı fazla iken; sadece KY hastalarının ele alındığı ve klinik eczacılık hizmetlerini değerlendiren çalışmalar kısıtlı sayıdadır. KY morbidite ve mortalite oranları yüksek olan bir hastalıktır. Ayrıca çalışmamızda olduğu gibi genç yetişkin bireylerde görülme sıklığında artış olduğu da gösterilmiştir. Günümüzde çeşitli genetik faktörler, kardiyotoksikiteye neden olan ilaçların kullanımındaki artış ve eşlik eden hastalıklar ile tetiklenme KY nedenleri arasında sayılmaktadır. Hastalarda kullanılan diğer ilaçların takibi ve eşlik eden hastalıkların kontrol altında

tutulması KY hastalığının seyrini etkilemektedir. Bu nedenle KY hastalarının tedavisine bütüncül olarak yaklaşmak hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için oldukça önemlidir. Bu hasta grubunda klinik eczacılık uygulamalarına katkı sağlanması amacıyla ilaç ilişkili sorunları ve klinik eczacılık faaliyetlerini değerlendiren daha kapsamlı çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Literatür incelemesi yapıldığında çalışmamızın bulgularıyla paralel olarak hastalarda ilaç ilişkili sorunlara ve nedenlere sık rastlandığı görülmektedir. Çalışmamızda ilaç ilişkili sorunlara sık rastlanmasının, saptanan birçok ilaç ilişkili sorunun klinik eczacılık hizmetleri ile ortaya çıkmadan önce önlenabilir problemler olmasına rağmen sağlık ekibinde bir klinik eczacının bulunmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıntılı hasta öyküsünün alınması, multidisipliner bir ekip içerisinde sağlık profesyonelleriyle iletişim halinde olunması klinik eczacılık hizmetleriyle mümkün olabilmektedir. İlaç ilişkili sorun ve nedenlerin önlenmesi veya mevcut problemlerin çözülebilmesi için hastaların tüm takip süreci boyunca klinik eczacılık yaklaşımlarıyla değerlendirilmesinin tedaviye olumlu katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak sağlık ekibinde yer alan klinik eczacılar ile klinik eczacılık hizmetinin diğer sağlık meslek mensuplarıyla iş birliği içerisinde etkin bir şekilde ortaya konulmasının, bu hizmetlerin geliştirilmesinin, yaygınlaştırılmasının ve bu konuda atılacak her adımın hasta sonuçları üzerinde de olumlu katkılar sağlayacağı, sağlık bakım kalitesini artıracığı ve farmakoeкономи sağlayarak sağlık sistemine düşen yükü azaltacağı öngörülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Orso F, Fabbri G, Maggioni A Pietro. Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:15-33. doi:10.1007/164_2016_74.
2. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies this Document was Developed as a Partnership Between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1308-1339. doi:10.1016/j.hrthm.2011.05.020.
3. Ural D, Çavuşoğlu Y, Eren M, Karaüzüm K, Temizhan A, Yılmaz MB, et al. Ural D, Çavuşoğlu Y, Eren M, et al. Diagnosis and Management of Acute Heart Failure. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(11):860-889. doi:10.5152/AnatolJCardiol.2015.6567.
4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:1-149. doi:10.1161/CIR.0000000000000757
5. Sanderson JE, Tse TF. Heart failure: A Global Disease Requiring a Global Response. *Heart*. 2003;89(6):585-586. doi:10.1136/heart.89.6.585
6. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW. Predicting Mortality in Patients with Heart Failure: A Pragmatic Approach. *Heart*. 2003;89(6):605-609. doi:10.1136/heart.89.6.605
7. Değertekin M, Erol C, Ergene O, et al. Türkiye’deki Kalp Yetersizliği Prevalansı ve Öngördürücüleri: HAPPY çalışması [Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey: HAPPY study]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40(4):298-308. doi:10.5543/tkda.2012.65031.
8. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, et al. Prognostic Value of Changes in N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(12):997-1003. doi:10.1016/j.jacc.2008.04.069

9. Ekman I, Cleland JGF, Andersson B, Swedberg K. Exploring Symptoms in Chronic Heart Failure. Vol. 7, *Eur J Heart Fail*. 2005;699-703. doi:10.1016/j.ejheart.2005.07.003
10. Beezer J, Al Hatrushi M, Husband A, Kurdi A, Forsyth P. Polypharmacy Definition and Prevalence in Heart Failure: A Systematic Review. *Heart Fail Rev*. 2022;27(2):465-492. doi:10.1007/s10741-021-10135-4
11. Amankwa Harrison M, Marfo AFA, Buabeng KO, Nkansah FA, Boateng DP, Ankrah DNA. Drug-related Problems Among Hospitalized Hypertensive and Heart Failure Patients and Physician Acceptance of Pharmacists' Interventions at a Teaching Hospital in Ghana. *Health Sci Rep*. 2022;5(5):786-796. doi:10.1002/hsr2.786
12. Hsu WT, Shen LJ, Lee CM. Drug-related Problems Vary with Medication Category and Treatment Duration in Taiwanese Heart Failure Outpatients Receiving Case Management. *J Formos Med Assoc*. 2016;115(5):335-342. doi:10.1016/j.jfma.2015.11.014
13. Rabus S, Sahin Y. İlaçla-İlgili sorunlar için PCNE sınıflandırması v9.00.
https://www.pcne.org/upload/files/352_PCNEV9.0_Turkish.pdf 01 Mayıs 2021
14. Pfister B, Jonsson J, Gustafsson M. Drug-related Problems and Medication Reviews Among Old People with Dementia. *BMC Pharmacol Toxicol* 2017. 27;18(1):52-63. doi:10.1186/s40360-017-0157-2
15. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
16. Nalbantgil S, Özbaran M. Kalp yetersizliği tanımı, epidemiyolojisi ve doğal öyküsü. Kerry Z, Yağdı T, editörler. Kalp Yetersizliği ve Tedavisinde Yeni Hedefler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023:1-4. doi:10.1002/ejhf.2814
17. Hamburger WW. The Earliest Known Reference to the Heart and Circulation: The Edwin Smith Surgical Papyrus, Circa 3,000 BC *Am Heart J*. 1939. 1;17(3):259-274.
18. Bestetti RB, Cardinalli-Neto A, Couto LB. The History of the Evolution of the Knowledge about the Diagnosis and the Pathogenetic Aspects of Heart Failure: From the Egyptians to James Mackenzie. *Int J Cardiol*. 2020;304:109-115. doi:10.1016/j.ijcard.2019.12.050

19. Fye WB, Jean François Fernel. *Clin Cardiol.* 1997;20(12):1037-1038. doi:10.1002/clc.4960201214
20. Bestetti RB, Restini CB, Couto LB. Development of Anatomophysiologic Knowledge Regarding the Cardiovascular System: from Egyptians to Harvey. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6):538-545. doi:10.5935/abc.20140148
22. Tröhler U. Withering's 1785 Appeal for Caution When Reporting on a New Medicine. *J R Soc Med.* 2007;100(3):155-156. doi:10.1177/014107680710000316
23. Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. ABC of Heart Failure. History and Epidemiology. *BMJ.* 2000;320(7226):39-42. doi:10.1136/bmj.320.7226.39
24. Yancy CW, Strong M. The Natural History, Epidemiology, and Prognosis of Heart Failure in African Americans. *Congest Heart Fail.* 2004;10(1):15-22. doi:10.1111/j.1527-5299.2004.02026.x
25. Trial Study Group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (Consensus). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-1435. doi:10.1056/NEJM198706043162301
26. Coca A, Rabasseda X. Trandolapril in Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction: Focus on the TRACE study. *Drugs Today (Barc).* 2003;39(1):5-18. doi:10.1358/dot.2003.39.1.799429
27. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Preserved Left-Ventricular Ejection Fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lanc.* 2003;362(9386):777-781. doi:10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
28. Maggioni A Pietro, Fabbri G. VALIANT (Valsartan In Acute Myocardial Infarction) Trial. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(3):507-512. doi:10.1517/14656566.6.3.507
29. Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, Deedwania P, Follmann D, Kovar D, et al. A Comparative Analysis of the Results From 4 Trials of β -blocker Therapy for Heart Failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. *J Card Fail.* 2003;9(5):354-363. doi:10.1054/s1071-9164(03)00133-7.
30. Funder JW. RALES, EPHESUS and redox. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;93(2-5):121-125. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.12.010.

31. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
32. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
33. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190
34. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al. Initiation of Sacubitril/Valsartan in Haemodynamically Stabilised Heart Failure Patients in Hospital or Early After Discharge: Primary Results of the Randomised Transition Study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(8):998–1007. doi:10.1002/ejhf.1498
35. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539-548. doi:10.1056/NEJMoa1812851
36. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(2):97-108. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.065
37. Ghionzoli N, Gentile F, Del Franco AM, et al. Current and Emerging Drug Targets in Heart Failure Treatment. *Heart Fail Rev*. 2022;27(4):1119-1136. doi:10.1007/s10741-021-10137-2
38. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2022 6;146(10):141]. *Circulation*. 2022;145(8):153-639. doi:10.1161/CIR.0000000000001052
39. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused Update Incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation [published correction appears

- in Circulation. 2010;121(12):258]. *Circulation*. 2009;119(14):391-479. doi:10.1161/circulationaha.109.192065
40. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [published correction appears in *Eur Heart J*. 2013;34(2):158]. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104
 41. Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, et al. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):906-914. doi:10.1002/ejhf.2143
 42. Değertekin M, Erol C, Ergene O, et al. Türkiye'deki Kalp Yetersizliği Prevalansı ve Öngördürücüleri: HAPPY çalışması [Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey: HAPPY study]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40(4):298-308. doi:10.5543/tkda.2012.65031
 43. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, et al. Acute Heart Failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):16-49. doi:10.1038/s41572-020-0151-7
 44. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure [published correction appears in *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(4):309-310]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1037-1147. doi:10.1016/j.rec.2016.11.005
 45. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The Survival of Patients with Heart Failure with Preserved or Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1750-1757. doi:10.1093/eurheartj/ehr254
 46. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol*. 2016;6(1):187–214. doi:10.1002/cphy.c140055
 47. Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM, Williams SG, Channer KS. Neuroendocrine Effects on the Heart and Targets for Therapeutic Manipulation in Heart Failure. *Cardiovasc Ther*. 2009;27(3):187-193. doi:10.1111/j.1755-5922.2009.00094.x

48. Kemp CD, Conte JV. The Pathophysiology of Heart Failure. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(5):365-371. doi:10.1016/j.carpath.2011.11.007
49. Sequeira V, van der Velden J. Historical Perspective on Heart Function: The Frank-Starling Law. *Biophys Rev*. 2015;7(4):421-447. doi:10.1007/s12551-015-0184-4
50. Shah AM, Mann DL. In Search of New Therapeutic Targets and Strategies for Heart Failure: Recent Advances in Basic Science. *Lanc*. 2011;378(9792):704-712. doi:10.1016/S0140-6736(11)60894-5
51. Rich MW. Office Management of Heart Failure in the Elderly. *Am J Med*. 2005;118(4):342-348. doi:10.1016/j.amjmed.2004.12.019
52. Gohar A, Rutten FH, den Ruijter H, et al. Mid-regional Pro-atrial Natriuretic peptide for the Early Detection of Non-acute Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1219-1227. doi:10.1002/ejhf.1495
53. Candemir, A. Kalp Yetersizliği Hastalarının Bakımında Uzaktan Hasta İzleminin Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. İzmir, Ege Üniversitesi, 2021.
54. Emmons-Bell S, Johnson C, Roth G. Prevalence, Incidence and Survival of Heart Failure: A Systematic Review. *Heart*. 2022;108(17):1351-1360. doi:10.1136/heartjnl-2021-320131
55. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Disease: A Historical Perspective. *Lanc*. 2014;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3
56. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and Endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) [published correction appears in Eur J Heart Fail. 2009;11(1):110] [published correction appears in Eur J Heart Fail. 2010;12(4):416. Dosage error in article text]. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):933-989. doi:10.1016/j.ejheart.2008.08.005
57. Candemir, Y. Dekompanse Kalp Yetersizliği ile Kardiyoloji Bölümüne Başvuran Hastaların Takip Verilerinin Hastaneye Başvuru ve Mortalite Öngördürücülüğünün

- Değerlendirilmesi Açısından Retrospektif Analizi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. İzmir, Ege Üniversitesi, 2021.
58. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, von Haehling S, Lainscak M. Iron Deficiency in Heart Failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2368-2379. doi:10.1002/ehf2.13265
 59. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Practical Guidance on the Use of Natriuretic Peptide Concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715–731. doi: 10.1002/ejhf.1494
 60. Çavuşoğlu Y, Alper AT, Altay H, et al. Natriuretic Peptides in Clinical Practice. *Anatol J Cardiol.* 2019;21(Suppl 1):1-40. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2019.55623
 61. Harris PR. The Normal Electrocardiogram: Resting 12-Lead and Electrocardiogram Monitoring in the Hospital. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2016;28(3):281-296. doi:10.1016/j.cnc.2016.04.002
 62. Surendra K, Nürnberg S, Bremer JP, Knorr MS, Ückert F, Wenzel JP, et al. Pragmatic Screening for Heart Failure in the General Population Using an Electrocardiogram-based Neural Network. *ESC Heart Fail.* 2023;10(2):975–984. doi:10.1002/ehf2.14263
 63. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, et al. Utility of History, Physical Examination, Electrocardiogram, and Chest Radiograph for Differentiating Normal from Decreased Systolic Function in Patients with Heart Failure. *Am J Med.* 2002;112(6):437–445. doi:10.1016/s0002-9343(02)01048-3
 64. Mohsin M, Farooq MU, Akhtar W, et al. Echocardiography in a Critical Care Unit: A Contemporary Review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2022;20(1):55-63. doi:10.1080/14779072.2022.2036124
 65. Gürses. E, Kalp Yetmezliğinde Alveolakapiller Membran Fonksiyonlarının Toraks Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. İzmir Ege Üniversitesi, 2019.
 66. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(3):391-412. doi:10.1002/ejhf.1741

67. Mosterd A, Hoes AW. Clinical Epidemiology of Heart Failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–1146. doi: 10.1136/hrt.2003.025270.
68. Goldberg LR, Jessup M. Stage B Heart Failure: Management of Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation*. 2006;113(24):2851-2860. doi:10.1161/circulationaha.105.600437
69. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):147-239 doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
70. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2023 Apr 18;81(15):1551]. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):263-421. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.012
71. Bredy C, Ministeri M, Kempny A, et al. New York Heart Association (NYHA) Classification in Adults with Congenital Heart Disease: Relation to Objective Measures of Exercise and Outcome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018;4(1):51-58. doi:10.1093/ehjqcco/qcx031
72. McMurray JJV. Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(3):228–238. doi: 10.1056/NEJMcp0909392
73. Chen J, Normand SLT, Wang Y, Krumholz HM. National and Regional Trends in Heart Failure Hospitalization and Mortality Rates for Medicare Beneficiaries, 1998-2008. *JAMA*. 2011;306(15):1669-1678. doi: 10.1001/jama.2011.1474.
74. Koshy AO, Gallivan ER, McGinlay M, Straw S, Drozd M, Toms AG, et al. Prioritizing Symptom Management in the Treatment of Chronic Heart Failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2193–2207. doi: 10.1002/ehf2.12875.
75. Kamran H, Tang WHW. Medical management of Acute Heart Failure. *Fac Rev*. 2021;10:82-100 doi:10.12703/r/10-82
76. Freedland KE, Rich MW, Carney RM. Improving Quality of Life in Heart Failure. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(11):159-166. doi: 10.1007/s11886-021-01588-y

77. Wiśnicka A, Lomper K, Uchmanowicz I. Self-care and Quality of Life Among Men with Chronic Heart Failure. *Front Public Health*. 2022;10:1-8 doi:10.3389/fpubh.2022.942305
78. Bıçak R, Mazıcıoğlu M, Basri Üstünbaş H, Aile Sağlığı Merkezi Sivas Z, Üniversitesi Tıp Fakültesi E, Hekimliği Anabilim Dalı Kayseri Yazışma Adresi A, et al. Birinci Basamakta Kardiyovasküler Hastalıklara Nonfarmakolojik Öneriler. Vol. 5, Konuralp Tıp Dergisi. 2013. Available from: www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr
79. Thandavarayan RA, Chitturi KR, Guha A. Pathophysiology of Acute and Chronic Right Heart Failure. *Cardiol Clin*. 2020;38(2):149–160. doi: 10.1016/j.ccl.2020.01.009.
80. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
81. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
82. Swedberg K. Long-term Survival in Severe Heart Failure in Patients Treated with Enalapril; Ten Year Follow-up of Consensus I. *Eur Heart J*. 1999;20(2):136–139. doi: 10.1053/eurhj.1998.1098.
83. Aydın A, Yuvaç U, Cordan J, Kalp Yetersizliğinin Farmakolojik Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Nöroendokrin ve İmmün Yanıtın Baskılanması. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002; 28(3):115-120.
84. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative Effects of Low and High Doses of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Lisinopril, on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure [Internet]. 1999. Available from: <http://www.circulationaha.org> (18.10.2023).
85. Pitt B. ACE Inhibitors in Heart Failure: Prospects and Limitations. Vol. 11, *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1997. doi:10.1023/a:1007795915009
86. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. Vol. 355, *Lanc*. Elsevier B.V.; 2000. 637–645. doi:10.1016/s0140-6736(99)10365-9
87. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Left-Ventricular

- Systolic Function Intolerant to Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors: The Charm-Alternative Trial. *Lanc.* 2003;362(9386):772–776. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5.
88. Sauer AJ, Cole R, Jensen BC, Pal J, Sharma N, Yehya A, et al. Practical Guidance on the Use of Sacubitril/Valsartan for Heart Failure. *Heart Fail Rev.* 2019;24(2):167–176. doi:10.1007/s10741-018-9757-1
 89. Gori M, Volterrani M, Piepoli M, Senni M. Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor (ARNI): Clinical Studies on a New Class of Drugs. *Int J Cardiol.* 2017;226:136–140. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.083.
 90. Bayard G, Da Costa A, Pierrard R, Roméyer-Bouchard C, Guichard JB, Isaaz K. Impact of Sacubitril/Valsartan on Echo Parameters in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction a Prospective Evaluation. *IJC Heart & Vasculature.* 2019;25:100418–100423 doi: 10.1016/j.ijcha.2019.100418
 91. Gorre F, Vandekerckhove H. Beta-blockers: Focus on Mechanism of Action Which Beta-blocker, When and Why? *Acta Cardiol.* 2010;65(5):565–570. doi: 10.1080/ac.65.5.2056244.
 92. Pathak A, Mrabeti S. β -Blockade for Patients with Hypertension, Ischemic Heart Disease or Heart Failure: Where are We Now? *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:337–348. doi: 10.2147/vhrm.S285907.
 93. Mylona P, Cleland JGF. Update of REACH-1 and MERIT-HF clinical Trials in Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 1999;1(2):197–200. doi: 10.1016/s1388-9842(99)00022-7.
 94. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients with Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation.* 2002;106(17):2194–2199. doi: 10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf.
 95. Levy P, Lechat P, Leizorovicz A, Levy E. A Cost-Minimization of Heart Failure Therapy with Bisoprolol in the French Setting: An Analysis from CIBIS Trial Data. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. Cardiovasc Drugs Ther.* 1998;12(3):301-305. doi:10.1023/a:1007773901631

96. Zhou SS, Zhou Y. Letter by Zhou and Zhou Regarding Article, “Hypertension: Renin–Angiotensin–Aldosterone System Alterations.” *Circ Res*. 2016;119(6):104-108. doi: 10.1161/Circresaha.116.309472.
97. Rico-Mesa JS, White A, Ahmadian-Tehrani A, Anderson AS. Mineralocorticoid Receptor Antagonists: A Comprehensive Review of Finerenone. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(11):140-151. doi: 10.1007/s11886-020-01399-7.
98. Bienvenu LA, Reichelt ME, Delbridge LMD, Young MJ. Mineralocorticoid Receptors and the Heart, Multiple Cell Types and Multiple Mechanisms: A Focus on the Cardiomyocyte. *Clin Sci*. 2013;125(9):409–421. doi: 10.1042/CS20130050.
99. Vardeny O, Wu DH, Desai A, Rossignol P, Zannad F, Pitt B, et al. Influence of Baseline and Worsening Renal Function on Efficacy of Spironolactone in Patients With Severe Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):2082–2089. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.048.
100. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, et al. Eplerenone and Atrial Fibrillation in Mild Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(18):1598–1603. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.063.
101. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Eplerenone Versus Spironolactone in Resistant Hypertension: an Efficacy and/or Cost or Just a Men’s Issue? *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(3):22-36. doi: 10.1007/s11906-019-0924-0.
102. Skrabic R, Kumric M, Vrdoljak J, Rusic D, Skrabic I, Vilovic M, et al. SGLT2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. *Biomedicines*. 2022;10(10):2458-2477. doi: 10.3390/biomedicines10102458.
103. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(16):2965-2992. doi: 10.3390/ijerph16162965.
104. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
105. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

106. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Preserved and Mildly Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of the <scp>DELIVER</scp> Trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(7):1217–1225. doi: 10.1002/ehhf.2249.
107. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1747–1762. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.015
108. Bauman JL, DiDomenico RJ, Galanter WL. Mechanisms, Manifestations, and Management of Digoxin Toxicity in the Modern Era. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2006;6(2):77–86. doi: 10.2165/00129784-200606020-00002.
109. Novak JE, Ellison DH. Diuretics in States of Volume Overload: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis.* 2022;80(2):264–276. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.09.029.
110. Lameire N. Renal Mechanisms of Diuretic Resistance in Congestive Heart Failure. *Kidney Dial.* 2023;3(1):56–72. doi.org/10.3390/kidneydial3010005
111. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(19):1527–1534. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.034.
112. Wang DJ, Gottlieb SS. Diuretics: Still the mainstay of treatment. *Crit Care Med.* 2008;36(Suppl):89–94. doi: 10.1097/01.CCM.0000296272.68078.6B.
113. Mullens W, Damman K, Harjola V, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H, Martens P, et al. The Use of Diuretics in Heart Failure with Congestion — A Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137–155. doi: 10.1002/ehhf.1369.
114. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current Evidence Supporting the Role of Diuretics in Heart Failure: A Meta Analysis of Randomised Controlled Trials. *Int J Cardiol.* 2002;82(2):149–158. doi: 10.1016/s0167-5273(01)00600-3.
115. Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic Resistance in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2019;16(2):57–66.

116. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627–3639.
117. Casu G, Merella P. Diuretic Therapy in Heart Failure – Current Approaches. *Eur Cardiol*. 2015;10(1):42-47. doi:10.15420/ecr.2015.10.01.42
118. Bocchi EA, Salemi VMC. Ivabradine for Treatment of Heart Failure. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(5):393–402. doi:10.1080/14740338.2019.1612873
119. Nadeem M, Hassib M, Aslam HM, Fatima D, Illahi Y. Role of Ivabradine in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cureus*. 2020;12(2):7123-7129. doi:10.7759/cureus.7123
120. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure (SHIFT): A Randomised Placebo-Controlled Study. *Lanc*. 2010;376(9744):875–885.
121. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883–1893. doi:10.1056/NEJMoa1915928
122. Gustafsson F, Damman K, Nalbantgil S, Van Laake LW, Tops LF, Thum T, et al. Inotropic Therapy in Patients with Advanced Heart Failure. A Clinical Consensus Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(4):457–468.
123. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;377(1):41–51.
124. Miller JD, Yousuf O, Berger RD. The Implantable Cardioverter–Defibrillator: An Update. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(7):606–611. doi:10.1016/j.tcm.2015.01.015
125. Lane RE. Prediction and Prevention of Sudden Cardiac Death in Heart Failure. *Heart*. 2005;91(5):674–680. doi:10.1136/hrt.2003.025254
126. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJV. Economics of Chronic Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(3):283–291. doi:10.1016/s1388-9842(01)00123-4

127. Georgiev KD, Hvarchanova N, Georgieva M, Kanazirev B. The Role of the Clinical Pharmacist in the Prevention of Potential Drug Interactions in Geriatric Heart Failure Patients. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(6):1555–1561.
128. Holland R. Systematic Review of Multidisciplinary Interventions in Heart Failure. *Heart*. 2005;91(7):899–906. doi:10.1136/hrt.2004.048389
129. Forsyth P, Warren A, Thomson C, Bateman J, Greenwood E, Williams H, et al. A Competency Framework for Clinical Pharmacists and Heart Failure. *Int J Pharm Pract*. 2019;27(5):424–435. doi:10.1111/ijpp.12465
130. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123–1133. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.053
131. Li SC. Factors affecting therapeutic compliance: A Review from the Patient's Perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2008; 4:269–286. doi:10.2147/tcrm.s1458
132. Jasińska-Stroschein M, Waszyk-Nowaczyk M. Multidimensional Interventions on Supporting Disease Management for Hospitalized Patients with Heart Failure: The Role of Clinical and Community Pharmacists. *J Clin Med*. 2023;12(8):3037-3060.
133. Blood AJ, Fischer CM, Fera LE, MacLean TE, Smith K V., Dunning JR, et al. Rationale and Design of a Navigator-driven Remote Optimization of Guideline-directed Medical Therapy in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Clin Cardiol*. 2020;43(1):4–13.
134. Warden BA, Steiner J, Camacho A, Nguyen K, Purnell JQ, Barton Duell P, et al. Optimizing Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitor Use in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Collaborative Clinical Practice Statement. *Am J Prev Cardiol*. 2021:100183-100194. doi:10.1016/j.ajpc.2021.100183
135. Whellan DJ, Gaulden L, Gattis WA, Granger B, Russell SD, Blazing MA, et al. The Benefit of Implementing a Heart Failure Disease Management Program. *Arch Intern Med*. 2001;161(18):2223-2228. doi:10.1001/archinte.161.18.2223
136. Viktil KK, Blix HS. The Impact of Clinical Pharmacists on Drug-Related Problems and Clinical Outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(3):275–280. doi:10.1111/j.1742-7843.2007.00206.x

137. Ruths S. Medisin Og Vitenskap Tidsskr Nor Legeforen nr Topical issues Classification of Drug-related Problems. Vol. 1. 2008.127: 3073–3076.
138. Sendekie AK, Kasahun AE, Limenh LW, Dagnaw AD, Belachew EA. Clinical and Economic Impact of Adverse Drug Reactions in Hospitalised Patients: Prospective Matched Nested Case–Control Study in Ethiopia. *BMJ Open*. 2023;13(6):073777-073780. doi: 10.1136/bmjopen-2023-073777
139. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-Related Problems in Hospitals. *Drug Saf*. 2007;30(5):379–407. doi:10.2165/00002018-200730050-00003
140. Leendertse AJ, Egberts ACG, Lennart ;, Stoker J. Frequency of and Risk Factors for Preventable Medication-Related Hospital Admissions in the Netherlands [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/> (20.10.2023)
141. Kaufmann CP, Stampfli D, Hersberger KE, Lampert ML. Determination of Risk Factors for Drug-related Problems: A Multidisciplinary Triangulation Process. *BMJ Open*. 2015;5(3):006376–006383. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006376.
142. Reddy Peddi D, Pallekonda H, Reddy V. Evaluation of the Prevalence and Risk Factors of Drug-Related Problems in Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus Patients at a Tertiary Care Hospital: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2023;15(7):42775-42782. doi:10.7759/cureus.42775
143. Williams M, Peterson GM, Tenni PC, Bindoff IK, Stafford AC. DOCUMENT: A System for Classifying Drug-related Problems in Community Pharmacy. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(1):43–52.
144. Schaefer M. Discussing Basic Principles for a Coding System of Drug-related Problems: The Case of Pi-Doc. *Pharm w.sci*. 2002, 24: 120-127. doi: 10.1023/a:1019543029936.
145. AbuRuz SM, Bulatova NR, Yousef AM. Validation of a Comprehensive Classification Tool for Treatment-related Problems. *Pharmacy w.sci*. 2006;28(4):222–232. doi: 10.1007/s11096-006-9048-0. Epub 2006 Oct 26.
146. Kováčová B, Ďurišová A. Drug-related Problems Identified by Pharmacist-led Medication Review in Slovak Hospitalised Patients. *Pharmazie*. 2016;71(9):548–551. doi:10.1691/ph.2016.5760.

147. Tsige AW, Yikna BB, Altaye BM. Drug-Related Problems Among Ambulatory Heart Failure Patients on Follow-Up at Debre Berhan Comprehensive Specialized Hospital, Ethiopia. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;1(7):1165–1175. doi:10.2147/TCRM.S337256
148. Semcharoen K, Supornpun S, Nathisuwan S, Kongwatcharapong J. Characteristic of Drug-related Problems and Pharmacists' Interventions in a Stroke Unit in Thailand. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(4):880–887. doi:10.1007/s11096-019-00832-4
149. Mestres C, Agustí A, Hernandez M, Puerta L, Llagostera B. Pharmacist Intervention Program at Different Rent Levels of Geriatric Healthcare. *Pharmacy*. 2017;5(4):27-35. doi: 10.3390/pharmacy5020027.
150. Devik SA, Olsen RM, Fiskvik IL, Halbostad T, Lassen T, Kuzina N, et al. Variations in Drug-related Problems Detected by Multidisciplinary Teams in Norwegian Nursing Homes and Home Nursing Care. *Scand J Prim Health Care*. 2018;36(3):291–299. doi:10.1080/02813432.2018.1499581
151. Hammerlein A, Griesse N, Schulz M. Survey of Drug-Related Problems Identified by Community Pharmacies. *Annals of Pharmacotherapy*. 2007;41(11):1825–1832. doi:10.1345/aph.1K207
152. Pk A, Adepu R. Drug Related Problems: An Over View Of Various Classification Systems. 2004;38(5):859-867. doi:10.1345/aph.1D182
153. Van Mil JWF, Westerlund LOT, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-Related Problem Classification Systems. Vol. 38, *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(5):859-867. doi:10.1345/aph.1D182.
154. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(3):533-543.
155. Björkman IK, Sanner MA, Bernsten CB. Comparing 4 Classification Systems for Drug-related Problems: Processes and Functions. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2008;4(4):320–331.
156. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A Method for Assessing Drug Therapy Appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(10):1045–1051.
157. Westerlund T, Almarsdóttir AB, Melander A. Drug-related Problems and Pharmacy Interventions in Community Practice. *Int J Pharm Pract*. 1999;7(1):40–50.

158. Halvorsen KH, Ruths S, Granas AG, Viktil KK. Multidisciplinary Intervention to Identify and Resolve Drug-related Problems in Norwegian Nursing Homes. *Scand J Prim Health Care*. 2010;28(2):82–88.
159. Hamada N, Quintana Bárcena P, Maes KA, Bugnon O, Berger J. Clinical Pharmacy Activities Documented (ClinPhADoc): Development, Reliability and Acceptability of a Documentation Tool for Community Pharmacists. *Pharmacy (Basel)*. 2019;7(4):162–174. doi:10.3390/pharmacy7040162
160. Chalasani S, Ramesh M, Gurumurthy P. Pharmacist-Initiated Medication Error-Reporting and Monitoring Programme in a Developing Country Scenario. *Pharmacy (Basel)*. 2018;6(4):133–147. doi: 10.3390/pharmacy6040133
161. Hohmann C, Eickhoff C, Klotz JM, Schulz M, Radziwill R. Development of a Classification System for Drug-related Problems in the Hospital Setting (APS-Doc) and Assessment of the Inter-rater Reliability. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(3):276–281.
162. AbuRuz SM, Bulatova NR, Yousef AM. Validation of a Comprehensive Classification Tool for Treatment-related Problems. *Pharmacy World & Science*. 2006;28(4):222–232.
163. Kwint HF, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML. Effects of Medication Review on Drug-Related Problems in Patients Using Automated Drug-Dispensing Systems. *Drugs Aging*. 2011;28(4):305–314.
164. Horvat N, Kos M. Development and Validation of the Slovenian Drug-related Problem Classification System Based on the PCNE Classification V 6.2. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(4):950–959.
165. Schindler E, Richling I, Rose O. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) Drug-related Problem Classification Version 9.00: German translation and validation. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(3):726–730.
166. Alvarez PA, Truong CN, Briasoulis A, Ganduglia-Cazaban C. Prescription of Potentially Harmful Drugs in Young Adults With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2019;123(9):1458–1463. doi:10.1016/j.amjcard.2019.01.052
167. Desai AS. Hyperkalemia in Patients With Heart Failure: Incidence, Prevalence, and Management. 2009;6(4):272–280. doi:10.1007/s11897-009-0037-1

168. Palmer BF. Managing Hyperkalemia Caused by Inhibitors of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System. *N Engl J Med.* 2004;351(6):585–592. doi:10.1056/NEJMra035279
169. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Colombo GL, Sforza A, Maggi M, et al. The Economic Burden of Hyponatremia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med.* 2016;129(8):823-835. doi:10.1016/j.amjmed.2016.03.007
170. Christopoulou E, Liamis G, Naka K, Touloupis P, Gkartzonikas I, Florentin M. Hyponatremia in Patients with Heart Failure beyond the Neurohormonal Activation Associated with Reduced Cardiac Output: A Holistic Approach. *Cardiology.* 2022;147(5–6):507–520.
171. Suwanto D, Dewi IP, Fagi RA. Hyponatremia in heart failure: not just 135 to 145. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2022;33(4):381–388. doi:10.1515/jbcpp-2020-0399
172. Chatterjee K. Analytic Review: Hyponatremia in Heart Failure. *J Intensive Care Med.* 2009;24(6):347–351. doi:10.1177/0885066609344941
173. Farmakis D, Filippatos G, Parissis J, Kremastinos DTh, Gheorghiade M. Hyponatremia in Heart Failure. *Heart Fail Rev.* 2009;14(2):59–63. doi:10.1007/s10741-008-9109-7
174. von Haehling S, Anker MS, Jankowska EA, Ponikowski P, Anker SD. Anemia in Chronic Heart Failure: Can We Treat What to treat. *Heart Fail Rev.* 2012;17(2):203-210. doi:10.1007/s10741-011-9283-x
175. Chopra VK, Anker SD. Anaemia, Iron Deficiency and Heart Failure in 2020: Facts and Numbers. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2007–2011. doi:10.1002/ehf2.12797
176. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, von Haehling S, Lainscak M. Iron Deficiency in Heart Failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2368–2379. doi:10.1002/ehf2.13265
177. Sirbu O. Anemia in Heart Failure - From Guidelines to Controversies and Challenges. *Anatol J Cardiol.* 2018;20(1):52-59. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2018.08634
178. Al-Baghdadi H, Koca Al-Baghdadi Ç, Abdi A, Gültekin O, Meštrović A, Demirdamar R, et al. Introducing Clinical Pharmacy Services to Cardiovascular Clinics at a University Hospital in Northern Cyprus. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(6):1185–1193. doi:10.1007/s11096-017-0534-3

179. Gona OJ, Shambu SK, Madhan R. Frequency and Nature of Drug-related Problems in Patients with Acute Coronary Syndrome: Role of the Clinical Pharmacist in Coronary Care Practice. *J Pharm Pract Res.* 2021;51(1):36–42.
180. Sefera B, Getachew M, Babu Y, Bekele F, Fanta K. Drug-related Problems and Its Predictors Among Hospitalized Heart Failure Patients at Jimma Medical Center, South West Ethiopia: Prospective Interventional Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):418-419. doi: 10.1186/s12872-022-02859-4.
181. Niraiyo YL, Kumela K, Kassa TD, Angamo MT. Drug Therapy Problems and Contributing Factors in the Management of Heart Failure Patients in Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia. *PLoS One.* 2018;13(10):6120-6134. doi:10.1371/journal.pone.0206120
182. Abdul-Ghaffar F, Md Redzuan A, Makmor-Bakry M, Muhamad Nor MA. Drug-Related Problems in Pulmonary Hypertension with Valvular Heart Disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2022;18:1069–1079. doi:10.2147/tcrm.s374291
183. Tian L, Wu J, Qi Z, Qian S, Zhang S, Song D, et al. Drug-related Problems Among Community-Dwelling Elderly with Ischemic Stroke in China. *Adv Clin Exp Med.* 2023;32(4):423–432. doi:10.17219/acem/155372
184. Abunahlah N, Elawaisi A, Velibeyoglu FM, Sancar M. Drug related Problems Identified by Clinical Pharmacist at the Internal Medicine Ward in Turkey. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(2):360–367. doi:10.1007/s11096-017-0585-5
185. Albayrak A, Başgut B, Bıkmaz GA, Karahalil B. Clinical Pharmacist Assessment of Drug-related Problems Among Intensive Care Unit Patients in a Turkish University Hospital. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):79-86. doi:10.1186/s12913-022-07494-5
186. Sancar M, Ozker P, Er E, Turan B, Okuyan B. The Implementation Of Pharmacist Driven Medication Reconciliation Program At The Admission To Hospital. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences.* 2014;4:226-231. <http://musbed.marmara.edu.tr>
187. Uitvlugt EB, Janssen MJA, Siegert CEH, Kneepkens EL, van den Bemt BJF, van den Bemt PMLA, et al. Medication-Related Hospital Readmissions Within 30 Days of Discharge: Prevalence, Preventability, Type of Medication Errors and Risk Factors. *Front Pharmacol.* 2021;12:567424. doi:10.3389/fphar.2021.567424:1-9
doi:10.3389/fphar.2021.567424

188. Huiskes VJB, van den Ende CHM, Kruijtbosch M, Ensing HT, Meijs M, Meijs VMM, et al. Effectiveness of Medication Review on the Number of Drug-related Problems in Patients Visiting the Outpatient Cardiology Clinic: A Randomized Controlled Trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(1):50–61. doi:10.1111/bcp.14125
189. Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL. Risk Factors for Heart Failure: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Med*. 2009;122(11):1023–1028. doi:10.1016/j.amjmed.2009.04.022
190. Kusumawardani L, Andrajati R, Nusaibah A. Drug-related problems in Hypertensive Patients: A Cross-Sectional Study from Indonesia. *J Res Pharm Pract*. 2020;9(3):140–145. doi:10.4103/jrpp.JRPP_20_16
191. Wang L, Ball PA. Pharmacists' Roles in the Management of Hyponatremia in Patients with Heart Failure. *IJTP*, 2013, 4(4): 850-857.
192. Anand I, Gupta P. How I Treat Anemia in Heart Failure. *Blood*. 2020;136(7):790–800. doi:10.1182/blood.2019004004
193. Martinez AS, Saef J, Paszczuk A, Bhatt-Chugani H. Implementation of a Pharmacist-managed Heart Failure Medication Titration Clinic. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(12):1070–1076. doi:10.2146/ajhp120267
194. Jabri AM, Assad HCh, Al-Jumaili AA. Pharmacist Role to Enhance the Prescribing of Hospital Discharge Medications for Patients After Heart Attack. *Saudi Pharm J*. 2020;28(4):473–479. doi:10.1016/j.jsps.2020.02.009
195. Abdela O, Bhagavathula A, Getachew H, Kelifa Y. Risk Factors for Developing Drug-Related Problems in Patients with Cardiovascular Diseases Attending Gondar University Hospital, Ethiopia. *J Pharm Bioallied Sci*. 2016;8(4):289-295. doi:10.4103/0975-7406.199335
196. Suzuki M, Matsue Y, Izumi S, Kimura A, Hashimoto T, Otomo K, et al. Pharmacist-led Intervention in the Multidisciplinary Team Approach Optimizes Heart Failure Medication. *Heart Vessels*. 2018;33(6):615–622. doi:10.1007/s00380-017-1099-8
197. Rana K, Jay J, Patel S, Sueta C, Deyo Z. A Retrospective Cohort Evaluation of a Pharmacist-Led Approach for Transitioning Patients to an Angiotensin Receptor—Neprilysin Inhibitor. *J Pharm Pract*. 2023;36(5):1061–1067. doi:10.1177/08971900221087087

198. Tee AHL, Campbell G, D'Silva A. Evaluating Initiation and Real-world Tolerability of Dapagliflozin for the Management of HFrEF. *Br J Cardiol.* 2023;30(1):21-25. doi:10.5837/bjc.2023.002
199. Seid E, Engidawork E, Alebachew M, Mekonnen D, Berha AB. Evaluation Of Drug Therapy Problems, Medication Adherence and Treatment Satisfaction Among Heart Failure Patients on Follow-up at a Tertiary Care Hospital in Ethiopia. *PLoS One.* 2020;15(8):781-797. doi:10.1371/journal.pone.0237781
200. Unlu O, Levitan EB, Reshetnyak E, Kneifati-Hayek J, Diaz I, Archambault A, et al. Polypharmacy in Older Adults Hospitalized for Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2020;13(11). doi:10.1161/circheartfailure.120.006977
201. Lien CTC, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo MET. Heart Failure in Frail Elderly Patients: Diagnostic Difficulties, Co-morbidities, Polypharmacy and Treatment Dilemmas. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(1):91-98. doi:10.1016/s1388-9842(01)00200-8
202. Urbina O, Ferrández O, Luque S, et al. Patient Risk Factors for Developing a Drug-related Problem in a Cardiology Ward. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;11:9-15. doi:10.2147/TCRM.S71749
203. Gastelurrutia P, Benrimoj SI, Espejo J, Tuneu L, Manges MA, Bayes-Genis A. Negative Clinical Outcomes Associated With Drug-Related Problems in Heart Failure (HF) Outpatients: Impact of a Pharmacist in a Multidisciplinary HF Clinic. *J Card Fail.* 2011;17(3):217–223. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.10.009.
204. Rottlaender D, Scherner M, Schneider T, Erdmann E. Multimedikation, Compliance und Zusatzmedikation bei Patienten mit Kardiovaskulären Erkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007;132(4):139–144. doi:10.1055/s-2007-959300
205. Wondesen A, Berha AB, Woldu M, Mekonnen D, Engidawork E. Impact of Medication Therapy Management Interventions on Drug Therapy Problems, Medication Adherence and Treatment Satisfaction Among Ambulatory Heart Failure Patients at Tikur Anbessa Specialised Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: A One-group Pre–post Quasi-Experimental Study. *BMJ Open.* 2022;12(4):913-915. doi:10.1136/bmjopen-2021-054913
206. Sharma S, Chhetri H, Alam K. A Study of Potential Drug-drug Interactions Among Hospitalized Cardiac Patients in a Teaching Hospital in Western Nepal. *Indian J Pharmacol.* 2014;46(2):152-156. doi:10.4103/0253-7613.129303

207. Straubhaar B, Krähenb S, Krähenbühl K, Schlienger RG. The Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions in Patients with Heart Failure at Hospital Discharge, Drug Safety. 2006;29(1):79-90. doi:10.2165/00002018-200629010-00006
208. Roblek T, Trobec K, Mrhar A, Lainscak M. Potential Drug-drug Interactions in Hospitalized Patients with Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Arch Med Sci. 2014;5:920–932. doi:10.5114/aoms.2014.46212



EKLER

EK-1. İlgili Sorunlar için PCNE Sınıflandırması V9.00

Temel Sınıflandırma

	Kod V9.0	Birincil alanlar
Sorunlar (olası olanlar da dahil olmak üzere)	S1 Tedavinin etkililiği Farmakoterapinin etkisi (veya etkisizliği) ile ilgili (olası veya) mevcut bir sorun var S2 Tedavi güvenliliği Hasta bir advers ilaç olayından muzdarip olmaktadır veya olabilir S3 Diğer	
Nedenler (olası sorunların olası nedenleri de dahil olmak üzere)	N1 N2 İlaç seçimi İLİS'in nedeni ilaç seçimiyle ilgili olabilir N3 Dozaj şekli İLİS'in nedeni dozaj şekli seçimiyle ilgilidir N4 Doz seçimi İLİS'in nedeni doz rejimi seçimiyle ilgili olabilir N5 Tedavi süresi İLİS'in nedeni tedavinin süresiyle ilgilidir N6 Dağıtım (ilaç sunumu) İLİS'in nedeni reçete yazma ve ilaç dağıtım (sunum) sürecinin lojistiğiyle ilgili olabilir N7 İlaç kullanım süreci İLİS'in nedeni (kullanım talimatındaki) uygun yönergelere rağmen, ilacın bir sağlık çalışanı veya hasta bakımından sorumlu kişi tarafından hastaya uygulanma şekliyle ilgilidir N8 Hastayla ilgili İLİS'in nedeni hastanın kendisi ve (bilerek veya bilmeden yaptığı) davranışıyla ilgili olabilir N9 Hasta nakli ile ilgili İLİS'in nedeni hastaların birincil, ikincil ve üçüncül bakım kurumları arasında veya tek bir bakım kurumu içindeki nakli ile ilgili olabilir N9 Diğer	
Planlanan Girişimler	G0 Girişim yapılmadı G1 Reçeteyi yazan hekim düzeyinde G2 Hasta düzeyinde G3 İlaç düzeyinde G4 Diğer	
Girişimin Kabul Durumu	K1 Girişim kabul edildi K2 Girişim kabul edilmedi K3 Diğer	
İLİS'in Durumu	Ç0 Sorunun durumu bilinmiyor Ç1 Sorun çözümlendi Ç2 Sorun kısmen çözümlendi Ç3 Sorun çözümlenmedi	

Sorunlar

Birincil Alan	Kod V9.0	Sorun
1. Tedavinin etkililiği Farmakoterapinin etkisi (veya etkisizliği) ile ilgili (olası veya) mevcut bir sorun var	S1.1 S1.2 S1.3	İlaç tedavisi etkili olmamış İlaç tedavisinin etkisi istenilen düzeyde değil Tedavi edilmemiş belirtiler veya endikasyon mevcut
2. Tedavi güvenliliği Hasta bir advers ilaç olayından muzdarip olmaktadır veya olabilir. <i>Not: Eğer spesifik bir neden yoksa Neden kodlamasını atlayın.</i>	S2.1	(Olası veya) mevcut advers ilaç olayı
3. Diğer	S3.1	Tedavinin maliyet-etkililiği ile ilgili bir sorun
	S3.2	Gereksiz ilaç-tedavisi
	S3.3	<i>Net olmayan sorun/şikayet. Daha ileri düzeyde açıklama gerekli (lütfen bu şikâi yalnızca diğer seçenekler geçersizse işaretleyin)</i>



Olası Sorun



Mevcut Sorun

Nedenler (Olası Sorunların Olası Nedenleri de Dahil Olmak Üzere)

Not: Bir sorunun birden fazla nedeni olabilir

Birincil Alan	Kod V9.0	Neden
1. İlaç seçimi (Olası veya) mevcut İLİS'in nedeni (hasta veya sağlık çalışanı tarafından yapılan) ilaç seçimiyle ilgilidir	N1.1 N1.2 N1.3 N1.4 N1.5 N1.6 N1.7	Kılavuzlara / formülere göre uygun olmayan ilaç Uygun olmayan ilaç (kılavuzlara uygun ancak diğer bir yönden kontrendike) İlaç için endikasyon yok İlaçların diğer ilaçlarla veya bitkisel vb gıda takviyeleri ile uygun olmayan kombinasyonu Terapötik grup veya etkin maddenin uygun olmayan tekrarı Mevcut bir endikasyon için ilaç tedavisi verilmemekte Endikasyon için çok fazla sayıda ilaç reçete edilmiş
2. Dozaj formu İLİS'in nedeni dozaj formu seçimiyle ilgilidir	N2.1	(Bu hasta için) uygun olmayan dozaj şekli

Reçete yazma ve ilaç seçimi	3. Doz seçimi İLİS'in nedeni doz veya doz rejimi seçimiyle ilgilidir	N3.1 N3.2 N3.3 N3.4 N3.5	İlaç dozu çok düşük İlaç dozu çok yüksek Doz rejimi yeterli sıklıkta değil Doz rejimi çok sık Dozun zamanlaması ile ilgili talimatlar açık değil, yanlış veya eksik
	4. Tedavi süresi İLİS'in nedeni tedavinin süresiyle ilgilidir	N4.1 N4.2	Tedavi süresi çok kısa Tedavi süresi çok uzun
Dağıtım	5. Dağıtım (sunum) İLİS'in nedeni reçete yazma ve ilaç dağıtım (sunum) sürecinin lojistiğiyle ilgilidir	N5.1 N5.2 N5.3 N5.4	Reçetede yazılmış olan ilaç temin edilemiyor Gerekli bilgi verilmemiş Yanlış ilaç, potens veya doz önerilmiş (reçetesiz ürün) Yanlış ilaç veya potens dağıtılmış (verilmiş)
İlaç Kullanımı	6. İlaç kullanım süreci İLİS'in nedeni (kullanım talimatındaki) uygun dozlam yönergelerine rağmen, ilacın bir sağlık çalışanı veya hasta bakımından sorumlu kişi tarafından hastaya uygulanma şekliyle ilgilidir	N6.1 N6.2 N6.3 N6.4 N6.5 N6.6	Uygulama ve/veya doz aralıklarının zamanlaması uygun değil İlaç gerektiğinden az uygulanıyor İlaç gerektiğinden fazla uygulanıyor İlaç hiç uygulanmıyor Yanlış ilaç uygulanıyor İlaç yanlış yoldan uygulanıyor
	7. Hastayla ilgili İLİS'in nedeni hastanın kendisi ve (bilerek veya bilmeyerek yaptığı) davranışıyla ilgilidir	N7.1 N7.2 N7.3 N7.4 N7.5 N7.6 N7.7 N7.8 N7.9 N7.10	Hasta reçetede yazılmış olandan daha az ilaç kullanıyor/alıyor veya ilacını hiç kullanmıyor Hasta reçetede yazılmış olandan daha fazla ilaç kullanıyor/alıyor Hasta ilacı suistimal ediyor (düzenlenmemiş aşırı-kullanım) Hasta gereksiz ilaç kullanıyor Hasta ilaçla etkileşen besin alıyor Hasta ilacı uygun olmayan koşullarda saklıyor Uygun olmayan zamanlama veya doz aralıkları Hasta ilacı yanlış şekilde uygulamakta/kullanmakta Hasta ilacı/dozaj şeklini tarif edilen şekilde kullanma becerisine sahip değil Hasta yönergeleri doğru şekilde anlayamıyor

Kesintisiz bakım	8. Hasta nakli ile ilgili İLİS'in nedeni hastaların birincil, ikincil ve üçüncül bakım kurumları arasında veya tek bir bakım kurumu içindeki nakli ile ilgili olabilir	N8.1 N8.2 N8.3 N8.4 N8.5	Hasta nakli sırasında ilaç uzlaşısı yapılmamış Güncellenmiş bir ilaç listesi mevcut değil Taburculuk/nakil durumlarında ilaçla ilgili ne yapılacağına dair bilgi eksik veya yok Hasta hakkında yetersiz klinik bilgi Hasta hastaneden veya klinikten taburcu olurken gerekli ilaç verilmemiş
	9. Diğer	N9.1 N9.2 N9.3	Tedavi sonucu (terapötik ilaç izlemi de dahil olmak üzere) izlenmemiş veya uygun olmayan şekilde izlenmiş Diğer neden; belirtin Belli bir neden yok

Planlanan Girişimler

Not: Bir sorun birden fazla girişime yol açabilir.

Birincil Alan	Kod V9.0	Girişim
Girişim yapılmadı	G0.1	Girişim yapılmadı
1. Reçeteyi yazan hekim düzeyinde	G1.1 G1.2 G1.3 G1.4	Reçeteyi yazan hekim yalnızca bilgilendirildi Reçeteyi yazan hekimden bilgi alındı Reçeteyi yazan hekime girişim teklif edildi Girişim reçeteyi yazan hekimle birlikte tartışıldı
2. Hasta düzeyinde	G2.1 G2.2 G2.3 G2.4	Hasta (ilaç) danışmanlığı yapıldı Sadece yazılı bilgi verildi Hasta reçeteyi yazan hekime yönlendirildi Aile üyesi/hasta bakımından sorumlu kişiyle konuşuldu
3. İlaç düzeyinde	G3.1 G3.2 G3.3 G3.4 G3.5 G3.6	İlaç olarak değiştirildi Doz olarak değiştirildi Formülasyon olarak değiştirildi Kullanma talimatı olarak değiştirildi İlaç kullanımına ara verildi veya ilaç kesildi Yeni ilaca başlandı
4. Diğer girişim veya aktivite	G4.1 G4.2	Diğer girişim (belirtin) İlaç yan etkileri yetkili birimlere bildirildi

Girişim Önerilerinin Kabul Durumu

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

Birincil alan	Kod V9.0	Uygulama
1. Girişim kabul edildi (reçeteyi yazan hekim veya hasta tarafından)	K1.1 K1.2 K1.3 K1.4	Girişim kabul edildi ve tamamen uygulandı Girişim kabul edildi, kısmen uygulandı Girişim kabul edildi fakat uygulanmadı Girişim kabul edildi, uygulanma durumu hakkında bilgi yok
2. Girişim kabul edilmedi (reçeteyi yazan hekim veya hasta tarafından)	K2.1 K2.2 K2.3 K2.4	Girişim kabul edilmedi: uygulanması mümkün değil Girişim kabul edilmedi: mutabakata varılamadı Girişim kabul edilmedi: diğer neden (belirtiniz) Girişim kabul edilmedi: nedeni bilinmiyor
3. Diğer (kabul durumu hakkında bilgi yok)	K3.1 K3.2	Girişim önerildi, kabul durumu bilinmiyor Girişim önerilmedi

İLİS'in Durumu

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

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

EK-2. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu araştırma başvurusu onay belgesi (1. Sayfa)



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
 Tel:0 232 390 4219 - 373 78 81 Fax: 0232 390 21 34
 e-mail: aetikk@mail.ege.edu.tr www.aek.med.ege.edu.tr



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu : 22-12.1/3																		
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kardiyoloji Kliniğine Başvuran Evre C ve Evre D Kalp Yetersizliği Olan Hastaların İlaç Tedavisinin Değerlendirilmesinde Klinik Eczacılık Yaklaşımı																		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-																		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sanem NALBANTGİL																		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji																		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı																		
	VARSA İDARİ SORUMLU ÜNVANI/ADI/SOYADI	-																		
	DESTEKLEYİCİ	-																		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ ÜNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)	-																		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-																		
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">FAZ 1</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>FAZ 2</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>FAZ 3</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>FAZ 4</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>Gözlemsel İlaç Çalışması</td> <td style="text-align: center;">☒</td> </tr> <tr> <td>Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>İn Vitro Tıbbi Tanı Cihazları ile Yapılan Performans Değerlendirme Çalışmaları</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>İlaç Dışı Klinik Araştırma</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Diğer ise belirtiniz</td> </tr> </table>	FAZ 1	☐	FAZ 2	☐	FAZ 3	☐	FAZ 4	☐	Gözlemsel İlaç Çalışması	☒	Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması	☐	İn Vitro Tıbbi Tanı Cihazları ile Yapılan Performans Değerlendirme Çalışmaları	☐	İlaç Dışı Klinik Araştırma	☐	Diğer ise belirtiniz	
	FAZ 1	☐																		
	FAZ 2	☐																		
	FAZ 3	☐																		
	FAZ 4	☐																		
	Gözlemsel İlaç Çalışması	☒																		
Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması	☐																			
İn Vitro Tıbbi Tanı Cihazları ile Yapılan Performans Değerlendirme Çalışmaları	☐																			
İlaç Dışı Klinik Araştırma	☐																			
Diğer ise belirtiniz																				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">TEK MERKEZ ☒</td> <td style="width: 25%;">ÇOK MERKEZLİ ☐</td> <td style="width: 25%;">ULUSAL ☒</td> <td style="width: 25%;">ULUSLARARASI ☐</td> </tr> </table>	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐															
TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐																	

Yasemin Yıldırım
YASAMIN YILDIRIM
 EÜTF Klinik Araştırmaları
 Etik Kurulu Sekreteri

Etik Kurul Başkanı'nın Ünvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Neslihan KARACA	<i>Neslihan Karaca</i>	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Beklenilen Tarih	Beklenilen Tarih / Mesele	Sayfa
			22	30.04.2015/07	1/1

EK-2. Devamı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu araştırma başvurusu onay belgesi (2. Sayfa)

T.C. EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR						
Tel: 0 232 390 4219 - 373 78 81 Fax: 0232 390 21 34						
e-mail: aetikk@mail.ege.edu.tr www.ask.med.ege.edu.tr						
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ						
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Kardiyoloji Kliniğine Başvuran Evre C ve Evre D Kalp Yetersizliği Olan Hastaların İlaç Tedavisinin Değerlendirilmesinde Klinik Eczacılar Yalıtımı				
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU						
KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu : 22-12.1/3				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlgili (*)	Katılım (**)	İmza
Doç. Dr. Neslihan KARACA Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk İmmünoloji Ve Alerji BD	K	☒ E ☒ H	☒ E ☒ H	
Prof. Dr. Şafak TANER Başkan Yardımcısı	Halk Sağlığı	E.Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	☒ E ☒ H	☒ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Emine Serra KAMER Üye	Radyasyon Onkolojisi	E.Ü. Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD	K	☒ E ☒ H	☒ E ☒ H	
Prof. Dr. Mine DÜNDAR CÖMLEKOĞLU Üye	Protetik Diş Tedavisi	E.Ü. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD	K	☒ E ☒ H	☒ E ☒ H	
Prof. Dr. Özen ÖNEN SERTÖZ Üye	Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları AD.	K	☒ E ☒ H	☒ E ☒ H	
Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	☒ E ☒ H	☒ E ☒ H	
Prof. Dr. Cengiz CEYLAN Üye	İç Hastalıkları ve Hematoloji	SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları AD.	E	☒ E ☒ H	☒ E ☒ H	
Doç. Dr. Erdal BİNBOĞA Üye	Biyofizik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyofizik AD.	E	☒ E ☒ H	☒ E ☒ H	
Doç. Dr. İpek KAPLAN BULUT Üye	Çocuk Nefroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Nefroloji BD	K	☒ E ☒ H	☒ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Uzm. Dr. Hilal EROL Üye	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☒ E ☒ H	☒ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Uzm. Ecz. Ebru BEDİR Üye	Eczacı	E.U. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☒ E ☒ H	☒ E ☒ H	
Avukat Mehmet ÖGET Üye	Hukuk	Serbest	E	☒ E ☒ H	☒ E ☒ H	
Füsun ÇAĞATAY Üye	Sağlık Meslek Mensubu Olmayan Üye	Ev Hanımı	K	☒ E ☒ H	☒ E ☒ H	

* Araştırma ile İlgili
** Toplantıda Bulunma

Yönetim Kurulu Başkanı
EÜTF Klinik Araştırmaları
Etik Kurulu Sekreteri

Etik Kurul Başkanı'nın Unvanı/Adı/Soyadı:	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Bölge Kodu	Rev. Tarihi / Hs. no	Sayı
Doç. Dr. Neslihan KARACA		22	30.04.2018/97	1A

EK-2. Devamı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu araştırma başvurusu onay belgesi (3. Sayfa)

T.C. EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU																					
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR Tel: 0 232 390 4219 - 373 78 81 Fax: 0232 390 21 34 e-mail: aetikk@mail.ege.edu.tr www.aek.med.ege.edu.tr																					
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ																					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kardiyoloji Kliniğine Başvuran Evre C ve Evre D Kalp Yetersizliği Olan Hastaların İlaç Tedavisinin Değerlendirilmesinde Klinik Eczacılık Yaklaşımı																				
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-																				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Belge Adı</th> <th>Tarihi</th> <th>Versiyon Numarası</th> <th>Dili</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ</td> <td>06.12.2022</td> <td>2</td> <td>Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐</td> </tr> <tr> <td>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU</td> <td>02.12.2022</td> <td>2</td> <td>Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐</td> </tr> <tr> <td>ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ</td> <td></td> <td></td> <td>Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐</td> </tr> <tr> <td>OLGU RAPOR FORMU</td> <td>02.12.2022</td> <td>2</td> <td>Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐</td> </tr> </tbody> </table>	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	06.12.2022	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	02.12.2022	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	OLGU RAPOR FORMU	02.12.2022	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili																	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	06.12.2022	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐																	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	02.12.2022	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐																	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐																	
OLGU RAPOR FORMU	02.12.2022	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐																		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Belge Adı</th> <th>Açıklama</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SİGORTA Poliçe Süresi / Poliçe Nu</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>ARAŞTIRMA BÜTÇESİ</td> <td>☒ İmza Tarihi: 07.11.2022</td> </tr> <tr> <td>BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>ILAN</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>YILLIK BİLDİRİM</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>SONUÇ RAPORU</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ</td> <td>☐</td> </tr> </tbody> </table>	Belge Adı	Açıklama	SİGORTA Poliçe Süresi / Poliçe Nu	☐	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ İmza Tarihi: 07.11.2022	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	ILAN	☐	YILLIK BİLDİRİM	☐	SONUÇ RAPORU	☐	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	Belge Adı	Açıklama																			
	SİGORTA Poliçe Süresi / Poliçe Nu	☐																			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ İmza Tarihi: 07.11.2022																			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐																			
	ILAN	☐																			
	YILLIK BİLDİRİM	☐																			
	SONUÇ RAPORU	☐																			
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐																				
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 22-12.1/3 Tarih: 13.12.2022 Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.																				
	EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ÇALIŞMA ESASI İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: Doç. Dr. Neslihan KARACA																				
<i>Yasemin YALDIZ</i> Yasemin YALDIZ EÜTF Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Sekreteri																					
<table border="1"> <tr> <td>Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Neslihan KARACA</td> <td>Araştırma Başvurusu Onay Belgesi</td> <td>Belge Kodu: 22</td> <td>Rev. Tarihi / No: 30.04.2018/07</td> <td>Sayfa: 14</td> </tr> </table>		Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Neslihan KARACA	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu: 22	Rev. Tarihi / No: 30.04.2018/07	Sayfa: 14															
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Neslihan KARACA	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu: 22	Rev. Tarihi / No: 30.04.2018/07	Sayfa: 14																	

EK-3. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu araştırma onayı (1. Sayfa)



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu**

Sayı : E-66175679-514.05.32-1005030
Konu : Gözlemsel Çalışma [23-AKD-02]

01.02.2023

Sayın Prof. Dr. Sanem NALBANTGİL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı
İZMİR

İlgili Kurum evrak kayıt 03.01.2023 (tarihli), E-85521274-000-2083706 sayılı yazınız

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Kardiyoloji Kliniğine Başvuran Evre C ve Evre D Kalp Yetersizliği Olan Hastaların İlaç Tedavisinin Değerlendirilmesinde Klinik Eczacılık Yaklaşımı
Koordinatör:	Prof. Dr. Sanem NALBANTGİL
Koordinatör Merkez:	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi KAEK

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

Araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Bu belge, güncel hükümlerle uyumlu olarak hazırlanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: ZW56566Fsk1Hsk1Hsk1U2JAXSHY3ZmX Belge Tutarlı Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-etik-eby5>
Süplümü Mühürleşti: 21.05.2023, Sıra No: 506520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 214 36 00 Faks No: (0 312) 214 34 60
e-Posta: bulgus@ilac.gov.tr İletişim Adresi: bulgus@ilac.gov.tr
Kapı Adresi: bulgus@ilac.gov.tr



EK-3. Devamı T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu araştırma onayı (2. Sayfa)



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	06.12.2022	2
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	02.12.2022	2
Olgu Rapor Formu	02.12.2022	2
Bütçe	07.11.2022	-
Etik Kurul Kararı	13.12.2022	22-12.1/3

İlgili yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımıyla güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Elif İnci ERGÖNÜL
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

EK-4. Bilgilendirilmiş Gönüllü olur formu (BGOF) örneği

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

Katılacağınız çalışma ‘‘ Kardiyooloji Kliniğine Başvuran Evre C ve Evre D Kalp Yetersizliği Olan Hastaların İlaç Tedavisinin Değerlendirilmesinde Klinik Eczacılık Yaklaşımı’’ dır. Bu çalışma uzmanlık tezi için yapılan bir araştırmadır. Araştırmada sizin normalde kullandığınız ve hekimin reçete ettiği ilaçlar incelenecek ve değerlendirilecektir.

Çalışmanın Amacı

Çalışmamızın amacı sorumlu hekim tarafından onaylı ilaç tedavisi sürecinin klinik eczacı tarafından değerlendirmesi ve anlamlı bulunan ilaç kaynaklı problemlere ait verilerin toplanması ve değerlendirilmesi ile hastaların ilaç tedavilerinde ortaya çıkan ve/veya çıkma potansiyeli olan ilaçla ilişkili sorunlara yönelik klinik bilgiler elde etmektir.

Bu amaç doğrultusunda klinik araştırma kapsamında beklenen faydalar arasında ilaç tedavisindeki olası problemlerin tespit edilmesine bağlı olarak ilaç tedavisi nedeniyle hastaların ilaç tedavisine uyumunun artırılmasını, hastanede yatış sürelerinin azaltılmasını, hastaneye yansıyan maliyetlerin düşürülmesini belirtmek gibi durumlar yer almaktadır.

Sizin için beklenen bir yarar yoktur, gelecekteki hastalara yardımcı olabilecek veriler elde etmeyi umuyoruz

Çalışmada Yapılacaklar

Kardiyooloji kliniğinde yatan hasta iseniz, siz ve/veya yakınınızdan ilaç öyküsü alınacaktır. Sorumlu hekiminiz ile yapılan günlük vizitlere katılım sağlanacaktır. Yatışınız boyunca aldığınız ilaçlar hastanenin kendi sisteminden takip edilecektir. Hekiminizin istediği kan tahlilleri ve diğer tetkikleriniz incelenecektir.

Kardiyooloji polikliniğine başvuran hasta iseniz, siz ve/veya yakınınızdan ilaç öyküsü alınacaktır. Hekiminiz tarafından istenen tetkiklerin sonuçları takip edilecektir ve reçete edilen ilaçlar incelenecektir.

Kan tahlillerinizden serum elektrolitler, hemogram, idrar analizi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, ilaç düzeyi bakılacaktır. Tüm tetkikler sorumlu hekiminiz istediği zamanda alınacak ve bakılacaktır. Çalışma için ek tetkik istenmeyecektir.

Araştırmaya 200±20 hastanın katılım göstermesi beklenmektedir.

Kardiyooloji kliniğinde yatışınızda ve poliklinik kontrollerinde çalışma süresi bitinceye kadar takip edileceksiniz.

Araştırma sırasında size uygulanacak rutin tedavi değişmeyecektir. Araştırma kapsamında vücudunuza herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Rutinde yapılanlara aynı şekilde devam edilecektir. Araştırma sırasında size yeni bir ilaç uygulanmayacaktır.

Tedaviniz sırasında araştırma için yalnızca ilaç tedavi süreciniz açısından gözlemleneceksiniz. Rutin tedavinize herhangi bir müdahale olmayacaktır.

Bu araştırma gözlemsel bir çalışma olduğundan öngörülebilir risk yoktur.

Gözlemsel bir çalışma olduğu için size araştırma kapsamında herhangi bir sigorta yapılmayacaktır. Araştırma kapsamında sizden rutin tedaviniz dışında herhangi bir tetkik istenmeyecektir.

Gönüllü olarak araştırmaya katılımınız isteğe bağlıdır ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebileceksiniz veya araştırmadan çekilebileceksiniz.

Kişisel Bilgiler Hakkında

Araştırmamızda isminiz yer almayacaktır. Olgu numarası belirtilecektir. Gönüllü olarak kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak ve kamuoyuna açıklanamayacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. Araştırma kapsamında sizden alınacak kişisel bilgiler olarak yaş, cinsiyet, lokasyon, sağlık verisi, ırk yer alacaktır.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri gönüllü orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri bulunabilecektir ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalamanız ile söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.

Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Size araştırma, kendi haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir ilaç kaynaklı istenmeyen etki hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceğiniz kişiler ile bu kişilere ait günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları sağlanacaktır.

Gözlemsel çalışma olduğu için gönüllü olarak araştırmaya katılımınızı sona erdirecek durum veya olay yoktur. Çalışmaya katılımınızı sona erdirmek tamamen sizin isteğinize bağlı olacaktır.

Çalışma kapsamında sizden herhangi bir biyolojik materyal alınmayacaktır. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onay Formunun bir kopyası da size verilecektir.

“Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda ismi geçen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.”

“Araştırma kapsamında, kişisel sağlık verilerim de (kan tahlillerinizden serum, hemogram, idrar analizi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve ilaç düzeyleri) dahil olmak üzere tüm kişisel verilerimin toplanmasına, işlenmesine, olur formunda belirtildiği şekilde paylaşılmasına, anonim hale getirilerek, bilimsel çalışmalarda kullanılmasına ve yurtdışına aktarılmasına AÇIK RIZAM ile onay veriyorum.”

Gönüllünün

Adı ve Soyadı:

İmza:

Tarih:

Bilgilendirme Yapan Yardımcı Araştırmacının

Adı ve Soyadı: Araş. Gör. Bahar ÇELEBİ

Cep Telefonu:

İmza:

Tarih:

Çalışma Süresince Ulaşabileceğiniz Sorumlu Hekimin

Adı ve Soyadı: Prof. Dr. Sanem NALBANTGİL

Cep Telefonu:

Gerekirse olur işlemine tanıklık eden kişinin

Adı ve Soyadı:

İmza:

Tarih:

EK-5. Olgu Rapor Formu örneği

Olgu Rapor Formu

Yatış Tarihi:

İlaç Öyküsü alım tarihi:

İkametgah

Cinsiyet:

Doğum Tarihi:

Boy/Kilo:

Alerji:

Sigara/Alkol/ Madde kullanımı:

Geliş Nedeni/Şikayeti:

Özgeçmiş/Soygeçmiş:

Tanılar:

	Kullanılan ilaçların adı	Kullanım şekli	Endikasyon	Yatış süresince tedavi	Taburculuk noktası	Not
1)						
2)						
3)						
4)						
5)						
6)						
7)						

Eczacı Notu:

Hasta İzlem Formu

Tarih:

Hasta Kodu:

Yatan hasta/Poliklinik hastası:

Tanılar:

[illegible]

Hastaların tetkik sonuçları

	Tarih								
Biyokimya Parametre									
AST/ALT									
ALP/GGT									
Albumin/ Globulin									
Tot Bil/Ind Bil/ D. Bil									
LDH									
NT-proBNP									
Açlık Glukoz/Rand. Glu									
Trigliserid/Kolesterol									
Üre/Kreatinin									
eGFR/CrCl									
Ürik Asit									
Na/K									
Ca/Mg/Fosfor									
CRP									
INR/aPTZ									
Hb/ Trombosit									
Nötrofil/Lökosit									
Hematokrit									
Diğoksin kan düzeyi									
Diğer:									

İlaç Etkileşim Formu

Hasta Kodu:	Tarih:	
Yaş:	Cinsiyet:	Kilo:
Veri tabanı:		
İlaç Etkileşim Düzeyi:		
İlaç Etkileşimi Açıklaması:		

PCNE Sınıflandırması V9.00

Temel Sınıflandırılma kodu:

Sorunlar Kodu:

Nedenler Kodu:

İLİS-Kayıt Formu V9.00 kullanılacaktır.

(Sadece 1. ve 2. Sayfası kullanılması planlanmaktadır.)