

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YENİDOĞAN HASTALARDA İLAÇ KAYNAKLI SORUNLAR

Uzm. Ecz. Nadir YALÇIN

**Klinik Eczacılık Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2022**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YENİDOĞAN HASTALARDA İLAÇ KAYNAKLI SORUNLAR

Uzm. Ecz. Nadir YALÇIN

**Klinik Eczacılık Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN**

**ANKARA
2022**

ONAY SAYFASI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YENİDOĞAN HASTALARDA İLAÇ KAYNAKLI SORUNLAR
Nadir YALÇIN
Danışman: Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN

Bu tez çalışması 26.10.2022 tarihinde jürimiz tarafından “Klinik Eczacılık Programı”
nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: *Prof. Dr. Mesut SANCAR*
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Üye: *Prof. Dr. Şule YİĞİT*
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı

Üye: *Doç. Dr. Hasan Tolga ÇELİK*
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı

Üye: *Prof. Dr. Şule RABUŞ*
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Üye: *Doç. Dr. Aygün EKİNCİOĞLU*
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

27 Ekim 2022

Prof. Dr. Müge YEMİŞCİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

26 /10/2022

Nadir YALÇIN

i

¹“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Uzm. Ecz. Nadir YALÇIN

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimin her aşamasında, değerli bilgilerini ve tecrübelerini esirgmeden bana yol gösteren ve karşılaştığım her sorunda sabır ve ilgiyle elinden geleni sunan değerli danışman hocam Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN'a

Doktora eğitimime katkı sağlayan ve benden bilimsel ve manevi desteklerini bir an olsun esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU'na ve yüksek lisans tez danışmanım emekli Dr. Öğr. Üyesi Ayçe ÇELİKER'e,

Tez çalışmama başlarken ve çalışma süresi boyunca akademik ve klinik tecrübelerini benimle paylaşıp bana güvenen, sonsuz destek gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Murat YURDAKÖK'e, Prof. Dr. Şule YİĞİT'e, Doç. Dr. Hasan Tolga ÇELİK'e ve Prof. Dr. Karel ALLEGAERT'a,

Bu zorlu süreçte her an yanımda olan, desteğini ve tecrübesini esirgemeyen değerli arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Nursel SÜRMEİİOĞLU'na,

İstatistiksel analizlerin her aşamasında yardımsever ve akademik bir yaklaşımla tez çalışmama büyük katkı sunan Arş. Gör. Merve KAŞIKCI'ya,

Tez çalışmam boyunca bana yenidoğan yoğun bakım ünitesi ekibinin bir parçası olduğumu hissettiren ve yardımlarını esirgemeyen değerli yan dal uzmanlık asistanları Uzm. Dr. Gözdem KAYKI'ya, Uzm. Dr. Alper AYKANAT'a, Uzm. Dr. Ayşe TANDIRCIOĞLU'na, Uzm. Dr. İrem İYİGÜN'e ve tüm yenidoğan yoğun bakım ünitesi pediatri asistanı ve hemşirelerine,

Her zaman yanımda olan, yalnız bırakmayan ve destekleri ile bu zorlu süreçte cesaretimi ve özgüvenimi artıran değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yalçın, N., Yenidoğan Hastalarda İlaç Kaynaklı Sorunlar, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Eczacılık Programı Doktora Tezi, Ankara, 2022. Hastaneye yatışı yapılan yenidoğanlarda ilaç kaynaklı sorunların daha yüksek olmasının, kullanılan ilaçların çeşitliliği ve hastaların yaş, ağırlık ve tanılarındaki farklılıklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu tez çalışmasında, Hacettepe İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) Şubat 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında yatışı yapılan hastaların tüm tedavi basamaklarında tespit edilen ilaç kaynaklı sorunların (yan etki, ilaç etkileşimi ve ilaç hatası) risk matrisi kullanarak risk (olasılık ve şiddet) analizini gerçekleştirme, yapay zekâ teknolojisini kullanarak hasta odaklı bir yaklaşımla bu sorunların gerçekleşmeden tahmin edilmesini sağlayan modeller geliştirme ve bu modeller ile optimal farmakoterapinin uygulanması ile klinisyenlerin uyarı yorgunluğunu ve işyükünü azaltma amaçlanmıştır. Aynı zamanda YYBÜ’nden taburcu olan hastalarda malnütrisyon belirteci ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG) varlığını tahmin eden bir başka modelin daha geliştirilmesi amaçlanmıştır. Toplam 412 hastanın dahil edildiği çalışmada, 98 (%23,8) hastada saptanan 49 farklı ilaç kaynaklı yan etkiden 6’sı (%12,25) objektif risk analizine göre yüksek riskli bulunmuştur. Bununla birlikte 125 (%30,4) hastada potansiyel ilaç etkileşimi ve bu hastaların 38’inde (%30,3) klinik anlamlı belirteçlere sahip ilaç etkileşimi görülmüştür. Ayrıca 75 farklı klinik anlamlı ilaç etkileşiminden 4’ü (%5,33) yüksek riskli bulunmuştur. İlaç hatalarına bakıldığında ise hastaların 174’ünde (%42,2) hekim kaynaklı (reçeteleme ve monitörizasyon), 235’inde (%57,0) hemşire kaynaklı (hazırlama ve uygulama) en az bir hata türü saptanmıştır. Çalışmaya prospektif olarak dahil edilen hastalar, R programı (caret paketi) kullanılarak 10-kat çapraz doğrulama yöntemi ile randomize olarak 70:30 oranında bütün modellerde train ve test seti olarak ayrılmıştır. Elde edilen yan etki, ilaç etkileşimi, ilaç hatası ve malnütrisyon modellerinin doğru tahmin performansını gösteren AUC değerleri sırasıyla 0,862, 0,929, 0,920 ve 0,884 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak elde edilen risk analizleri ve yüksek performanslı tahmin modelleri ile klinik pratikte kullanılmak üzere geliştirilen web araçlarının; EUBG (<http://www.softmed.hacettepe.edu.tr/NEO-DEER/>), yan etki (http://softmed.hacettepe.edu.tr/NEO-DEER_Adverse_Effect/), ilaç etkileşimi (http://www.softmed.hacettepe.edu.tr/NEO-DEER_Drug_Interaction/) ve ilaç hatası (http://softmed.hacettepe.edu.tr/NEO-DEER_Medications_Error/) varlığını tahmin etmede kullanılmaya başlanmasıyla bu sorunların en aza indirileceği tahmin edilmektedir.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi, ilaç kaynaklı sorunlar, malnütrisyon, makine öğrenmesi, klinik eczacı

ABSTRACT

Yalçın, N., Drug-Related Problems in Neonatal Patients, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Clinical Pharmacy Program PhD Thesis, Ankara, 2022. The higher rate of drug-related problems (DRPs) in hospitalized neonates is associated with the diversity of prescribed drugs and differences in age, weight and diagnosis. The aims of this study were (i) to perform risk (probability and severity) analysis of drug-related problems [adverse drug reactions (ADRs), drug-drug interactions (DDIs), and medication errors (MEs)] detected in all treatment steps of patients admitted to the Hacettepe Children's Hospital neonatal intensive care unit (NICU) between February 2020 and June 2021 using the risk matrix, (ii) to develop models that predict these problems before they happen with a newborn-centered approach using artificial intelligence, (iii) to reduce the alert fatigue and workload of clinicians by implementing optimal pharmacotherapy with these models. At the same time, it was aimed to develop another model that predicts the presence of a malnutrition marker extrauterine growth restriction (EUGR) in patients discharged from the NICU. A total of 412 patients were included, 6 (1.25%) of 49 different ADRs were detected in 98 (23.8%) patients were found to be high-risk based on objective risk analysis. However, potential DDIs were observed in 125 (30.4%) patients and clinically significant DDIs were observed in 38 (30.3%) of these patients. In addition, 4 (5.33%) of 75 different clinically significant DDIs were found to be high risk category. Considering the MEs, at least one type of MEs was found in 174 (42.2%) patients originating from physicians (prescribing and monitoring), and 235 (57.0%) patients originating from nurses (preparation and administration). Patients who were included in the study prospectively randomized to train and test sets (70:30) in all models using a 10-fold cross-validation method with R Program (caret package). The AUC values demonstrated accurate prediction performance of the obtained models of ADRs, DDIs, MEs, and EUGR were found to be 0.862, 0.929, 0.920, and 0.884, respectively. As a result, it is estimated that these problems will be minimized with the use of web-tools developed for use in clinical practice with the obtained risk analyzes and high-performance prediction models to predict the presence of

EUGR (<http://www.softmed.hacettepe.edu.tr/NEO-DEER/>),

ADRs (http://softmed.hacettepe.edu.tr/NEO-DEER_Adverse_Effect/),

DDIs (http://www.softmed.hacettepe.edu.tr/NEO-DEER_Drug_Interaction/),

MEs (http://softmed.hacettepe.edu.tr/NEO-DEER_Medication_Error/).

Keywords: Neonatal intensive care unit, drug-related problems, malnutrition, machine learning, clinical pharmacist

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Preterm Doğum	4
2.1.1. Gebelik Yaşına Göre Küçük Bebek (İntrauterin Büyüme Geriliği)	4
2.1.2. Doğum Sonrası Küçük Bebek (Ekstrauterin Büyüme Geriliği)	5
2.2. Erken Membran Ruptürü	5
2.3. Yenidoğanlarda İlaç Kullanımı	5
2.3.1. Absorpsiyon	7
2.3.2. Dağılım	7
2.3.3. Metabolizma	8
2.3.4. Eliminasyon	8
2.4. Yenidoğanlarda İlaç Hataları	9
2.5. İlaç Sorunlarının Kökeni	13
2.5.1. Hasta İlişkili Sorunlar	14
2.5.2. Personel İlişkili Sorunlar	18
2.5.3. İlaç İlişkili Sorunlar	20
2.6. İlaç İlişkili Sorunları Önleme	24
3. BİREYLER VE YÖNTEM	35
3.1. Yan Etki Skoru	40
3.2. İlaç Etkileşimi Skoru	41

3.3. İstatistiksel Analiz	43
3.4. Karşılaştırılan Yöntemler	45
3.5. Modellerin Optimizasyonu ve Validasyonu	48
3.6. Model-1: Malnütrisyon	49
3.7. Model-2: Yan Etki	49
3.8. Model-3 ve Model-4: İlaç Etkileşimi ve İlaç Hatası	50
4. BULGULAR	51
4.1. Çalışmada Yer Alan Hastaların Demografik Verileri	52
4.2. Çalışmada Yer Alan Hastaların Risk Skorları	54
4.3. Hastalara Uygulanan İlaçlar ve PN Tedavisi	55
4.4. Hastalara Bakım Veren Hekim ve Hemşirelerin İş Yükü	57
4.5. Model-1: Malnütrisyon	59
4.6. Model-2: Yan Etki ve Risk Analizi	63
4.7. Model-3: İlaç Etkileşimi ve Risk Analizi	71
4.8. Model-4: İlaç Hatası	77
4.9. Tüm Modellerin Gözden Geçirilmesi	81
5. TARTIŞMA	82
5.1. Model-1: Malnütrisyon	84
5.2. Model-2: Yan Etki	87
5.3. Model-3: İlaç Etkileşimi	91
5.4. Model-4: İlaç Hatası	94
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	102
7. KAYNAKLAR	105
8. EKLER	117
Ek-1: Bebek Veri Formu	117
Ek-2: SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II) Mortalite Risk Skoru	118
Ek-3: NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System) Morbidite Skoru	119
Ek-4: Yenidoğan Beslenme Tarama Aracı	120
Ek-5: Erken Başlangıçlı Sepsis Risk Skoru	121
Ek-6: NASA-TLX İş Yükü Endeksi	122

Ek-7: İlaç Sorunu Takip Formu	124
Ek-8: Advers İlaç Reaksiyonu Algoritması	125
Ek-9: Yan Etki Takip Formu	126
Ek-10: İlaç Etkileşimi Olasılık Ölçeği	127
Ek-11: Etkileşim Takip Formu	128
Ek-12: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul Onayı	129
Ek-13: Dijital Makbuz	133
9. ÖZGEÇMİŞ	135

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AI	Yapay zekâ (<i>Artificial intelligence</i>)
APGAR	Görünüm, nabız, yüzünü buruşturma, aktivite ve solunum (<i>Appearance, Pulse, Grimace, Activity, and Respiration</i>)
ATC	Yapısal tedavi edici kimyasallar sınıflaması (<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
AUC	Eğri altında kalan alan (<i>Area under the curve</i>)
AUC PR	Pozitif kestirim değeri-duyarlılık eğrisi altında kalan alan (<i>Area under the precision-recall curve</i>)
AUC ROC	Alıcı işletim karakteristik eğrisi altında kalan alan (<i>Area under the receiver operating characteristic curve</i>)
BUN	Kan üre azotu
CDSS	Klinik karar destek sistemi (<i>Clinical decision support system</i>)
CRIB-II	Bebekler için klinik risk indeksi (<i>Clinical Risk Index for Babies-II</i>)
CARET	Sınıflandırma ve regresyon eğitimi (<i>Classification and Regression Training</i>)
cBUN	Düzeltilmiş kan üre azotu
CPOE	Bilgisayarlı hekim istem girişi (<i>Computerized physician order entry</i>)
ELBW	İleri derecede düşük doğum ağırlığı (<i>Extremely low birth weight</i>)
EMR	Erken membran rüptürü
EOS	Erken başlangıçlı sepsis (<i>Early onset sepsis</i>)
ESPGHAN	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloj ve Nutrisyon Derneği (<i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition</i>)
EUBG	Ekstrauterin büyüme geriliği
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GHT	Gestasyonel hipertansiyon
IUBG	Intrauterin büyüme geriliği
JCI	Uluslararası Akreditasyon Kuruluşu (<i>Joint Commission International</i>)

LBW	Düşük doğum ağırlığı (<i>Low birth weight</i>)
ML	Makine öğrenmesi (<i>Machine learning</i>)
MV	Mekanik ventilasyon
NASA-TLX	Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi-Görev Yük Endeksi (<i>National Aeronautics and Space Administration-Task Load Index</i>)
NCC MERP	İlaç Hatalarını Rapor Etme ve Önleme Koordinasyon Konseyi (<i>The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention</i>)
NNST	Yenidoğan Beslenme Tarama Aracı (<i>Neonatal Nutrition Screening Tool</i>)
NPV	Negatif kestirim değeri (<i>Negative Predictive Value</i>)
NTISS	Yenidoğan Terapötik Müdahale Puanlama Sistemi (<i>Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System</i>)
PN	Parenteral beslenme
PNA	Postnatal yaşı
PPV	Pozitif kestirim değeri (<i>Positive Predictive Value</i>)
RF	Rasgele orman (<i>Random Forest</i>)
RMSE	Kök ortalama kare hatası (<i>Root mean square error</i>)
SGA	Gebelik yaşı küçük olan (<i>Smaller gestational age</i>)
SNAPPE-II	Perinatal Uzantılı Neonatal Akut Fizyoloji Skoru-II (<i>Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II</i>)
SVK	Santral venöz katater
SVM	Destek vektör makinesi (<i>Support Vector Machine</i>)
VLBW	Çok düşük doğum ağırlığı (<i>Very low birth weight</i>)
YYBÜ	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa No:
2.1. İlaç kullanımını optimize etmeye yönelik kalite iyileştirme yaklaşımları	33
3.1. Veri toplama şeması	36
4.1. Çalışma grubuna dahil edilen hastaların dağılımı	51
4.2. Taburculukta kilo alımını tahmin etmede kullanılan değişkenlerin (%) önem grafiği	60
4.3. Taburculukta kilo alımının tahmininde kullanılan NNST ve NNST-Plus performanslarının AUC-ROC ve AUC-PR eğrisi ile karşılaştırılması	61
4.4. Taburculuk ağırlığını tahmin etmede kullanılan değişkenlerin (%) önem grafiği	62
4.5. Yan etki varlığını tahmin etmede kullanılan değişkenlerin (%) önem grafiği	69
4.6. Tasarlanan yan etki risk skorunun ROC eğrisi	70
4.7. Potansiyel ve klinik olarak anlamlı etkileşimlerin dağılımı	72
4.8. Potansiyel etkileşim varlığını tahmin etmede kullanılan değişkenlerin (%) önem grafiği	76
4.9. Yatış boyunca potansiyel ilaç etkileşimi varlığını tahmin eden modelin performansını gösteren AUC-ROC eğrisi	77
4.10. İlaç hatasının varlığını tahmin etmede kullanılan değişkenlerin (%) önem grafiği	80
4.11. Yatış boyunca ilaç hatasının varlığını tahmin eden modelin performansını gösteren AUC-ROC eğrisi	81

TABLOLAR

Tablo	Sayfa No:
2.1. Preterm doğuma neden olan risk faktörleri	4
2.2. Saptanan ilaç hatalarının ortaya koyabileceği zararlar ile ilişkisi	13
2.3. Yenidoğan yoğun bakımında kullanılan bazı ölçeklerin özellikleri	17
2.4. Bebek Duyarlılık Aracı	20
2.5. Yenidoğan hastalar için ilaç kaynaklı sorunlarda potansiyel risk matrisi örneği	33
3.1. Çalışmada toplanan veriler	39
3.2. Yan etki risk matrisi	41
3.3. İlaç etkileşimi risk matrisi	42
3.4. Bir makine öğrenmesi modelini değerlendirirken karşılaşılabilecek durumların 2x2 hata matrisi ile gösterimi	46
3.5. Sınıflandırma modellerinde kullanılan performans ölçütleri, formülleri ve tanımları	47
4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri (n=412)	53
4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların risk skorları	55
4.3. Çalışmaya dahil edilen hastaların kullandığı ilaçların dağılımı	56
4.4. Çalışmaya dahil edilen hastaların Bebek Duyarlılık Aracı'na göre seviyeleri ile hekim ve hemşirelerin iş yükü parametreleri	58
4.5. NNST ve NNST-Plus'ın sınıflandırma performansları açısından karşılaştırılması	61
4.6. Çalışmada yan etki gözlemlenen ilaçların uygulama yolu, ortaya çıkış süresi, olasılığı, şiddeti ve risk kategorisi (n=187)	66
4.7. Saptanan yan etkilerin olasılık ve şiddet analizlerine göre dağılımı	69
4.8. Yan etki varlığını tahmin etmede kullanılan değişkenlerin regresyon analizi	70
4.9. Çalışmada gözlemlenen klinik anlamlı etkileşimlerin türü, sonucu, maruziyet süresi, olasılığı, şiddeti ve risk kategorisi	73
4.10. Saptanan potansiyel ilaç etkileşimlerinin olasılık ve şiddetlerine göre dağılımı	75

4.11. Çalışmada gözlemlenen ilaç hatalarının hasta sayısı, maruziyet süresi ve toplam hasta gün içerisindeki dağılımı	78
4.12. Elde edilen tüm modellerin performanslarının karşılaştırılması	81

1. GİRİŞ

Doğumdan sonraki ilk 28 gün yenidoğan dönemi olarak tanımlanmaktadır. Gebeliğin 37 haftasını (259 gün) tamamlamadan gerçekleşen doğum 'preterm doğum', bu şekilde doğan bebekler ise 'prematüre' olarak adlandırılmaktadır. Tüm dünyada preterm doğum oranı %11 iken, bu oran Afrika ve Avrupa ülkelerinde sırasıyla, %18 ve %5 civarındadır (1). Bu preterm doğumların %84'ü gebeliğin 32-36 haftalarında iken, %10'u 28-32, %5'i ise 28'den daha düşük haftalarda gerçekleşmektedir. Prematüre bebekler doğumun ilk saniyelerinden itibaren yüksek mortalite ve morbidite riski altında olabilmektedir. Dünyada her yıl 15 milyon preterm doğum olmakta ve doğan bir milyon bebek prematüriteye bağlı komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirmektedir (2). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mortalite oranları son yıllarda sterilite ve ventilasyona verilen önem ile birlikte antenatal steroid ve postnatal sürfaktan tedavilerinin kullanımı ile azalma eğilimi göstermektedir. Doğum ağırlığı da gebelik haftası gibi mortalite üzerine etkili en önemli faktörlerden biridir. Doğum ağırlığı 2500 g ve üzerinde olan bebeklerde mortalite 2/1000 canlı doğum iken, 2500 g'ın altında bu oran tam 25 kat artmaktadır (3). Aynı şekilde 1500 g ve altındaki bebeklerde mortalite oranı 219/1000 canlı doğum iken, 500 g'ın altında doğan bebeklerde %85'e kadar yükselmektedir (4). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre beş yaş altı tüm çocuk ölümlerinin %45'ini yenidoğan hastalar oluşturmaktadır. Yenidoğan ölümlerinin %75'i ilk bir hafta içerisinde meydana gelirken, %25-45'i ise ilk gün içerisinde görülmektedir (5).

Türkiye'de bebek ölümlerine neden olan faktörler sıralandığında, ölümlerin %59'undan sorumlu olan prematürite ilk sırada yer almaktadır. İleri anne yaşı, yardımcı üreme teknikleri ve buna bağlı olarak çoğul gebeliklerin artış göstermesi, endikasyon dışı sezaryen doğumlar, maternal beslenme bozuklukları ve risk faktörlerinde artış (annede obezite, hipertansiyon, preeklampsi, vs.) görülmesi prematürite ve mortalite için birer risk faktörüdür (6).

Premature bebekler gebelik haftaları ya da doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılmaktadır. Gebelik haftasına göre;

- *Geç preterm*: Gebelik haftası 34 ile 36 hafta 6 gün arası olanlar,
- *Orta derecede preterm*: Gebelik haftası 32-33 hafta 6 gün arası olanlar,
- *Çok preterm*: Gebelik haftası 28-32 hafta arası olanlar,
- *İleri derecede preterm*: Gebelik haftası 28 haftanın altında olanlar.

Doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldığında ise;

- *Düşük doğum ağırlıklı (DDA)*: 1500-2500 g arasında doğanlar,
- *Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA)*: 1000-1500 g arasında doğanlar,
- *İleri derecede düşük doğum ağırlıklı (İDDDA)*: 1000 g altında doğanlar.

Prematüre doğan bebekler yoğun bakımda gerekli tedavilerini ve beslenme eğitimlerini aldıktan sonra, genellikle postmenstrüel (gebelik haftası+postnatal) yaşı 35-40 hafta olduğunda taburcu olmaktadır. Yaşamın ilk günlerinde yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan bu hastalar, taburcu olana kadar çok sayıda ilaç tedavisine maruz kalmaktadır. Bu hastaların tedavisinde görülebilecek her ilaç kaynaklı sorun; tedavinin sekteye uğramasına, yatış süresinin artmasına, mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir. Yenidoğanlarda zaman içerisinde hızla değişebilen patofizyolojik durumlar, kilo ve dağılım hacmi nedeniyle ilacın kinetiği ile birlikte etkinliği de değişebilmektedir. Bu değişimlere ek olarak yenidoğanlarda böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, immün yetmezlik ve enfeksiyona yatkınlık da görülebilmektedir. Sürekli değişen klinik yanıtlarından dolayı ilaç sayısında ve tedavisinde sıklıkla değişiklik yapılması söz konusu olabilmektedir. Bu gibi faktörler hassas bir popülasyon olan yenidoğanlarda ilaç optimizasyonunu sağlamayı ve insan doğası gereği görülebilecek ilaç hatalarını önlemeyi zorlaştırmaktadır. Bunun için hekim, eczacı, hemşire, diyetisyen ve diğer sağlık profesyonellerinden oluşan multidisipliner bir ekip ile çalışmak önem taşımaktadır. Özellikle farmakoloji, farmakokinetik, farmakodinami, farmakoekonomi gibi ilaç optimizasyonu alanında yoğun bir eğitim almış eczacıların ekip içerisinde yer alması gerektiği belirtilmektedir (7).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, prematüre ve cerrahi hastaların ilaç yönetimine klinik eczacıların dahil olması ile her bir yan etki ve ilaç etkileşiminin objektif risk analizinin yapılmasında ve sağlık personeli kaynaklı ilaç hatalarının

belirlenmesinde katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu tez çalışmasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ilaç tedavisi alan hastaların tüm tedavi basamaklarında ilaç kaynaklı sorunların tespit edilerek klinik eczacılık uygulamalarının olmadığı veya ilaç kaynaklı sorunların yüksek insidanda görüldüğü servislerde yapay zekâ teknolojisi ile bu sorunların gerçekleşmeden tahmin edilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Preterm Doğum

Preterm doğumların %80'i preterm doğum eylemi ya da membranların erken rüptürü nedeniyle kendiliğinden gelişmektedir. Anne yaşının 16'dan küçük veya 35'ten büyük olması, normal anne yaşına göre preterm doğum sıklığının %2-4 daha fazla görülmesine neden olmaktadır. Bununla birlikte maternal diyabet, kardiyovasküler/pulmoner ve enfeksiyöz hastalıklar, anemi, preeklampsi/eklampsi, tütün/alkol/madde kullanımı, fiziksel aktivitede azalma, çoğul gebelik gibi fetal faktörler preterm doğum için birer risk faktörüdür. Diğer risk faktörleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir (8).

Tablo 2.1. Preterm doğuma neden olan risk faktörleri

Demografik	Davranışsal	Maternal	Gebelik komplikasyonları
-Yaş -İrk -Sosyoekonomik durum	-Sigara kullanımı -Madde kullanımı -Düzensiz beslenme -Yetersiz prenatal bakım	-Kötü obstetrik öykü -Miyomlar -Hipertansiyon -Diyabet -Uterus/serviks anomalisi	-Çoğul gebelik -Amniyon sıvısında değişiklik -Vajinal kanama -Düşük beden kitle indeksi -Fetal anomali -Enfeksiyon

2.1.1. Gebelik Yaşına Göre Küçük Bebek (İntrauterin Büyüme Geriliği)

Gebelik yaşına göre küçük bebek (SGA) ve intrauterin büyüme geriliği (IUBG), sıklıkla eş anlamlı olarak kullanılan ancak farklı iki anlam taşıyan terimlerdir. SGA, bebeğin gebelik haftasına göre doğum ağırlığı 10. persentil altında olmasını ifade eder. IUBG ise genetik ya da çevresel etmenlerden dolayı in-utero büyüme potansiyeline ulaşamamış bebekleri ifade eder. SGA bebekler, her zaman IUBG olan bebekler olmamaktadır. IUBG, tüm gebeliklerin %5-82'inde görülmekte olup

bebeklerde ölüm riskini 5-6 kat artırmaktadır. Fetal büyüme kısıtlılığı çoğunlukla antenatal dönemde gerçekleştirilen sonografik inceleme ile saptanmaktadır.

2.1.2. Doğum Sonrası Küçük Bebek (Ekstrauterin Büyüme Geriliği)

Prematüre bebeklerde en sık morbidite nedeni olarak kabul edilen ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG); zayıf nörogelişim, pulmoner ve metabolik morbidite ile ilişkilidir. Doğum sonrası beslenme bozukluğunun da göstergesi olan bu durum, taburculuk anında 10 persentilin altında ağırlığa ya da 36-40 hafta postmenstrüel yaşa sahip bebekler için tanımlanmaktadır. EUBG'nin uzun dönem etkileri incelendiğinde ise özellikle 18-22 aylık dönemlerde büyümede azalma saptanmıştır. Bu nedenle yatışın erken döneminde parenteral lipid ve yüksek doz aminoasit uygulanması önerilmektedir (9).

2.2. Erken Membran Ruptürü

Doğum eyleminin başlamasından önce membranların rüptüre olması durumuna erken membran rüptürü (EMR) denmektedir. Term bebeklerde (≥ 37 hafta) bu durum fizyolojik bir süreç olarak kabul edilirken, preterm bebeklerde (< 37 hafta) meydana gelmesi ise patolojik bir süreçtir ve intrauterin enfeksiyona neden olabilmektedir. Genel olarak 37 haftanın altındaki gebeliklerde meydana gelen EMR'ler bir haftaya kadar sürebilmektedir. Risk faktörleri arasında kısa serviks, sigara ve madde kullanımı, düşük sosyoekonomik düzey, düşük beden kitle indeksi bulunmaktadır (10).

2.3. Yenidoğanlarda İlaç Kullanımı

Yenidoğanlarda antenatal glukokortikoidlerin ve neonatal sürfaktan tedavisinin artışı ile birlikte prematüre bebeklerin yaşama oranı artış göstermektedir. İlaç dağılımı ve metabolizmasının diğer yaşlara göre oldukça farklılık göstermesi bu özel popülasyonda ilaç kullanımında oluşabilecek olası sorunların ne denli önem arz ettiğini göstermektedir. Özellikle preterm bebeklerin çok hızlı bir şekilde büyümesi ile

birlikte günlük alınan ilaçların kilogram başına doz hesaplaması dinamik bir döngü içerisine girmektedir. Özellikle yaşamın ilk haftası içerisinde ilaç eliminasyonunun çocuklara göre daha yavaş olması, nefrotoksik olabilecek bazı ilaçların uygulama sıklıklarında ilk bir haftada değişkenlik olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte erken ve geç başlangıçlı sepsis, hipotansiyon, kalp debisinde azalma intravenöz uygulanan ilaçların etkinliğinde öngörülemeyen değişimlere neden olabilmektedir. Bebeklerdeki farmakodinamik yanıtta farklılıklara ek olarak, doz ve bu doza etki eden farmakokinetik süreçler, terapötik veya yanlılıkla maruz kalmanın etkililiğini ve/veya güvenliliğini esas olarak belirlemektedir. Belirli bir dozda, yenidoğan ve yetişkin arasında terapötik etkinlik ve toksik madde duyarlılığı açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır. Yenidoğanda olgunlaşmamış farmakokinetik süreçler bu tür farklılıkları açıklamaktadır. Yenidoğanların gelişimiyle birlikte; absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyonu yöneten fizyolojik ve biyokimyasal süreçler, önemli büyüme ve olgunlaşma değişimlerine uğramaktadır. Bu nedenle, bir maruziyete bağlı güvenliliğe ilişkin herhangi bir değerlendirme, bu olgunlaşma değişikliklerinin ilaç farmakokinetiği üzerindeki etkisini ve gelişmekte olan bebekte yanıtını dikkate almalıdır (11).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar (özellikle prematüre ve konjenital kalp hastaları) uzun yatış sürelerine bağlı olarak komplike ilaç tedavileri alabilmektedir. Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflaması'na (ATC) göre en sık reçete edilen farmakolojik gruplar; sistemik etkili anti-infektif, sinir sistemi, kan ve kan yapıcı organ, sindirim sistemi ve metabolizma, kardiyovasküler ve solunum sistemi, kas-iskelet sistemi, topikal, sistemik etkili ilaçlar şeklinde sıralanmaktadır. On binden fazla reçetede yer alan 181 farklı ilacın analiz edildiği ulusal bir çalışmaya göre, en sık reçete edilen ilaçlar fitomenadion (vitamin K₁), kolekalsiferol (vitamin D₃), kafein, amoksisilin ve gentamisin şeklinde sıralanmaktadır. Üç merkezli bu çalışmada özellikle kardiyovasküler ve sinir sistemi ilaçlarının kullanım oranında yoğun bakımlar arasında önemli farklılıklar olması, endikasyon dışı kullanıma bağlı olarak standardizasyonun ve fikir birliğinin oluşmaması ile ilişkilendirilmiştir (12). İki yüz elli binin üzerinde yenidoğan hastanın kullandığı ilaçları analiz eden bir başka ulusal çalışmada ise ampisilin, gentamisin, demir sülfat, multivitaminler ve sefotaksim

ilk beş sırada yer almaktadır. Bu çalışma ile birlikte 21. yy'ın başlarında kafein, levotroksin, flukonazol, hidroklorotiyazid, metronidazol gibi ilaçların kullanımında %50'den fazla artış olduğu saptanmıştır (13).

2.3.1. Absorpsiyon

Yenidoğanlarda ilacın absorpsiyonu, organ sistemlerinin olgunlaşma sürecinden büyük oranda etkilenmektedir. Genel olarak, sık sık beslenme nedeniyle mide boş olmadığı için, enteral ilaç absorpsiyonu potansiyel olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle, çoğu ilacın intravenöz uygulanması, biyoyararlanımı maksimum düzeye ulaştırmaktadır. Endotrakeal sürfaktan ve adrenalin, intrarektal parasetamol ve diazepam, bukkal glukoz uygulanması ise intravenöz uygulamaya alternatif seçeneklerdir. İntramusküler uygulama, ağrı ve kas kitlesinde azalmaya neden olabileceği için K vitamini dışındaki ilaçların bu yoldan uygulanması genel olarak tercih edilmemektedir. Bununla birlikte uygulanan bölgedeki doku perfüzyonunun yetersiz olmasından dolayı intramusküler ve subkütan yolla uygulanan ilaçların absorpsiyonu azalabilmektedir. Ayrıca, 28 hafta ve altında gestasyonel yaşa sahip bebeklerde keratin tabakasının oldukça ince olması, ilaçların deriden geçirgenliğini artırmaktadır. Bu nedenle kimyasal yanıklara ve sistemik metil alkol zehirlenmesine neden olabileceği için klorheksidin uygulanması önerilmemektedir (11). Yenidoğan hastalarda mide motilitesinin azalması emilimi etkilemektedir. Bu dönemde 6-8 saat olan mide boşalma süresi, 6-8 aylık olduklarında yetişkin süresi olan 2 saate ulaşmaktadır. Bu nedenle düzensiz peristaltizm, ilacın absorpsiyonunu ve terapötik kan düzeyine hedeflenen sürede ulaşmasını geciktirmektedir. Bununla birlikte bağırsak enzimlerinin ve mikrobiyotanın immatür olması ilaç absorpsiyonunun yetersiz düzeyde olmasına neden olabilmektedir (14).

2.3.2. Dağılım

Suda ve yağda çözünen ilaçların dağılımı yaşamın herhangi bir zamanında olduğu gibi yenidoğanlarda da gerçekleşmektedir. Temel farkı ise vücut sıvısının yüzey alanı yerine vücut ağırlığı ile ilişkili olmasıdır. Bu nedenle glomerüler filtrasyon

hızı postmenstrüel yaşa bağlı olarak logaritmik artış göstermektedir. Bu durum, gentamisin gibi suda çözünen ilaçların dağılımını hesaplamada işe yaramaktadır. Özellikle IUBG veya 10 hafta ve üzeri daha erken doğum nedeniyle düşük oranda vücut yağına sahip olan bebeklerde yağda çözünen ilaçların etkinliği azalabilmektedir. Aynı zamanda, diyabetik anne bebeklerinde geniş yağ kütlesi, yağda çözünen ilaçların tutulumunu artırmaktadır. Bununla birlikte ilaçlar proteine bağlanarak vücutta dağılım gösterdiği için gestasyonel yaşa bağlı olarak albümin düzeyleri de düşük seyredebilmektedir (11).

2.3.3. Metabolizma

Yenidoğanlarda karaciğerde gerçekleşen ilaç metabolizması, doğumda düşük olarak seyredip zamanla gelişen organ fonksiyonu ve enzim sistemlerine bağlıdır. Gelişen metabolizma faaliyetleri, diğer yaş grubundaki çocuklardan hiçbir farklılık göstermemektedir. Ancak, metabolizasyon gelişmesine rağmen proteine bağlanma kapasitesi düşük olan bazı intravenöz ilaçların daha yüksek oranda metabolize olması mümkündür. Bununla birlikte, yenidoğanlarda uzamış konjuge olmayan hiperbilirubinemi ile birlikte, glukuronat üzerinden metabolize olan ilaçların etkinliği kompetitif olarak değişebilmektedir (11).

2.3.4. Eliminasyon

Glomerüler filtrasyon hızı, çocuk ve erişkinlere göre yenidoğanlarda daha düşük seyretmektedir. İntravenöz uygulanan ilaçların atılımı glomerüler filtrasyon hızına bağlı olduğu için nefrotoksik ilaçlar; renal kan akımının azaldığı, patent duktus arteriozus ve perinatal asfiksi gibi hastalıkların eşlik ettiği durumlarda kullanıldığında potansiyel olarak renal hasara yol açabilmektedir. Ancak bu durum, fenobarbital, vankomisin, gentamisin gibi ilaçların doz aralıklarının çocuk ve erişkin hastalara göre geniş tutulmasıyla birlikte sorun yaratmamaktadır (11).

Yenidoğan hastalarda diğer yaş gruplarına göre saptanan bu farmakokinetik farklılıklar, farmakodinamik farklılıkların da olabileceği yanılığını doğurmaktadır.

Örneğin, doğumda uygulanan opiyatlar (petidin, diaformin gibi) yenidoğanlarda solunum depresyonuna neden olabilmektedir. Uygulanan nalokson tedavisi etkili olmasına rağmen, geç başlangıçlı narkoz etkisini önlemek için, yenidoğan dozunda vermektense erişkin dozunun uygulanması ile birkaç saat içerisinde solunum depresyonu ortadan kalkmaktadır (11). Bu nedenle farmakodinamik etkinin öncelikli olduğu bazı durumlarda ilacın farmakolojisine göre dozlama yapılmalıdır.

2.4. Yenidoğanlarda İlaç Hataları

İlaç kaynaklı sorunlar ilaçların reçetelenme, hazırlanma, uygulanma ve izlem sürecinde gerçekleşen ilaç ve personel kaynaklı sorunlar olarak tanımlanabilir (15). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ilaç hataları ile birlikte her yıl 250 bin hastanın yaşamını yitirdiği ve ülkenin ölüm nedenleri arasında ilaç hatalarının üçüncü sırada yer aldığı bilinmektedir (16). Yine ABD'de her yıl ilaç uygulamada gerçekleşen sorunların yaklaşık 7000 hastanın ölümüne ve morbiditeye neden olduğu, ayrıca hastanede yatış süresinin ve sağlık harcamalarının artmasına yol açması nedeniyle yaklaşık 2 milyon \$ sağlık gideri ile sonuçlandığı tahmin edilmektedir (17). ABD'de yapılan bir başka epidemiyolojik çalışmada ise önlenebilir reçeteleme sorunu ve yan etki nedeniyle ayakta takip edilen her 131 hastanın biri ve yatışta takip edilen her 854 hastanın birinin yaşamını yitirdiği saptanmıştır (18). Hasta güvenliği açısından ilaç kaynaklı sorunlar tehdit oluşturmaktadır. Araştırmacılar her yıl ilaç kaynaklı sorunlardan 1,5 milyon insanın zarar gördüğünü ve bu sorunların önlenebilir olduğunu göstermiştir. İlacın temininden uygulama sonrası monitorizasyonuna kadar her aşamada ilaç sorunlarını minimize edip güvenli ilaç kullanımını sağlamak amacıyla çeşitli kontrol listeleri oluşturulmuş ve kullanılmıştır. Çocuklarda ilaç uygulama sorunları, özellikle de doz ilişkili sorunlar çok yaygındır ve önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Yatan hastalarda ilaç kaynaklı sorunlar karşılaştırıldığında erişkinlere göre çocuklarda 3 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir (19). Yenidoğan bebeklerde ilaç kaynaklı sorunlar %4-30 arasında rapor edilmiştir. Hastaneye yatırılan iki yaşın altındaki çocuklarda bu sorunların daha yüksek olmasının, kullanılan ilaçların çeşitliliği ve hastaların yaş, ağırlık ve tanılarındaki farklılıklar ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Vücut ağırlığındaki ve klinik

seyirdeki hızlı değişimlerle birlikte uygun ilaç dozunu hesaplamanın güçlüğü ile ilişkili olarak yenidoğanlarda ilaç kaynaklı sorunlara daha sık rastlanmaktadır (20). Aynı zamanda çok ve aşırı erken dönem (çok düşük ve aşırı düşük doğum ağırlığı ile birlikte) yenidoğanlarda diğer bebeklere kıyasla daha yüksek oranda endikasyon dışı ilaç kullanımı ilişkili ilaç hatası riski saptanmıştır. Endikasyon dışı ilaç kullanımının yanı sıra, intravenöz ilaç uygulamalarının yenidoğan hastalarda çok sık görülmesi ilaç hataları için bir diğer risk faktörüdür (21). Bunun dışında fizyolojik olarak immatür olan yenidoğanlarda hızlı büyümenin etkisiyle ilaç metabolizma ve atılım düzeylerinde bireylerarası farklılıklar, düşük plazma proteinine bağlanma özelliği, yüksek oranda vücut sıvısı ve reseptör sensitivitesindeki farklılıkların gözlenmesiyle birlikte ilaç kaynaklı sorunlar artış gösterebilmektedir (22). Bununla birlikte düşük doğum ağırlığı, santral katater kullanımı, mekanik ventilatör ihtiyacı ve nazogastrik tüp kullanımı ilaç kaynaklı sorunları artıran etmenlerdir. Ancak karşılaşılan bu sorunların yarısının önlenilebilir olduğu da bilinmektedir (23). Bazı kaynaklara göre 10-20 vaka/1000 hastada gözlenen bu sorunlar, yatış süresinin uzaması ve kompleks hastalıklara göre değişkenlik göstermektedir (24). Bu tür ilaç kaynaklı sorunların sağlık harcamalarında da artışa neden olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre, Japonya'daki hastanelerde gerçekleşen bu sorunların 30 milyon \$ ekstra maliyete neden olduğu tahmin edilmektedir (25).

İlaç hataları, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) hastalarında reçeteleme ve uygulama aşamalarında sık karşılaşılabilen riskli olabilecek bir durumdur. Yoğun bakım ünitelerinde, ilaç hataları ve önlenilebilir advers reaksiyonların diğer servislere göre daha sık görüldüğu bilinmektedir. Bu durumun yoğun bakım ortamı (personel iş yükü, farmakolojik müdahalelerdeki farklılıklar gibi) ve hasta popülasyonunun yapısı (hızla değişen fizyolojik fonksiyonlar, düzensiz ilaç metabolizması gibi) ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Amerika'da yapılan bir çalışma ise YYBÜ hastalarında önlenilebilir adverse ilaç reaksiyonu oranlarının diğer yaş grubundaki (çocuk ve erişkin) yoğun bakım hastalarına göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (19). Bu duruma etki eden diğer faktörler ise; lisanssız ya da endikasyon dışı ilaç kullanımı, doz bilgisinin yetersiz olması ve dar terapötik aralıklı ilaçların kullanımınıdır (26). Dünya Sağlık Örgütü, ilaç hataları ile ilişkili ciddi zararları 5 yıl içerisinde %50 oranında azaltmak

amacıyla ilaç hataları nedeniyle hasta zararını azaltmayı mevcut küresel hasta güvenliği sorunu haline getirdiğini deklare etmiştir (27). Bu kapsamda; polifarmasi, hasta bakımında değişkenlik ve yüksek riskli durumların artışı ile sağlık profesyonellerine eğitim, hastaların ve toplumun farkındalığını artırma, ilaç uygulama ve yönetimi sistemlerinin düzenlenmesi ve ilaç güvenliğinin iyileştirilmesi hedeflenmiştir.

Yenidoğan bebeklerde en sık görülen ilaç sorunları; reçeteleme (%14-74), kayıt (%12-18,4), ilaç hazırlama (%11,9-25), uygulama (%31-63) ve izlem (%1,4) aşamalarında gerçekleşmektedir (19). Bu sonuçlar yenidoğanda çocuk ve adölesan hastalara göre ilaç sorunlarının daha sık oluştuğunu göstermektedir. Reçeteleme sorunları (yanlış uygulama yolu, yanlış kullanım gibi), kayıt sorunları (yanlış kilo girilmesi, yanlış dozaj rejimi, yanlış ağırlık birimi [mcg, mg gibi]), ilaç hazırlama sorunları (yanlış paketleme, yanlış dilüent, yanlış doz hesaplama, geç hazırlama gibi) ve uygulama sorunları (yanlış hastaya uygulama, fazla doz verme, geçimsiz olan besinlerle verme, klinik izlem sorunları ise yan etki ve etkileşim takibinde laboratuvar bulgularını eksik ya da yanlış yorumlama, yan etki ve etkileşimleri gözden kaçırma gibi) şeklinde sıralanabilir. Palmero ve ark. tarafından yatırılı yapılan yenidoğanlarda ilaç kaynaklı sorunlar ve bu sorunları etkileyen risk faktörleri üzerine yapılan çalışmaya göre, klinik eczacı tarafından 383 ilaç kaynaklı sorun saptanmıştır. Bunlar içerisinde en sık görülenler sırasıyla, uygulama (%45,4), reçeteleme (%38,4) ve hazırlama (%16,2) ilişkili sorunlardır. İlaç sorunları gebelik haftası (<32 hafta) ($p=0,04$) ve istem yapılan ilaç sayısı ($p<0,01$) ile anlamlı olarak ilişkili bulunurken; doğum ağırlığı, hastalık şiddeti ve ventilasyon modu risk faktörü olarak saptanmamıştır (28). Hermanspann ve ark. (29) tarafından 281 YYBÜ hastası ile yapılan çalışmada ise 38 ilaç kaynaklı sorun saptanmış olup en fazla görülen sorun hemşire kaynaklı olarak hazırlama aşamasının karıştırma işleminde (%37) gerçekleşmiştir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde güvenlik zaafiyetinin değerlendirildiği bir çalışmada ise sorunların %47'sinin ilaç hatalarından kaynaklandığı görülmüştür (30). Benzer şekilde YYBÜ'de görülen ilaç hatalarını belirlemek için gerçekleştirilen çift merkezli başka bir çalışmada, hastaların %74,8'inde en az bir ilaç hatası saptanmıştır. En çok saptanan hataların ise preterm

bebeklerde görülen yanlış doz (%28) ve yanlış uygulama (%29) olduğu bildirilmiştir. Bu hataların en aza indirilmesinde bilgisayarlı hekim istem girişi (CPOE) sisteminin entegre edilmesi ve hemşire başına düşen hasta sayısının azaltılması uygulamalarına geçilmesi önerilmektedir (31).

Çocukluk çağında gerek hastanede gerekse birinci basamak sağlık hizmeti sırasında, reçete edilen ilaçların sıklıkla endikasyon dışı ve/veya lisanssız olarak uygulandığı bir gerçektir. Endikasyon dışı ilaç kullanımı; bir ilacın yasal otoriteler tarafından onaylanmamış endikasyonda, yaş grubunda, dozda ya da uygulanma şeklinde (veriliş yolunda) reçete edilmesi anlamını taşımaktadır (32). Lisanssız ilaçlar ise ilaç üretim izni olmaksızın üretilen ürünleri ifade etmektedir (33). Yenidoğan hastalarda endikasyon dışı ve lisanssız ilaç kullanımının %90 gibi yüksek oranlarda görülmesiyle birlikte yan etki, doz gibi ilaç kaynaklı sorunlar artış göstermektedir (34). Bu nedenle bu tür hastalarda ilaç kaynaklı sorunları önlemeye yönelik stratejilere ihtiyaç duyulduğu literatürde de desteklenmektedir (28). Endikasyon dışı ilaç kullanımının ilaç hatası ile ilişkisinin incelendiği bir pilot çalışmaya göre, hastaların %71'ine en az bir endikasyon dışı ilaç reçetelenmekte ve bu ilaçların ilaç hatasını endikasyona uygun kullanılan ilaçlara göre 20,4 kat artırdığı bilinmektedir (35).

Yan etki, ilaç etkileşimi, ilaç reçeteleme, hazırlama, uygulama ve izlem sorunları hassas bir popülasyon olan YYBÜ hastalarında oldukça sık görülmektedir. Bununla birlikte rasyonel olmayan antibiyotik kullanımına bağlı yatış süresinde uzama, ilaç direnci, maliyet artışı gerçekleşir. YYBÜ'nde mortalite ve morbidite açısından yüksek riskli hastalara anti-infektif, potasyum, insülin, narkotik ve diğer sedatifler, kemoterapötik ajanlar ve heparin gibi yüksek riskli ilaçların uygulanmasında hastalar dozlama, uygulama, yan etki ve etkileşim açısından yakın takip altında izlenmelidir. Uluslararası Akreditasyon Kuruluşu (*Joint Commission International*, JCI) tarafından 2019 yılında yayınlanan ilaç kaynaklı hasta güvenliğine yönelik kılavuzda; insülin, opioid, antitrombotik, digoksin, kemoterapötik, nöromusküler, epidural/intratekal uygulanan ilaçlar hem hasta için hem de uygulama ve hazırlama aşamasında klinisyen için risk teşkil edebileceğinden dikkatli olunması önerilmektedir (36). Yenidoğan servislerinde oldukça sık kullanılan ve yüksek riskli ilaçlar listesinde yer alan ilaçlara amikasin, benzilpenisilin, gentamisin, vankomisin,

midazolam, furosemid, heparin, insülin, fentanil, morfin, ibuprofen, parenteral nütrisyon (PN), potasyum klorür, glukoz, dopamin, prostoglandin, antiaritmikler ve vazodilatörler örnek verilebilir (37).

2.5. İlaç Sorunlarının Kökeni

İlaç sorunları, ABD’de yer alan İlaç Hatalarını Rapor Etme ve Önleme Koordinasyon Konseyi (NCC MERP) tarafından “ilacın sağlık çalışanının, hastanın veya üreticinin kontrolünde olmasına karşın hastanın ilaçtan zarar görmesine ya da uygun olmayan ilacı almasına neden olan önlenebilir bir olay” olarak tanımlanmaktadır. Bu sorunlar ilacın isteminden etiketlenme, paketlenme, adlandırılma ve izlem işlemine kadar geçen süreçte sağlık çalışanının uygulamasına veya sağlık bakım ürününe bağlı olarak gelişebilmektedir. Her ilaç hatasının doğurabileceği sonuçlar aynı olmamaktadır. Bu kapsamda NCC MERP, olası zararın derecesi ile ilaç hatalarının ilişkisini sınıflandırmıştır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Saptanan ilaç hatalarının ortaya koyabileceği zararlar ile ilişkisi

Zararın derecesi	İlaç hatası hastaya ulaştı mı?	Hatanın kategorisi	Tanımı
Hata ve zarar yok	Hayır	A	Hata ve zarara neden olabilecek koşullar oluşmasına rağmen hata oluşmadı.
Hata var, zarar yok	Hayır	B	Bir hata oluşmasına rağmen hastaya ulaşmadı.
Hata var, zarar yok	Evet	C	Bir hata oluşup hastaya ulaşmasına rağmen zarar vermedi.
Hata var, zarar yok	Evet	D	Bir hata oluşup hastaya ulaştı ancak herhangi bir zarar vermedi ve/veya zararı önlemek için gerekli müdahale yapıldı.
Hata ve zarar var	Evet	E	Hastanın geçici olarak zarar görmesine neden olan ve müdahale gerektiren bir hata meydana geldi.
Hata ve zarar var	Evet	F	Hastanın geçici olarak zarar görmesine neden olan ve hastanede yatış gerektiren ve yatış süresini uzatan bir hata meydana geldi.
Hata ve zarar var	Evet	G	Kalıcı hasta zararına neden olmuş bir hata meydana geldi.
Hata ve zarar var	Evet	G	Yaşamı sürdürmek müdahale gerektiren bir hata oluştu.
Hata var, ölüm	Evet	I	Hastanın ölümüne neden olmuş bir hata meydana geldi.

YYBÜ'de ilaçlara yoğun maruziyet, yenidoğanlarda farmakoterapötik müdahalelere ilişkin genel kanıt eksikliği ve yenidoğana özgü formülasyonların eksikliği nedeniyle yenidoğanlar ilaç hatalarına karşı oldukça savunmasızdır. Bir sistematik derlemeye göre, YYBÜ'deki ilaç hatalarının sıklığına ilişkin belirlenen 11 çalışmada, en yüksek oran 5,5 ilaç hatası/100 reçetedir (38). Çoğu çalışmada hataların potansiyel klinik etkisini değerlendirilmemiştir ve doz hataları, en yaygın hata türü olarak tanımlanmıştır. CPOE ve klinik eczacılar tarafından yapılan müdahaleler (örneğin, eczacıların servis vizitlerine katılımı ve ilaç verilmeden önce reçetelerin gözden geçirilmesi) önerilen en yaygın müdahalelerdendir. Ancak, YYBÜ'lerinde bu tür müdahalelerin etkilerini değerlendiren sınırlı sayıda veri yer almaktadır. YYBÜ'lerde ilaç hatalarının sıklığını ve türlerini belirlemek ve YYBÜ ortamında ilaç güvenliğini artırmak için kanıta dayalı müdahaleler geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

2.5.1. Hasta İlişkili Sorunlar

İlaç ilişkili sorunların ortaya çıkmasında en önemli faktörlerden birisi hasta ilişkili sorunlardır. Bu sorunlar hastanın doğum ağırlığı, gestasyonel yaşı gibi etmenlerin yanı sıra mortalite, morbidite, malnütrisyon, erken başlangıçlı sepsis gibi riskler de barındırmaktadır. Bu tür riskleri objektif yöntemlerle analiz ve kategorize eden birtakım ölçekler klinik pratikte kullanılmak üzere literatürde yer almaktadır:

Perinatal Yayılımlı Neonatal Akut Fizyoloji Skoru-II – Mortalite Risk Skoru (*Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II, [SNAPPE-II] Mortality Risk Score*): Hastaneye yatışı yapılan tüm yenidoğanların ilk 24 saatini değerlendirebilen bu ölçek, ortalama kan basıncı, en düşük sıcaklık, PO₂/FiO₂ oranı, serum pH değeri, konvülsiyon varlığı, diürez miktarı, doğum ağırlığı, 5.dk APGAR skoru ve SGA varlığı olmak üzere toplam 9 parametreyi değerlendirerek klinisyenlere hastanın mortalite riskini sunmaktadır (39). APGAR, doğumdan hemen sonra bebeğin klinik durumunu değerlendiren, fetal yaşamdan neoantal yaşama geçişi kayıt altına alınan standart bir yöntemidir. Doğumdan sonraki 1., 5. ve 10. dakikalarda kayıt altına alınan ve görünüm, nabız, yüz buruşturma, aktivite ve solunumu değerlendiren

bu skor, 0-10 arası bir değer almaktadır (Ek-2). Sağlık Bakanlığı Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı'nın da kullanımını önerdiği SNAPPE-II'ye göre toplam skor 0-162 arasındadır. Elde edilen skor ve bebeğin doğum ağırlığına göre (<1500 g veya \geq 1500 g) mortalite olasılığı yüzde olarak elde edilmektedir (40). Bu skorlama için eşik değer literatüre göre 37'dir (41).

Yenidoğanda Tedaviye Dayanan Skorlama Sistemi – Morbidite Risk Skoru (*Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, [NTISS] Morbidity Risk Score*): Tedavi temelli hastalık şiddetini ölçen bu ölçek, 24 saatte bir kullanılabilir. Mortalite belirleme skorundan daha çok hastalığın şiddetini belirten ölçek ile solunum, kardiyovasküler durum, ilaç tedavisi, izlem, metabolik/beslenme, transfüzyon, girişimler ve damar yolu değerlendirilmektedir (42) (Ek-3). Var/yok şeklinde değerlendirilen parametreler sonucunda hastalar 0-72 arası bir puan almaktadır (43). Uygulaması zaman alan ancak hastayı ayrıntılı irdeleyerek genel durum ve morbidite değerlendirmesi yapabilen bu ölçek ülkemizde de kullanılmaktadır. Bu skorlama için eşik değer literatüre göre 23'tür (44).

Yenidoğanda Beslenme Tarama Aracı – Malnütrisyon Risk Skoru (*Neonatal Nutrition Screening Tool, [NNST] Malnutrition Risk Score*): Literatürde infant, çocuk ve adolesanlar için oluşturulan; Çocuklarda Malnütrisyonun Değerlendirilmesi için Tarama Yöntemi (*Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Paediatrics-STAMP*) ile Büyüme ve Beslenme Bozulma Riskini Tarama Yöntemi (*Screening Tool for Risk on Nutritional Status and Growth-STRONGkids*) gibi çok sayıda nütrisyon değerlendirme ölçekleri yer almaktadır. Johnson ve ark., literatürde yenidoğana özgü nütrisyon değerlendirme ölçeğinin olmaması üzerine NNST'yi geliştirmiştir (45). Ülkemizde rutin pratikte kullanan üniversitelerin de olduğu, haftalık uygulanan bu ölçek kapsamında, güncel ağırlık/baş çevresi, güncel/doğum persentilleri, haftalık ağırlık/baş çevresi farkı ile büyüme değerlendirilebilir. Ardından bebeğin gestasyonel yaşı, doğum ağırlığı, gastrointestinal hastalıkları gibi klinik parametreler ile bebeğin risk kategorisi (düşük, orta, yüksek) belirlenir. Son olarak haftalık kilo hedefine ulaşamama, kilo kaybı, risk kategorisi gibi elde edilen bulgular ile hastanın nütrisyon destek ekibine konsülte edilme ihtiyacı değerlendirilir (Ek-4). Kullanılması oldukça

pratik olan bu ölçeğin, bebeklerde hayati öneme sahip malnütrisyonu önlemede etkili olabileceği tahmin edilmektedir (45).

Erken Başlangıçlı Sepsis (*Early Onset Sepsis-EOS*) Risk Skoru: Yaşamın ilk 7 gününde *E. coli*, grup B *streptokok*, *klebsiella*, *enterobakter* gibi patojenlerin etkisiyle ortaya çıkan sepsis tablosu riskini belirlemek için kullanılan bu skorlama ile hastaların uygun zamanda ampririk geniş spektrumlu antibiyotik (gentamisin-ampisilin) kullanımı ile sepsis profilaksisinin optimal koşullarda başlanması hedeflenmektedir (46). Skorlamada yer alan popülasyonun erken başlangıçlı sepsis insidansı, bebeğin gestasyonel yaşı, vücut sıcaklığı, EMR var ise kaç saat sürdüğü, maternal grup B *streptokok* varlığı, intrapartum antibiyotik kullanımı ve hastanın klinik durumu ile hastada erken başlangıçlı sepsis görülme riski ve ampririk antibiyotik başlanıp başlanmayacağı öngörülebilmektedir (Ek-5). Bu skorlamanın kullanımı; yatış süresi, hepatik-renal komplikasyonlar ve nörolojik sekellerin anlamlı düzeyde azalmasını sağlayarak yan etki artışına neden olmaksızın klinikte antibiyotik kullanımında ve kültür isteminde azalmaya neden olduğu literatürde yer almaktadır (47). Yenidoğanlarda kullanılan bu risk skorlamasının, uygunsuz antibiyotik kullanımının önüne geçip antibiyotik direnci görülme insidansını azalttığı ve maliyet-etkili tedavi verilmesinde etkin bir role sahip olduğu da literatürde kanıtlanmıştır (48). Bu ölçeklerin avantaj ve dezavantajlarını da içeren bazı özellikler Tablo 2.3.'te yer almaktadır.

Tablo 2.3. Yenidoğan yoğun bakımında kullanılan bazı ölçeklerin özellikleri

Ölçek	Uygulayan	Ne ölçek?	Soru sayısı	Uygulama süresi	Geliştiricisi	Avantajları	Dezavantajları
SNAPPE-II	Klinisyen	Mortalite riski	9	2-4 dk	Richardson ve ark. (2001)	Tüm doğum ağırlıkları için ayırım olması hem doğum ağırlığının hem de hastalık şiddetinin bağımsız mortalite risk faktörleri olarak önemini doğrulamaktadır.	CRIB-II'ye göre puanların toplanması ve hesaplanması daha zordur.
NTISS	Klinisyen	Morbidite riski	62	10 dk	Gray ve ark. (1992)	Doğum ağırlığından bağımsız olarak kullanılmaktadır.	Puanlar yalnızca bir terapötik kategorideki en yoğun müdahale için verildiği için gün içindeki dinamik değişimler kafa karıştırıcı olabilir.
NNST	Klinisyen	Malnutrisyon riski	3	2 dk	Johnson ve ark. (2015)	Uygulanması oldukça kolay ve pratiktir.	Bütün yenidoğan hastalara uygulanabilir olması diğer ölçeklere göre spesifitesini azaltmaktadır.
EOS	Klinisyen	Erken başlangıçlı sepsis riski	8	2 dk	Puopolo ve ark. (2011)	Uygunsuz antibiyotik kullanımını önlemek için etkili bir araçtır.	Anne vücut sıcaklığındaki küçük değişimler risk üzerinde büyük etkilere sahiptir.

SNAPPE-II: Perinatal Uzantılı Neonatal Akut Fizyoloji Skoru-II (*Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II*), CRIB-II: *Clinical Risk Index for Babies-II*, NTISS: Yenidoğan Terapötik Müdahale Puanlama Sistemi (*Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System*), NNST: Yenidoğan Beslenme Tarama Aracı (*Neonatal Nutrition Screening Tool*), EOS: Erken başlangıçlı sepsis (*Early onset sepsis*)

2.5.2. Personel İlişkili Sorunlar

Kliniklerde her geçen gün artan hasta sayısı ve iş yükü ile birlikte sağlık profesyonellerinin tükenmişlik ve depresyon belirtileri ilaç hataları ile literatürde ilişkilendirilmiştir (49, 50). Bununla birlikte iletişim eksikliği, stres, kaygı ve prematüre yenidoğanlara çok sayıda ilaç uygulanması sağlık çalışanlarında uyaran yorgunluğuna (*alert fatigue*) neden olmaktadır (51). Belirli bir ilacın reçetelenmesinde uzun çalışma saatleri ve mesleki deneyimin eksik olması, hatalı reçete yazma riskini artırmaktadır. Ancak, ardışık vardiyaları kısıtlamak, iş yükünü azaltmak, eğitim ve denetimi artırmak ve akıllı klinik karar destek sistemlerini uygulamak, reçete hatalarının azaltılmasına ve önlenmesine yardımcı olmaktadır. Binden fazla hekim tarafından yazılan 1,6 milyon reçetenin analiz edildiği bir çalışmada; hekimlerin iş yükünün fazla olduğu ve reçeteleme deneyimlerinin düşük olduğu dönemde daha fazla hata yaptıkları saptanmıştır ($p<0,001$) (52). Yoğun bakımda ilaç hatalarının ve sıklığının belirlendiği çift merkezli bir çalışmaya göre, klinisyenlerin çalışma şartları (kişi başına düşen hasta sayısı, aylık nöbet sayısı, tam zamanlı çalışma süresi, ekipman yetersizliği vs.) ve sistemsel sorunlar (ilaç dağıtım sistemleri, parenteral ilaç uygulamaları için standart protokol gibi) suboptimal ilaç uygulamalarına neden olabilmektedir (53).






Klinikte uygulanan prosedürlerin, çalışma saatlerinin, personel başına düşen hasta sayısının, hastaların kullandığı ilaç sayısının artışıyla birlikte hekim ve hemşirelerin iş yükleri de artış göstermekte ve ilaç kaynaklı sorunların ortaya çıkma riski artmaktadır. İş yükünü ölçen metodlar arasında Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi – Görev Yükü Endeksi (*NASA The National Aeronautics and Space Administration–Task Load Index - NASA-TLX*), diğer zihinsel iş yükü yöntemlerine göre daha pratik olduğu ve daha doğru sonuçlar verdiği için günümüzde yaygın bir şekilde literatürde kullanılan bir yöntemdir:

NASA-TLX İş Yükü Endeksi: Bir görevi, sistemi, ekibin etkinliğini veya performansın diğer yönlerini değerlendirmek için algılanan iş yükünü değerlendiren ve yaygın olarak kullanılan öznel, çok boyutlu bir değerlendirme aracıdır (54, 55).

NASA tarafından 3 yıldan uzun bir süre boyunca 40'tan fazla laboratuvar simülasyonu kullanılarak geliştirilen bu ölçek, 4000'den fazla atıf alarak ülkemizde de dahil olmak üzere havacılık, sağlık hizmetleri ve diğer karmaşık sosyo-teknik alanlarda kendine yer bulmuştur. Yirmi yıldır literatürde yer alan bu ölçek; 500'den fazla çalışmada kullanılmasıyla her geçen gün klinisyenlerin ilgi odağı olmayı başarmıştır. Ölçek; zihinsel talep, fiziksel talep, zamansal talep, performans, çaba/efor ve rahatsızlık seviyesi olmak üzere toplam 6 faktörü öznel biçimde görsel analog ölçeği ile değerlendirerek verilen ya da uygulanan görevin klinisyen üzerindeki iş yükünü nicel olarak ortaya çıkarır (Ek-6). Altı faktöre verilen yanıt sonrasında bu 6 faktörün klinisyen için önemliliğini karşılaştırmak için ikili ağırlıklandırma ölçeği uygulanır ve ölçek sonucunda 0-100 aralığında bir değer elde edilir (56).

Bununla birlikte hemşirelerin bakım verdiği bebeklerin klinik durumuna göre iş yüklerini gösteren Bebek Duyarlılık Aracı (*Infant Acuity Tool*) adında bir parametre de yer almaktadır. YYBÜ'lerinde hemşire başına düşen hasta sayısı yüksek olabilmektedir. Bu durum, kritik hastalarda karmaşık bakım ile beraberinde iş yükünde artışa neden olmaktadır. Bu kapsamda hemşire başına düşmesi gereken optimum hasta sayısını belirleyen ve hastaların aldığı tedavinin karmaşıklığını ve yoğunluğunu tasvir eden bu araç geliştirilmiştir (57) (Tablo 2.4). Bu skora ile tedavi altında olan hastaların aldığı bakımın düzeyi belirlenerek hemşirelerin iş yükü objektif bir yöntemle değerlendirilmektedir.

Tablo 2.4. Bebek Duyarlılık Aracı

	<i>Acuity seviyesi</i>	<i>Tanımı</i>	<i>Hasta/ Hemşire</i>	<i>Görsel hali</i>
1	<i>Sürekli bakım</i>	Sadece oral veya nazogastrik beslenmesi gereken bebek. Ara sıra enteral ilaçlar, temel izleme. İlaçlar için heparin kilidi olabilir veya olmayabilir.	2,78	
2	<i>Ara bakım</i>	Belirlenmiş yönetim planına sahip, önemli destek gerektirmeyen istikrarlı bebek. Örnekler şunları içerir: Oda havası, ilave oksijen veya düşük akışlı nazal kanül, birkaç ilaç.	2,43	
3	<i>Yoğun Bakım</i>	Bebek stabilize edilir, ancak stabilitenin sürdürülmesini sağlamak için sık tedavi ve izleme gerektirir. Örnekler şunları içerir: Ventilator, CPAP, yüksek akışlı nazal kanül, merkezi veya periferik hat yoluyla çoklu IV ilaçları.	1,92	
4	<i>Çoklu sistem desteği</i>	Bebek, sürekli izleme ve müdahale gerektirir. Örnekler şunları içerir: Konvansiyonel ventilasyon, HFV üzerinde stabil, sürekli ilaç infüzyonları, merkez hat yoluyla birkaç intravenöz sıvı değişikliği.	1,39	
5	<i>Stabil olmayan, karmaşık kritik bakım</i>	Bebek tıbben dengesiz ve savunmasızdır ve birçok eşzamanlı müdahale gerektirir. Örnekler şunları içerir: ECMO, HFV, nitrik oksit, sıvıların sık uygulanması, ilaç.	1,04	

CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı, HFV: Yüksek frekanslı ventilasyon, ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu.

2.5.3. İlaç İlişkili Sorunlar

İlaç ilişkili sorunlar, hastanede yatan yenidoğan hastalarda, çocuk ve erişkinlere göre en sık karşılaşılan risk etmenlerinden biridir. Bir retrospektif çalışmaya göre, ilaç kaynaklı sorunların yalnızca %3,6'sı yüksek riskli kabul edilmiş ve bir hasta ilaç kaynaklı yaşamını yitirmiştir (58). Yenidoğan ve pediatrik yoğun bakım ünitelerinde görülen ilaç kaynaklı sorunları karşılaştıran bir çalışmaya göre, yenidoğan hastalarda daha fazla bu sorunlarla karşılaşılmıştır (%25,7 vs. %25,0) (59). Yüksek riskli ilaçların büyük çoğunluğunun intravenöz uygulanması bu formülasyonların araştırılmasına yönelik ilgiyi kliniklerde artırmıştır. Bu tür ilaçlarda infüzyon hızı ve konsantrasyonun standardize hale getirilmesi ve uygun kılavuzların

oluşturulması, ilaç hazırlama basamaklarını basitleştirip hızlandırmaktadır. Ancak birçok sağlık kuruluşu bir uzlaşma elde etmek için çaba sarf etmesine rağmen, intravenöz uygulanan ilaçların optimal konsantrasyonları konusunda genel bir uzlaşma elde edilememiştir. İspanya’da yapılan bir çalışmaya göre, aralıklı infüzyonla uygulanan ilaçların konsantrasyonu için %74,1 oranında uzlaşma sağlanırken, sürekli infüzyonla uygulanan ilaçların konsantrasyonu için bu oran %42,9 olarak saptanmıştır (60). Bir başka çalışmada ise parenteral ilaçların uygulanmasında en sık karşılaşılan hatalar; yanlış dağıtım (%33,7), yanlış dilüent (%26,7), hatalı doz hesabı (%16,7), küçük hacimli ilaçlardan uygulamada hata (%6,3), uygunsuz karışım (%2,6) ve ilaç uygulama yönetiminde hata (%1,0) şeklinde sıralanmaktadır (61). Geçimsiz intravenöz ilaçların eşzamanlı uygulanması ile partikül oluşması riski yenidoğan hastalarda diğer hasta popülasyonlarına göre daha yüksektir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 281 hastada ilaç geçimsizliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %46,3’ünün daha çok ampisilin, gentamisin ve aminofilin ile olmak üzere potansiyel olarak geçimsizliğe maruz kaldığı saptanmıştır (62). Bu riskli duruma ven çapının küçük olması ile ilişkili olarak endotelial hasar ve inflamasyon ilişkili flebit ve pulmoner emboli riskinin yüksek olması etkilidir. Güncel verilere göre eşzamanlı uygulanan intravenöz ilaçların %9’unda geçimsizlik görülmektedir. Aynı zamanda kombinasyonların %10-50’sine dair literatürde kesin bir bilgi yer almamaktadır (63). Bu nedenle özellikle konsantrasyona bağlı olarak sürekli infüzyon uygulanan furosemid, morfin, dopamin, epinefrin, norepinefrin gibi ilaçların, ilaç güvenliği kılavuzlarına uymayan uygulamalarının standartlaştırılması için protokollere ihtiyaç vardır (64).

Yan etki ve ilaç etkileşimi ilaç tedavisi alan her hastada sorun teşkil edebilecek ilaç kaynaklı sorunlardır. Özellikle yenidoğan gibi riskli ve hassas bir popülasyonda yan etki ve etkileşim takibi yapıp oluşmasını engellemek ve oluşan bu tür sorunları en uygun şekilde yönetebilmek tedavinin optimizasyonu açısından önemlidir. Bu tür sorunların önüne geçip riskli hastalarda nicel değerlendirme yaparak yan etki ve etkileşim tutarlılığını belirlemek amacıyla literatürde *Neonatal Yan Etki Olasılık Ölçeği* ve *İlaç Etkileşimi Olasılık Ölçeği* geliştirilmiştir. Bu iki ölçek bir hastada yan etki ya da klinik anlamlı etkileşim oluşup oluşmayacağını kestiremez. Ancak klinikte

ilaç tedavisi esnasında istenmeyen ya da beklenmeyen bir durumun ilaca ya da ilaç etkileşimine bağlı olup olmadığını tahmin etmemize yardımcı olur.

Özellikle iki yaşın altındaki çocuklarda rapor edilen yan etkilerin diğer yaş gruplarına göre daha riskli ve şiddetli geçtiği bilinmektedir. On binden fazla hastada potansiyel yan etkilerin irdelendiği çift merkezli bir çalışmaya göre, YYBÜ hastaları en riskli grup olarak saptanmıştır (19). Çocuklarda advers ilaç reaksiyonu üzerine etkili risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada, 4 ve üzeri neoplazm ve dolaşım sistemi ilaçlarının kullanımı advers ilaç reaksiyonu prevalansını önemli ölçüde artırmaktadır (65). Toplam 1087 (%1,6) advers ilaç reaksiyonunun rapor edildiği bir çalışmaya göre; çoğu düşük şiddetli (1-3 [düşük] düzey: %89; 4-6 [yüksek] düzey: %11) saptanmıştır. Çocuklarda antibiyotik kullanımından kaynaklanan advers reaksiyonlar (özellikle penisilinler, sefalosporinler ve vankomisin) hafif seyirli iken yüksek şiddetli advers ilaç reaksiyonları, hastaneye yatmaya yol açan veya ameliyat sırasında meydana gelen reaksiyonlar arasındadır. Ayrıca antikonvülsanlar ve antineoplastik ajanlar dahil olmak üzere belirli ilaç sınıfları arasında önemli ölçüde daha fazla görülmüştür. Advers ilaç reaksiyonları en sık sırasıyla, eczacılar (%89), hemşireler (%10) ve doktorlar (%1) tarafından rapor edilmiştir. Advers ilaç reaksiyonlarının %93'ü için doktor bildiri yapılmasına rağmen, bu vakaların sadece %29'u hastanın tıbbi çizelgesinde belgelenmiştir (66).

Yüz yirmi beş yenidoğanda yan etki için tetikleyici faktörlerin incelendiği bir çalışmaya göre, şüpheli advers reaksiyonların %22,5'inin ilaç kaynaklı olduğu belirlenmiştir. En sık tanımlanan tetikleyici faktörler ise; oksijen saturasyonunda azalma, bağırsak motilitesinde artma, kusma, kreatinin ve üre artışı, nonsteroidal antiinflatuvar ilaç ya da kafein ilişkili nekrotizan enterokolit, flumazenil reçetelenmesi, hiperkalsemi, hiperkalemi, hipernatremi ve aşırı sedasyondur (67). Ancak klinikte pratikte de görüldüğü üzere, hastalarda görülen istenmeyen ve beklenmeyen belirtilerin ilaç kaynaklı olup olmadığını kestirmek oldukça zordur. Bunun için literatürde yan etkilerin olasılığını ve şiddetini objektif bir yaklaşımla değerlendiren ve yan etkileri belirlemek için ayırıcı belirteç olarak kullanılan ölçekler yer almaktadır:

Neonatal Yan Etki Olasılık Ölçeği: Naranjo Algoritması baz alınarak yenidoğanlara spesifik olarak oluşturulan bu ölçek ile saptanan ya da tahmin edilen ilaç yan etkisinin ilaç ile olan ilişkisini diğer klinik belirtilerinden ayırıcı özellik olarak kullanılmasında etkilidir. Kliniklerde ilaç kaynaklı istenmeyen etkiler ilaç kullanımının artışıyla her geçen gün artış göstermektedir. Bu kapsamda ilaç yan etkileri ile klinik belirtilerin ayırımı gerçekleştirilebilmek için ilaç tedavisinin iyileştirilmesi açısından önem arz etmektedir. Du ve ark. tarafından oluşturulan ölçekte yan etki olasılığını belirlemek için 13 farklı soru klinisyen tarafından evet/hayır/bilinmiyor şeklinde değerlendirilmektedir (68). Ölçek sonunda elde edilen skora göre görülen istenmeyen etkinin ilaç ile olan ilişkisi; ‘kesin’, ‘muhtemel’, ‘olası’ ve ‘olası olmayan’ şeklinde kategorize edilmektedir (69) (Ek-8).

Neonatal Yan Etki Şiddet Ölçeği: Salaets ve ark. (70) tarafından 2019 yılında saygın pediatri dergilerinden biri olan *Archives of Disease in Childhood*’ta neonatal yan etki şiddeti ile ilgili bir uzlaşma raporu yayınlanmıştır. Bu rapora göre 35 tipik ve sık görülen nörolojik, kardiyovasküler, enfeksiyöz, respiratuvar, gastrointestinal ve genel neonatal yan etkinin her biri tanımlamaları ile birlikte ‘hafif’, ‘orta’, ‘şiddetli’, ‘yaşamı tehdit eden’ ve ‘ölümcül’ olmak üzere 1-5 arası puanlandırılmıştır.

Özellikle yoğun bakım hastalarında eşzamanlı olarak iki ya da daha fazla ilacın birlikte ve uzun süreli kullanımı, klinik olarak anlamlı olabilecek ve ciddi istenmeyen etkilere neden olabilecek potansiyel ilaç etkileşim riskini artırmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmaya göre, hastaların %70’den fazlası (%29’u majör etkileşim) potansiyel etkileşimlere maruz kalmaktadır. En çok etkileşime neden olan ilaçlar arasında furosemid, fentanil, aminofilin ve flukonazol yer almaktadır. İlaç sayısı (OR=1,60, $p<0,01$), sezaryen doğum (OR=2,68, $p<0,05$), gebelik haftası (OR=1,03, $p<0,01$) ve 1. dk APGAR skoru (OR=0,78, $p<0,01$) etkileşim için birer risk faktörleri olarak saptanmıştır (71). Yapılan bir başka çalışmada, erişkin ve pediatrik yoğun bakımlarda diğer servislere göre potansiyel etkileşimlerin sırasıyla %58 ve %59,4-75,2 daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Ancak klinik anlamlılık pediatrik yoğun bakımlarda irdelendiğinde, 159 hastanın 115’inde (%72,3) potansiyel etkileşim, 16’sında (%10,1) ise klinik olarak anlamlı kabul edilen 22 farklı etkileşim saptanmıştır. Potansiyel etkileşimler için risk faktörleri ise, toplam ilaç sayısı (≥ 8 ilaç;

$p < 0,001$), yatış süresi (≥ 2 hafta; $p = 0,049$) ve kompleks kronik hastalık sayısı (≥ 4 hastalık; $p = 0,015$) olarak saptanmıştır (72). Klinik anlamlı ilaç etkileşimleri olarak tahmin edilen istenmeyen etkilerin gerçekte eşzamanlı kullanılan ilaçlar ile ilişkili olup olmadığını kestirmek oldukça zordur. Bunun için literatürde potansiyel etkileşimlerin klinik olarak olasılığını ve şiddetini objektif bir yaklaşımla değerlendiren ölçekler yer almaktadır.

İlaç Etkileşimi Olasılık Ölçeği: Yan etki olasılığına benzer şekilde kimi istenmeyen etkilerin gerçekten tahmin edildiği gibi ilaç etkileşimi sonucunda ortaya çıkıp çıkmadığı klinikte görülebilecek ikilemlerden biridir. Bu kapsamda Horn ve ark.'nın oluşturduğu olasılık ölçeği ile klinik olarak anlamlı olduğu düşünülen ilaç etkileşiminin gerçekten ilaca bağlı olup olmadığı irdelenerek şiddeti ve olasılığı belirlenebilmektedir. Ölçekte yer alan 10 soru klinisyen tarafından evet/hayır/bilinmiyor şeklinde değerlendirilerek elde edilen toplam skor 'çok muhtemel', 'muhtemel', 'olası', 'şüpheli' şeklinde kategorize edilmektedir (73) (Ek-10).

2.6. İlaç İlişkili Sorunları Önleme

Önlenebilir ilaç kaynaklı sorunlar, yenidoğan hastalarda sıklıkla meydana gelmektedir. Bu sorunlar içerisinde hastaya zarar veren olayların yarısından fazlası önlenebilir olarak kabul edilmektedir. Hasta ve sağlık profesyonelleri için sorun teşkil edebilecek ilaç hatalarını önlemede fayda sağlayan bilgi, donanım ve teknolojinin her geçen gün gelişmesiyle birlikte bu sorunların üstesinden gelinmeye başlanmıştır. Bu kapsamda elle yazılan reçetelerin, yerini elektronik (CPOE) reçetelere bırakması reçeteleme güvenliği için öncelikli uygulamalardan biri olmalıdır. Bu durum; aynı isim, doğum tarihi veya adrese sahip olan hastaların karışmasını önlemektedir. Özellikle yenidoğan hastalarda isim olmadığından doğum tarihi aynı olan hastalarda bilgilerin sistematik bir biçimde girilmesini sağlamaktadır.

Bazı ilaç isimlerinin yazılışı ve/veya okunuşunun benzerlik göstermesi nedeniyle karışıklığı önlemek adına CPOE sistemlerinin kullanılması, insan doğası gereği oluşabilecek hekim ve hemşire kaynaklı ilaç hatalarını en aza indirmektedir.

Virgülden sonra gereksiz yere ‘sıfır’ kullanılmasını (2 mg doğru; 2,0 mg yanlış), ilaç birimlerinin (mg, mL gibi) doğru yazılmasını, sonunda üç ve üzerinde sıfır bulunan dozların doğru yazımı (100.000 doğru; 100000 yanlış) ve yüksek riskli ilaçlar için ekstra uyarıların olması (kemoterapötikler, elektrolitler, antikoagülanlar gibi) nedeniyle CPOE sistemleri günümüzde elle yazılan reçetelere üstünlük sağlamaktadır (74). Bu sistemin entegre edilemediği alan ve hastanelerde ise ilaç reçetelemesinin uygunluğunu değerlendiren Yaşlıların Potansiyel Olarak Uygunsuz Reçeteleri (*Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions-STOPP*), Doktorları Doğru Tedaviye Yönlendirmek İçin Tarama Aracı (*Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment-START*) ve Beers Kriterleri gibi geriatride kullanılan araçların ilaç hataları açısından yüksek riskli yenidoğan hastalar için de geliştirilmesi gerekmektedir. Buna yönelik Thomas ve ark. yenidoğan ilaç tedavisini optimize etmek için 1375 kılavuzu değerlendirip, klinik eczacının da yer aldığı 23 uzmandan oluşan bir ekip ile Delphi uzlaşısı sonucunda 141 maddeden oluşan bir araç geliştirmiştir. Bu güncel araç ile ilaç yönetiminin en uygun şekilde sağlanmasına olanak sağlanmaktadır (75). Aynı zamanda, klinik eczacının yer aldığı multidisipliner bir ekip ve güncel, kanıta dayalı literatür ile oluşturulan ilaç protokollerinin ilaç hatalarını önlemeye yönelik politika geliştirmede yardımcı olacağı tahmin edilmektedir (76).

Yenidoğanlarda önlenebilir ilaç intoksikasyonunu gösteren iki farklı vaka raporuna göre (digoksin ve fenobarbital intoksikasyonu), dar terapötik aralıklı ilaçların yenidoğanlarda kullanımında ebeveynler dikkatli bir şekilde bilgilendirilmeli ve eczacılar aynı etken maddeli ancak farklı doza sahip ilaçları uygularken dikkatli olmalıdır (77). Sonuç olarak ilaç sorunlarını yatan ve taburcu edilen yenidoğan hastalarda en aza indirmek için hekim, hemşire ve eczacı iş birliği içerisinde hareket edilmeli ve ebeveynlere en doğru ilaç bilgisi taburculuk esnasında sunulmalıdır.

2.6.1. Klinik Eczacılık Uygulamaları

Klinik eczacılık, hastanın ilaç tedavisini en uygun şekilde düzenlemek amacıyla hasta bakımını kapsayan bir sağlık bilimi alanıdır. Klinik eczacı rutin olarak ilaç tedavisini değerlendirir ve hasta ve sağlık personeline önerilerde bulunarak ilaçların güvenli, uygun ve maliyet-etkili şekilde kullanımı için bilimsel olarak sağlam

bilgi ve danışma kaynağı olarak tanımlanmaktadır (78). Hassas bir popülasyon olan yenidoğanlarda da özellikle yüksek riskli ilaçların kullanımıyla görülebilecek her türlü ilaç kaynaklı sorunun saptanması ve önlenmesinde klinik eczacılık faaliyetlerinin etkinliğini gösteren çalışmalar literatürde yer almaktadır. Çocuklarda ilaç hatalarının önlenmesinde klinik eczacıların rolünü irdelleyen ilk yazı 1987 yılında klinik eczacıların ilaç hatalarını azaltmak için ekipte yer alması gerektiğini savunan Amerikan Pediatri Akademisi tarafından yayınlanmıştır (79). Pediatrik hastaların ilaç uygulamasında ve doz hesaplamasında etkin role sahip olan klinik eczacılar, çok sayıda servisi birarada yönettiği için zaman kısıtlılığı en büyük sorunlardan biridir (19). Çift merkezli bu çalışmaya göre, iki yaş altı çocuklarda ve pediatrik yoğun bakım hastalarında en sık görülen ilaç hatalarından birinin doz ilişkili olduğu görülmüştür. Hata oranı en az eğitime sahip hekimler arasında en yüksek iken her hekimin en az bir kez ilaç hatası gerçekleştirdiği saptanmıştır. İlaç istemlerini, uygulamalarını ve izlemine gözden geçirme sürecine eczacıları dahil etmek, ilaç hatalarından kaynaklanan potansiyel zararı önemli ölçüde azaltmıştır (79). Ancak her sağlık profesyoneli gibi klinik eczacılar da güvenilir birer ilaç danışmanı olarak oldukça hassas bir popülasyon olan ve ilaç kaynaklı sorunların sık görüldüğü yenidoğan hastalarda en doğru danışmanlık hizmetini verirken etik ikilem içerisinde kalabilmektedir. Bu gibi durumlarda klinik eczacılar, sorunun zorluğunu kabullenip paydaşların (hekim, hemşire, ebeveyn) fikirlerini göz önüne alarak güncel ve kanıta dayalı literatür ile en doğru bilgiyi multidisipliner ekibe ve ebeveynlere aktarmalıdır (80). Zaman içerisinde klinik eczacıların multidisipliner ekip içerisinde yer almasıyla birlikte antibiyotik, parenteral nütrisyon, RSV profilaksisi gibi YYBÜ’de oldukça sık kullanılan tıbbi ürünlerin optimizasyonunu kanıtlayan klinik çalışmalar literatüre kazandırılmıştır (81). Klinik eczacılar tarafından ilaç hatalarının raporlandığı bir çalışmada antibiyotiklerin (özellikle doz hesaplaması) en sık hata yapılan ilaç grubu olduğu görülmüştür (82). Bir pediatri hastanesinde klinik eczacılar tarafından yapılan 1315 ilaç müdahalesinin irdelendiği çalışmaya göre, hasta güvenliğinde büyük bir gelişme gösteren pediatri uzmanı eczacılar tarafından yapılan müdahaleler sayesinde hataların yalnızca %0,2’si hastalara ulaşmıştır (83). Renal disfonksiyonu olan pediatrik hastalarda uygulanması güvenilir olmayan ilaçlar (H₂ reseptör blokörü, asiklovir, anjiyotensin II reseptör blokörü gibi) hakkında hekim ve klinik eczacıların

bilgi ve tutumlarının değerlendirildiği geniş kapsamlı bir anket çalışmasına göre, hekimlerin yalnızca %50'si, klinik eczacıların ise büyük çoğunluğu bilgi sahibi olduğunu göstermiştir (84). Geniş bir anket çalışmasına göre, hekimlerin %93'ü CPOE sisteminin, %94'ü ise klinik eczacılık uygulamalarının potansiyel yan etkileri önleyebileceği görüşünü bildirmiştir (19). Özellikle aşırı prematüre yenidoğanın bakımı, ilaçla ilgili çok sayıda zorluğu (yan etki, ilaç etkileşimi, ilaç hatası) içermektedir. YBBÜ'de çalışan hekim ve hemşirelerin, farmasötik bakımda klinik eczacılık uygulamalarına karşı tutumlarını irdelleyen çalışmaya göre, katılımcılara 'ilaçla ilgili karar vermede tedavi ekibinin bir parçası olarak eczacıya danışılmalı mı?' şeklinde soru yönetildiğinde katılımcıların %90,3-93,4'ü 'evet' yanıtını veriyor (85). Literatürde *Hawthorne* etkisi olarak da bilinen bu durum; insanların, birilerinin onları gözlemlediğini bildiğinde davranışlarının bir yönünü değiştirdiğini ve performansını artırma eğilimi gösterdiğini açıklamaktadır. Nitekim yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan gözlemsel bir çalışmada, reçeteleme hatalarının %32,8'den %19,2'ye düştüğü gözlenmiştir ($p<0,001$) (86). Bu durum, gelişmiş olan her ülkede eğitimsel, kültürel ve yasal düzenlemeler ile birlikte YYBÜ ekibine gözlemci ve danışman olarak klinik eczacıların entegre edilmesinin klinisyenlerin iş yükünü azaltabileceğini göstermektedir. YYBÜ'de klinik eczacılık uygulamalarının irdelendiği sistematik derlemeye göre de 2017 itibariyle literatürde 30 çalışmanın olması, bu alanda kısıtlı sayıda çalışma olduğunu göstermektedir (87). Klinik eczacılar tarafından yapılan önerilerin hekimler tarafından kabul oranını gösteren çalışmalara bakıldığında, kabul oranı %90-91 olarak saptanmıştır (88). Hekimlerin iş yükü ile birlikte fiziksel ve mental eforlarının artmasının yanı sıra reçete yazma konusunda mesleğe ilk adım atan hekimlerde ilaç bilgisinin yetersiz olması nadiren de olsa kıdemli hekimlerin gözünden kaçabilmektedir. Bu nedenle literatürde yeni başlayan asistanlara sık sık ilaç eğitimi verilmesi ve klinik tecrübelerin kıdemlileri tarafından aktarılması önerilmektedir (89). En sık kullanılan ilaç gruplarından biri olan ve antibiyotik direnci, toksisite ve ilaç etkileşimine neden olabilen antimikrobiyal ilaçlar için klinik eczacılar tarafından kılavuzlara uygun bir biçimde gerçekleştirilen antibiyotik yönetim programı ile antibiyotik tedavi süresinin 14,7 gün/1000 hasta günü azaldığı saptanmıştır (90). Sonuç olarak, multidisipliner bir ekip içerisinde

gerçekleştirilen klinik eczacılık uygulamalarının, ilaç kaynaklı sorunları en aza indirmede etkili olduğu literatür ile desteklenmiştir.

2.6.2. Klinik Karar Destek Sistemi ve Yapay Zekâ Uygulamaları

İlaç kaynaklı problemlerin artışıyla ve teknolojinin gelişmesiyle birlikte klinik uygulamalara yapay zekâ modellemeleri adım atmaya başlamıştır. Bu modeller ile oluşturulan tahmin algoritmaları ile birlikte hasta odaklı (hastalık şiddeti, mortalite, sepsis, malnütrasyon gibi), ilaç odaklı (etkileşim ve yan etki) ve personel odaklı (reçeteleme, hazırlama, uygulama, izlem) birçok sorunun tespiti ve önlenmesi mümkün hale gelmektedir (91, 92). Bir nevi kopilot görevi üstlenen bu tür modellemeler ile ilaç kaynaklı sorunların oluşmadan tahmini ile en aza indirilip hastanın en uygun tedaviyi görmesi sağlanabilmektedir. CPOE sistemlerinin hastanelere entegrasyonu ile birlikte sağlık bilgi sistemlerinin güvenilirliği ve verimliliği her geçen gün artmaktadır. Bu sistemler, ilaç hatalarını azaltarak YYBÜ'lerde hasta güvenliğini artırdığı, bununla birlikte geleneksel elle yazılan reçeteleme yaklaşımına kıyasla doz hesaplaması, reçete oluşturma ve tıbbi kayıtların elektronik dokümantasyonu için gereken süreyi önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (93). Klinik karar destek sistemi (CDSS) destekli CPOE sistemlerinin geç başlangıçlı sepsis tanısı almış yenidoğan hastalarda antibiyotik ilişkili ilaç hatasını önlemek için kullanıldığı bir çalışmaya göre, hata oranı 1,7'den 0,8'e, potansiyel hata oranı ise 1,0'den 0,06'ya azalmıştır ($p<0,001$). Bununla birlikte renal yetmezliğin ilaç hatası için potansiyel bir risk faktörü olduğu saptanmıştır ($p=0,01$) (94).

Potansiyel ilaç hataları ve advers ilaç olaylarının önlenmesinde giderek daha fazla önem taşıyan klinik eczacılar tarafından yapılan ilaç incelemesi, şu anda altın standart doğrulama yöntemidir. Ancak klinik eczacılık uygulamalarının zaman alıcı, sürekliliği olmayan insan gücü ve yüksek riskli hastaları objektif bir biçimde önceliklendirme sorunu nedeniyle günümüzde maalesef ideal düzeyde yer alamamaktadır. Özellikle oldukça hassas bir popülasyon olan yenidoğan hastalarda, yüksek riskli olabilecek hataları tespit etmede CPOE sistemlerinin güvenilirlikleri tartışmalıdır. Bu sistemler, yüksek riskli hastalarda ilaç değerlendirmesini iyileştirmiş olsa da hastanın klinik seyri, laboratuvar bulguları, ilaç rejimleri ve ilaç etkileşimlerini

hasta odaklı bir yaklaşımla değerlendirmede yetersizdir. Bu nedenle büyük veri havuzlarını sofistike algoritmalar oluşturarak analiz etmede kullanılan yapay zekâ uygulamalarının klinisyenlerin olası ilaç hatalarını daha doğru bir şekilde önlemede yardımcı olacağı tahmin edilmektedir.

Yapay zekâ, normalde insan bilişini gerektiren görevleri gerçekleştirmek için bilgisayar sistemlerinin teorisi ve gelişiminin genel adıdır. Makine öğrenmesi (ML) ise belirli bir fenomeni yöneten, bilinmeyen kuralları, o olayın birçok örneğini analiz ederek öğrenmeye yönelik matematiksel bir yaklaşım içinde olan algoritmalara denir (95). Yapay zekâ, insan zekâsının belirli bir kısmını (algılama, yazı dili, anlama, akıl yürütme, öğrenme, planlama ve problem çözme) taklit etmeye çalışan sistemlerin genel adı iken ML, bir yandan taklit eder, diğer yandan insanların yorumlayıp manuel olarak girdiği kurallara ihtiyaç duymadan algoritmalar oluşturur. Sağlık ve tıbbın dijitalleşmesi ve elektronik sağlık kayıtlarının artışı ile birlikte sağlık profesyonelleri ve klinik araştırmacılar, yapay zekânın en son metodolojilerini benimsemeye başlamıştır. Hastane ve sağlık sisteminde, eczanelerde, doğal dil işleme uygulaması ve makine öğrenimine erişmek ve bunları analiz etmek için milyonlarca elektronik sağlık kaydı ile yapılandırılmamış serbest metin bilgileri (örneğin, ilaç güvenliği, hastaların ilaç geçmişi, advers ilaç reaksiyonları, etkileşimler, ilaç hataları, terapötik sonuçlar ve farmakokinetik konsültasyonlar), hasta bakımını iyileştirmek ve ilaç etkinlik-güvenliğini optimal düzeye taşımak için kullanılmaktadır (96). Sağlık uygulamalarında; ilaç keşfi ve geliştirilmesi, tanı ve prognoz tahmini, hasta yönetimi, ilaç hataları ve hasta güvenliği, salgın oluşumunu tahmin etme, hastaneye tekrar yatışı tahmin etme gibi çeşitli alanlarda kullanılan bu teknoloji, büyük veri havuzlarından yararlanarak geliştirilen tahmine dayalı modellemeler ile klinisyenler için müdahaleleri haritalama ve hasta sonuçlarını iyileştirmede vazgeçilmez bir araç haline gelecektir (97). Klinik eczacılar, araştırma ufkunu genişletmek için reçete analizine daha fazla dahil olmak için benzersiz fırsatlara sahiptir. Akademik ve profesyonel bir disiplin olarak klinik eczacılık, makine öğrenimi algoritmaları ile tahmine dayalı modellemelerin geliştirilmesi ve bireyselleştirilmiş bir ilaç tedavisi için hastalarda farmasötik bakım planını yeniden tasarlama potansiyeline sahiptir (98). Bu kapsamda, YYBÜ’de on riskli ilacın uygulama hatalarını otomatik olarak belirleyen bir sisteme

göre, hata tespit oranı %4,3'ten %85,3'e yükselmiştir ($p=0,009$). Aynı zamanda hata tespit süresi 256 dakikadan 35 dakikaya düşmüştür ($p<0,001$) (99). Klinik eczacıların gözünden kaçan antimikrobiyal yönetim uygulamalarında ML tabanlı klinik karar destek sistemlerinin devreye girdiğini gösteren bir çalışmaya göre, bu sistem %16'lık katkı sağlayarak uygunsuz antibiyotik kullanımının önüne geçmiştir (100). Toplam 627 pediatrik yatan hasta için yapılan 12.672 ilaç isteminin incelendiği bir çalışmada ise, CPOE sisteminin katkıları ile önemli ilaç hataları %7 oranında azalmıştır (101). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde barkodlu ilaç uygulama sisteminin değerlendirildiği bir çalışmada, bu sistemle doz/hasta/gün sayısının kontrol altına alınması ile %47 oranında önlenbilir yan etkilerin azaldığı saptanmıştır (102). Yatan hastalarda reçeteleme hatalarını ve yan etkileri azaltmaya yönelik geliştirilen bir başka ML tabanlı CDSS ile gerçekleştirilen uyarıların %80'i klinik olarak anlamlı kabul edilmiştir ve %43'ü sonraki ilaç istemlerinde değişikliklere neden olmuştur (103). Büyük bir hastanede 2 haftalık süreçte, 2708 hastanın 181.407 ilaç isteminde yer alan metinleri değerlendiren bir ML algoritması ile eczacıların müdahale etmesi gereken hastalar ve ilaçlar gözden kaçmadan belirlenebilmektedir (104). Advers ilaç reaksiyonlarını bir hastanede yer alan ICD-10 tanı kodlarına göre belirleyen ML modellemeleri de literatürde yer almaktadır. Bu çalışmada, girilen 2917 kodun incelenmesinden sonra 245 advers ilaç reaksiyonu raporlanmıştır. Kodlar ile oluşturulan model, yüksek performans ile doğru ve yanlış advers ilaç reaksiyon raporlarını ayırt edebilmiştir (105). Bir sağlık bakım merkezinde klinik eczacıların istem değerlendirmesine yardımcı olmak için bir milyondan fazla ilaç isteminin ML ile işlendiği bir başka çalışmada ise en iyi performans, obstetrik-jinekoloji ve yenidoğan hastalarının ilaç istemlerinde görülmüştür (106). Yenidoğan yoğun bakım hastalarında gerçek zamanlı vital ve laboratuvar bulguları, X-ray ve ultrason görüntülemeleri, doktor ve hemşire notları, intravenöz uygulama ve nütrisyon verilerini içeren mobil uygulama son yıllarda literatüre kazandırılmıştır (107). Gouyon ve ark. tarafından hastaların ve ilaçlarının verilerini (vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı, ilacın hacmi, endikasyonu, tedavi süresi gibi) kayıt altına alıp ilaç dozlarını (dopamin gibi) hata oranını en aza indirerek manuel olarak hesaplayan bir CDSS geliştirilmiştir (108). Ancak yine de günümüzde hala ilaç kaynaklı sorunları hasta odaklı bir

yaklaşım ile hızlı ve pratik bir biçimde tahmin eden ve çözümleyen, klinik pratikte kullanılabilen mobil uygulamalar yer almamaktadır.

2.6.3. Risk Analizi

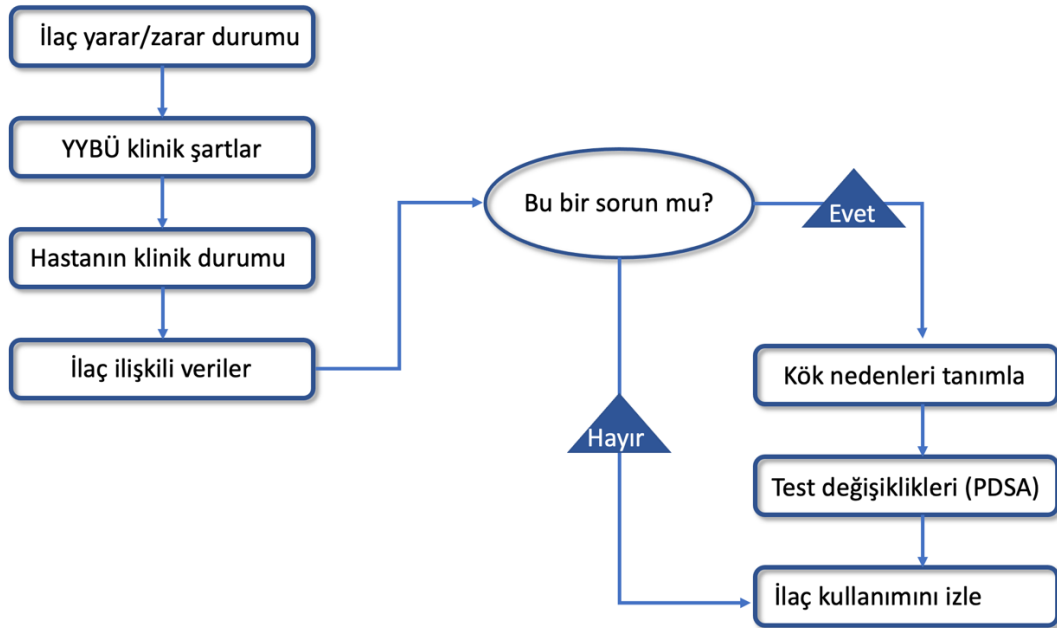
Risk analizi, bir hedefe ulaşmayı tehlikeye atabilecek faktörlerin olasılık ve şiddetini belirlemek ve değerlendirmek için kullanılan bir tekniktir. Bu teknik, objektif bir biçimde analiz edilen ilaç kaynaklı risklerin önlenmesine ve/veya zarara neden olmamasına yönelik gerekli tedbirlerin alınmasını da kapsamaktadır. ‘Öncelikle zarar verme’ ilkesinin benimsendiği pediatrik popülasyonda özellikle yenidoğan hastaların karmaşıklığı ve savunmasızlığı, onları risk yönetimi için özel kılmaktadır. Risk analizi bu popülasyonda oldukça zorlu olmasından dolayı tehlikeli durumların kapsamlı bir şekilde tanımlanması gerekmektedir. Yenidoğan hastalarda ilaç hatalarını önleme yöntemleri hakkında kısıtlı sayıda veri literatürde yer almaktadır ve bu durum sağlık kurumlarının alınacak önlemleri önceliklendirmesini kısıtlamaktadır. Herhangi bir yenidoğanda kullanılan ilacın riskleri ve faydaları sürekli olarak değerlendirilmeli ve şu sorulara cevap aranmalıdır:

- İlaç, randomize klinik çalışmalarda araştırıldı mı?
- Bu denemeler prematüre bebeklerde yapıldı mı?
- Kısa vadeli ve uzun vadeli faydaları ve riskleri nelerdir?
- Önemli ilaç etkileşimleri, maliyet sorunları, ilaç uygulama zorlukları ve/veya terapötik ilaç izlem ile ilgili sorunları var mıdır?
- Yarar veya zararın büyüklüğü klinik olarak anlamlı mıdır?
- Tedavinin faydası oldu mu veya belirli bir gebelik yaşı veya postnatal yaşla ilgili risk var mı?
- İlaç hangi hasta popülasyonu ve endikasyon için onay almıştır?
- İlaçla ilgili bir FDA *black-box* uyarısı var mıdır?
- İlacın kullanımını yönlendirmek için kanıta dayalı klinik uygulama kılavuzu var mıdır?

Aynı zamanda klinik duruma göre de risk analizi yapılmalıdır. Örneğin hastada organ disfonksiyonu, damar yolu erişiminde sorun, eşzamanlı kullanılan ilaçlar vs. ile yarar/zarar oranı değerlendirilmelidir. Şekil 2.1’de ilaç kullanımını optimize etmeye yönelik kalite yaklaşımları şematik olarak gösterilmiştir. Bir ilaç; hasta (komorbidite, gestasyonel yaş, postnatal gün gibi), ilaç (yan etki, etkileşim, yüksek riskli, infüzyon gibi), klinik (personel, teçhizat, ilaç temini gibi) kaynaklı riskler ile bütüncül bir şekilde değerlendirilmeli ve gelişen sorunların kökeni saptanıp çözümlenmelidir (109). İlaç hatalarının sıklığını ve risk profilini belirlemek için YYBÜ’de yapılan bir çalışmada, hastaların %40,8’inde hata saptanmış olup, risk analizinde etkili olan faktörler; azalmış gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, artmış yatış süresi, aşırı iş yükü, zaman kayması, vardiyalı çalışma ve ilaçlar hakkında bilgi eksikliği olarak saptanmıştır (110).

Bir riskin gerçekleşme ihtimali ile gerçekleşmesi sonucunda ortaya çıkaracağı şiddet derecesi gibi iki faktör değerlendirilerek bir risk ölçüm değeri elde edilmesine risk matrisi denir. Risk matrisi, olasılık ve şiddet faktörlerini birlikte kullanarak ilaç kaynaklı sorunları objektif bir yöntemle toplamak, sınıflandırmak, analiz etmek ve gerekli aksiyonları sağlamak için standart bir sınıflandırmaya sahip olma hedefini gerçekleştirmektedir. Multidisipliner bir ekipte yer alan araştırmacıların bilgi ve deneyimlerinin objektif ölççekler ile harmanlanması sonucunda ilaç kaynaklı sorunların (yan etki ve ilaç etkileşimleri) risk tahmininde ve analizinde klinik pratikte rahatlıkla kullanılacak risk matrisleri oluşturulabilmektedir (Tablo 2.5). Bununla birlikte bu ilaç kaynaklı sorunları önlemek için, bilim ve teknoloji ile her geçen gün devinim halinde olan günümüz dünyamızda bir ilaç rejimini matris formatında analiz eden hasta odaklı yeni bir yazılıma ihtiyaç duyulmaktadır. Yenidoğanlarda en riskli ilaç formülasyonlarından biri olan parenteral preparatlarla ilgili yapılan risk analizi çalışmasına göre, maliyet-etkili uygulamalar sırasıyla; klinik eczacı (1 kritiklik/gün azalması=0,54 Euro), hemşireler tarafından iki kere kontrol etmek (1 kritiklik/gün azalması=0,71 Euro) ve kullanıma hazır şırıngalardır (1 kritiklik/gün azalması=0,72 Euro). CPOE sistemleri ise çok yüksek yatırım maliyetleri nedeniyle (1 kritiklik/gün azalması=22,47 Euro) en kötü maliyet-etkililik oranını göstermiştir (111). Yüz iki çalışmanın derlendiği bir başka çalışmada ise riskli ilaç hatalarını önlemede sırasıyla;

teknoloji (n=38), klinik eczacı (n=9) ve yarar-zarar risk analizi (n=8) etkili olmuştur (112). Bu nedenle özellikle YYBÜ gibi hassas popülasyona sahip servislerde, klinik eczacılık uygulamaları ile CPOE sistemi ya da CDSS sisteminin harmanlanması sonucunda ilaç kaynaklı risk analizlerinin yapılması, optimal ilaç tedavisini en düşük risk oranı ile analiz edebilir.



YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi, PDSA: *plan-do-study-act* (planla-uygula-çalış-önlem al)

Şekil 2.1. İlaç kullanımını optimize etmeye yönelik kalite iyileştirme yaklaşımları.

Tablo 2.5. Yenidoğan hastalar için ilaç kaynaklı sorunlarda potansiyel risk matrisi örneği

OLASILIK		ŞİDDET				
		Yok (1)	Az (2)	Orta (3)	Şiddetli (4)	Yıkıcı (5)
	Neredeyse kesin (5)	5	10	15	20	25
	Büyük ihtimalle (4)	4	8	12	16	20
	Mümkün (3)	3	6	9	12	15
	Olası olmayan (2)	2	4	6	8	10
	Nadiren (1)	1	2	3	4	5

*Potansiyel risk: yeşil = çok düşük; sarı = düşük; turuncu = orta; kırmızı = yüksek.

Bu alışmada, YYBÜ'ye yatışı yapılan prematüre ve cerrahi hastaların tüm tedavi basamaklarında klinik eczacı tarafından tespit edilen ilaç kaynaklı sorunları (yan etki, ilaç etkileşimi ve ilaç hatası) için risk matrisi kullanarak risk (olasılık ve şiddet) analizinin gerçekleştirilmesi, yapay zekâ teknolojisini kullanarak hasta odaklı bir yaklaşımla bu sorunların gerçekleşmeden tahmin edilmesini sağlayan modellerin geliştirilmesi ve optimal farmakoterapinin uygulanmasında klinisyenlerin işyükünün azaltılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda yoğun bakımdan taburcu olurken ekstrauterin büyüme geriliği varlığını tahmin eden bir başka modelin daha yapay zekâ algoritmaları kullanılarak geliştirilmesi amaçlanmıştır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

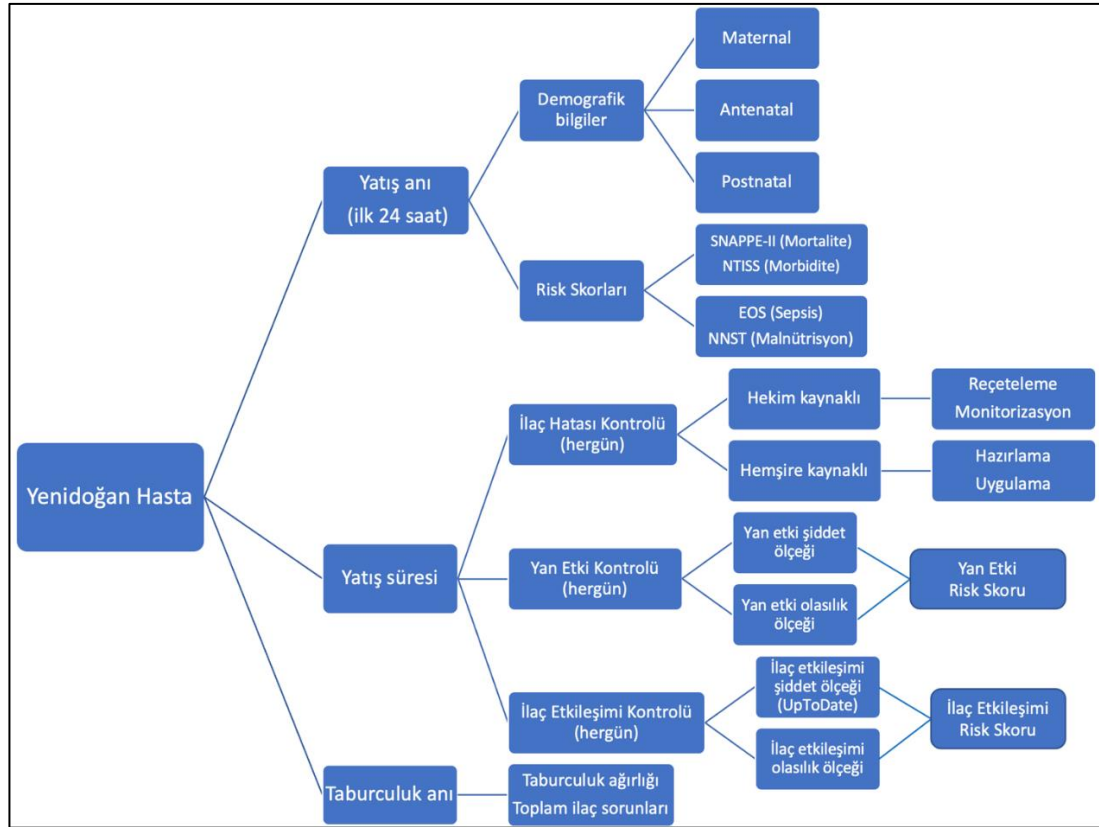
Bu tez çalışması, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi YYBÜ bünyesinde yer alan prematüre yoğun bakım (10 yatak kapasiteli) ve yenidoğan cerrahi yoğun bakım (12 yatak kapasiteli) servisinde 1 Şubat 2020 – 30 Haziran 2021 tarihleri arasında prospektif olarak yürütülmüştür. Çalışmada hasta odaklı, ilaç odaklı ve personel odaklı risklerin belirlenmesi ve bu risklerin belirlenmesinde klinik eczacının etkisi araştırılmıştır (Şekil 3.1). Aynı zamanda yatışı yapılan bebeklerde ilaç kaynaklı sorunlar olan; yan etki, ilaç etkileşimi ve ilaç hatası varlığının risk analizine dayalı olarak ML modeli ile tahmin edilmesi planlanmıştır.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- Yenidoğan yoğun bakım ünitesine veya yenidoğan cerrahi servislerine yatışının üzerinden 24 saat geçen ve en az bir ilaç ya da parenteral nütrisyon tedavisi başlanan 0-28 günlük yenidoğanlar,
- Çalışmaya katılması için sorumlu hekim tarafından uygun görülen hastalar,
- Çalışmaya katılması için anne-baba tarafından imzalanmış vasi onam formu alınan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Son 28 gün içerisinde herhangi bir ilaç araştırmasında yer alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.



Şekil 3.1. Veri toplama şeması

Hasta Odaklı Riskler: Bu tez çalışmasında hasta odaklı risklerin belirlenmesi amacıyla bebeğin klinik seyrini ve hastalık şiddetini belirleyen birtakım ölçekler kullanılmıştır. Bu kapsamda mortalite riskini belirlemek için SNAPPE-II (Ek-2), hastalık şiddetini belirlemek için NTISS (Ek-3), malnütrisyon riskini belirlemek için Yenidoğan Beslenme Tarama Aracı (Ek-4) ve erken başlangıçlı sepsis riskini belirlemek için Erken Başlangıçlı Sepsis Risk Skoru (Ek-5) uygulanmıştır. Elde edilen nicel değerlerin tamamı hasta odaklı riskler kategorisinde yer almaktadır. Bu skorlamaların kullanılmasının amacı yenidoğan bebeklerde ilaç kaynaklı sorunlar üzerine hasta odaklı risk faktörlerinin olası yordayıcı etkilerinin belirlenmesidir. Aynı zamanda bebekler arasında hasta odaklı riskler açısından anlamlı farklılık olup olmadığı, farklılık varsa bunun ilaç odaklı ve personel odaklı sorunların oluşmasında etkisini araştırmak için bu veriler bebeklerden toplanmıştır.

İlaç Odaklı Riskler: Bebeğe ilaç uygulamaya başladıktan sonra tedavi süresi boyunca farmakodinamik ve farmakokinetik etkilerinden dolayı ortaya çıkan ilaç yan

etkisi, ilaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimlerini kapsamaktadır. Bu tez çalışmasında her gün ilaç yan etkileri (Ek-9) ve ilaç etkileşimleri (Ek-11) olup olmadığı sorgulanmıştır. Güncel ve bilimsel literatür ışığında ortaya çıkan bu sorunların ilaç ile ilişkisinin ne kadar olduğunu belirlemek için Neonatal Yan Etki Olasılık Ölçeği (Ek-8) ve İlaç Etkileşimi Olasılığı Ölçeği (Ek-10) uygulanmıştır. Şiddetini belirlemek için ise Neonatal Yan Etki Şiddet Ölçeği ve UpToDate veritabanı kullanılmıştır. İlaçlar ile ilgili her türlü bilgi; güncel, pratik, bilimsel ve kanıta dayalı ilaç veri tabanları olan UpToDate (etkileşim kontrolü için) ile *IBM Micromedex Neofax, Compatibility* ve *Drug Interaction* mobil uygulamalarından elde edilmiştir.

Personel Odaklı Riskler: İlaç Sorunu Takip Formu'nda (Ek-7) görüldüğü üzere bebeklerin yatışından taburculuğuna kadarki süreçte başlanan ilaç tedavilerinin her biri sonlandırılana kadar ayrı ayrı izlenmiştir. Bu izlem kapsamında ilacın reçetelenmesi, hazırlanması, uygulanması ve izlenmesi aşamasındaki her türlü ilaç kaynaklı sorunlar takip edilerek not edilmiştir. Kullanılan ilaçların tamamından toplam elde edilen sorun sayısı belirlenerek klinik eczacı tarafından kayıt edilmiştir. Çalışma sonunda hekim ve hemşire kaynaklı sorunlar kendi içinde de ayrı şekilde değerlendirilmiştir.

Aydınlatılmış vasi onamının alınması, hasta odaklı riskleri belirleyen ölçeklerin uygulanması hekim tarafından, bebeklerin demografik, klinik ve ilaç verileri hekim, hemşire, bebeğin dosyaları ve Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri otomasyon sistemi olan Nucleus® yazılımından elde edilmiştir. Veriler hastaneye yatış esnasında, devamında tüm yoğun bakım ve cerrahi dönemlerde ve taburculuk esnasında toplanmıştır. Doğar doğmaz YYBÜ'ne yatışı yapılan bebekler ile doğumdan sonraki ilk 28 günde herhangi bir hastalık nedeniyle yatışı yapılan bebekler çalışmaya dahil edilmiştir. Yatış yapıldıktan sonraki ilk 24 saatin sonunda canlı kalabilen bebekler ile yapılan bu prospektif çalışmada, öncelikle gestasyonel, maternal ve doğum anındaki veriler analiz edilmek üzere toplanmıştır (Ek-1). Ardından ilk 24 saat içerisindeki prognozu en kötü olan klinik bulgular (ortalama arter basıncı, minimum vücut sıcaklığı, pH, PO₂/FiO₂, nöbet geçirme, diürez düzeyi) ile SNAPPE-II mortalite risk skoru elde edilmiştir. Ardından yine ilk 24 saat içerisindeki klinik bulgularına göre yapılan her tedavi için en yoğun seviye göz önüne alınarak (örneğin aynı gün içerisinde

CPAP ve MV uygulanmışsa MV baz alınır) hastanın solunumsal, ilaç tedavisi, metabolik/nütrisyonel, prosedürel, kardiyovasküler, monitorizasyon, transfüzyon ve vasküler erişim durumu göz önüne alınarak NTISS morbidite ve hastalık şiddeti risk skoru elde edilmiştir. Daha sonra yine ilk 24 saatte elde edilen klinik bulgular ile hastanın gestasyonel yaşı, doğum ağırlığı, persentili, GIS hastalıkları göz önüne alınarak NNST malnütrisyon risk skoru ve gestasyonel yaşı, maternal vücut sıcaklığı, erken membran rüptürü varlığı, Grup B *streptococcus* varlığı ve intrapartum antibiyotik kullanımı göz önüne alınarak EOS erken başlangıçlı sepsis risk skoru elde edilmiştir. Elde edilen bir takım demografik ve klinik parametreler ile ilk 24 saat verileri tamamlandıktan sonra hastanın yatış süresi boyunca her gün istem yapılan ilaçları değerlendirilip kontrol edilerek ilaç hataları için kontrol listesi, yan etkiler ve ilaç etkileşimleri için ise olasılık ve şiddetleri göz önüne alarak ayrıntılı olarak hasta veri formuna kaydedilmiştir. Yatış anından taburculuğa kadar reçete edilen bütün ilaçlar (sefotaksim, tek doz vitamin K, oftalmik penisilin G ve tobramisin, görüntüleme öncesi kullanılan midazolam ve ketamin, prematüre retinopati muayenesinde kullanılan oftalmik ilaçlar, trakeostomi bakımında kullanılan lokalize etkili adrenalin vs.) prosedürel işlemler için tek doz kullanılan ilaçlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bunun dışında kullanılan oral, intravenöz, lokal bütün ilaçlar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu ilaçların her biri için kullanıldığı süre boyunca reçeteleme (doğru ilaç, doğru birim, doğru doz, doğru uygulama sıklığı, doğru infüzyon süresi), hazırlama/saklama (doğru dilüent, doğru ilaç, doğru hazırlama ortamı, doğru saklama), uygulama (doz atlanmadı, ekstra doz verilmedi, doğru zaman, doğru infüzyon süresi, doğru teknik) ve monitorizasyon (fiziksel, vital, laboratuvar, kan düzeyi takibi) süreçlerinde kontrol listesi vasıtasıyla kontrol edilerek görülen hatalar her bir gün için ayrı ayrı kaydedilmiştir (Ek-7). Taburculuk sonunda bu hataların var olup olmadığı, varsa kaç gün boyunca tekrarlandığı her bir ilaç için not edilerek gün başına gerçekleşen hata sayıları hesaplanmıştır. Ardından yine aynı ilaçlar ile yatış boyunca görülen eşzamanlı istenmeyen etkiler klinik eczacı tarafından kayıt altına alınarak her bir istenmeyen etkinin ilaç ile ilişkisi ve yan etki olup olmadığı neonatal yan etki olasılık ölçeği ile, şiddeti ise neonatal yan etki şiddet ölçeği ile değerlendirilmiştir. Ardından her bir yan etki için elde edilen skorlar (olasılık-şiddet) risk matrisine yerleştirilerek her bir yan etki için bir risk skoru hesaplanmıştır. Aynı

işlemler ilaç etkileşimleri için de gerçekleştirilmiştir. Eşzamanlı kullanılan ilaçlar ile saptanan potansiyel etkileşimlerin klinik anlamlılığını ve olasılığını belirlemek için ilaç etkileşimi olasılık ölçeği, şiddetini belirlemek için ise UptoDate ilaç etkileşim veritabanında yer alan şiddet sınıflandırması (A, B, C, D, X) kullanılmıştır. Ardından her bir ilaç etkileşimi için elde edilen skorlar (olasılık-şiddet) risk matrisine yerleştirilerek her bir ilaç etkileşimi için bir risk skoru hesaplanmıştır. Taburculuk sonunda elde edilen bütün yan etki ve ilaç etkileşimi ile ilgili risk skorları toplanarak ilaç ya da ilaç etkileşimi başına elde edilen risk skorları analiz edilmiştir. Çalışma boyunca toplanan bütün veriler Tablo 3.1’de yer almaktadır.

Tablo 3.1. Çalışmada toplanan veriler

İlk 24 saat içerisinde uygulanan risk skorları ve laboratuvar testleri	Genel Bilgiler	Maternal Bilgiler	Postnatal Bilgiler	Taburculuk Bilgileri
<i>Risk Skorları</i> - SNAPPE-II - NTISS - EOS - NNST	- Servis - Cinsiyet - APGAR skoru - Gestasyonel yaş - Doğum ağırlığı - SGA - Çoklu doğum - Sezeryan doğum - Tanı	- Anne yaşı - Hastalıkları - EMR varlığı - Kullandığı ilaçlar - Akrabalık - Gravite, Parite, Yaşayan	- Postnatal yaşı - Yatış ağırlığı - MV türü - MV süresi - PN varlığı - PN süresi - cerrahi operasyon - SVK varlığı - Kullandığı ilaçlar - İlaç hataları - Yan etkiler - İlaç etkileşimleri	- Taburculuk ağırlığı - Taburculukta kilo alımı - Toplam ilaç hata sayısı - Toplam yan etki sayısı - Toplam potansiyel ilaç etkileşimi sayısı - Toplam klinik ilaç etkileşimi sayısı
<i>Laboratuvar testleri</i> - Laktat - Serum kreatinin - BUN - cBUN - Sodyum - Total bilirubin - Açlık kan glukozu				

SNAPPE-II: Perinatal Uzantılı Neonatal Akut Fizyoloji Skoru-II, NTISS: Yenidoğan Terapötik Müdahale Puanlama Sistemi, EOS: Erken başlangıçlı sepsis, NNST: Yenidoğan Beslenme Tarama Aracı, BUN: Kan üre azotu, cBUN: düzeltilmiş BUN, APGAR: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, and Respiration, SGA: Smaller gestational age, EMR: Erken membran rüptürü, MV: mekanik ventilasyon, PN: Parenteral beslenme, SVK: Santral venöz katater

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız önce Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan (Karar no: 2020/06-08), daha sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı’ndan onay almıştır (Karar no: 2020/11-21) (Ek-12). Ardından çalışmanın inovatif yaklaşımlar ve tasarımlar içermesi nedeniyle klinik araştırmaların, çalışma başlangıcında kaydedildiği bildirim sistemi olan *clinicaltrials.gov* adresine kaydedilmiştir (ID: [NCT04899960](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04899960), kayıt tarihi: 25 Mayıs 2021).

Prospektif araştırmanın yaklaşık 400 hasta (R programı ile train-test setleri için 70:30 randomizasyon) ile gerçekleştirilmesi planlanmıştır. Her bir hastanın ortalama 400 farklı verisi ile toplam 160.000'den fazla veri, yapay zekâ modeli ile işlenip modelleme gerçekleştirilmiştir. Modelin oluşturulmasında temel analizler için SPSS yazılımı, ileri düzey analizler için R programı yardımıyla çalışma sonunda bağımsız değişkenler (tahmin edilecek veriler) ile bebeklerde anlamlı olarak saptanan bağımlı değişkenler (tahmin etmeye yarayan veriler) kullanılarak yatışlarının ilk 24 saatinde elde edilen demografik ve skorlama verileri ile yatış boyunca görülebilecek ilaç kaynaklı sorunların (yan etki, ilaç etkileşimi ve ilaç hatası) var olup olmayacağını tahmin etmeye yarayan yapay zekâ modelleri oluşturulmuştur.

Bebeklerin yatışından itibaren mortalite riskini değerlendirmek için SNAPPE-II, hastalık şiddetini değerlendirmek için NTISS, malnütrisyon riskini değerlendirmek için NNST ve 34 hafta ve üzeri doğum haftasına sahip bebeklerde erken başlangıçlı sepsis riskini değerlendirmek için EOS risk skorunun kullanılması çalışmada planlanmıştır. Bu ölçekler, bebeklerin klinik durumu hakkında nicel ve nitel değerler sunmaktadır.

3.1. Yan Etki Skoru

Bu çalışmada yan etki saptandığında öncelikle yan etkinin ilaç ile ilişkisini belirlemek için olasılık göstergesi Neonatal Yan Etki Olasılık Ölçeği uygulanmış, ardından da yan etkinin şiddetini bebeklerde belirlemek için Neonatal Yan Etki Şiddet Ölçeği uygulanmıştır. Elde edilen iki skor çarpılarak her bebekte oluşan her bir yan etki sonucunda o yan etkinin risk skoru elde edilmiştir (risk matrisi). Bebeklerin yatışları boyunca elde edilen bütün yan etki skorları toplanarak Yan Etki Skoru elde edilmiştir. Dizayn edilen risk matrisi Tablo 3.2'de yer almaktadır.

Neonatal Yan Etki Olasılık Ölçeği (NYEOÖ) ile yan etki olasılığını belirlemek için 13 farklı soru klinisyen tarafından evet/hayır/bilinmiyor şeklinde değerlendirilmektedir. Ölçek sonunda elde edilen skora göre görülen istenmeyen etkinin ilaç ile olan ilişkisi; 'kesin', 'muhtemel', 'olası' ve 'olası olmayan' şeklinde kategorize edilmektedir (69).

Neonatal Yan Etki Şiddet Ölçeği (NYEŞÖ) ile 35 tipik ve sık görülen nörolojik, kardiyovasküler, enfeksiyöz, respiratuvar, gastrointestinal ve genel neonatal yan etkinin her biri tanımlamaları ile birlikte ‘hafif’, ‘orta’, ‘şiddetli’, ‘yaşamı tehdit eden’ ve ‘ölümcül’ olmak üzere 1-5 arası puanlandırılmaktadır (70).

Tablo 3.2. Yan etki risk matrisi

		ŞİDDET				
		<i>Hafif (1)</i>	<i>Orta (2)</i>	<i>Şiddetli (3)</i>	<i>Yaşamı tehdit eden (4)</i>	<i>Ölümcül (5)</i>
OLASILIK	<i>Kesin (4)</i>	4	8	12	16	20
	<i>Muhtemel (3)</i>	3	6	9	12	15
	<i>Olası (2)</i>	2	4	6	8	10
	<i>Olası olmayan (1)</i>	1	2	3	4	5

*1-4 puan (düşük risk-yeşil), 5-10 puan (orta risk-sarı), 12-20 puan (yüksek risk-kırmızı)

3.2. İlaç Etkileşimi Skoru

Çalışma sürecinde yenidoğan hastaların yoğun bakım ünitesine yatışından taburculuğuna kadar geçen süreçte her gün eşzamanlı kullanılan ilaçlardan dolayı ortaya çıkan potansiyel ilaç etkileşimlerinin tamamı klinik eczacı tarafından kayıt altına alınmıştır. Ortaya çıkan her bir potansiyel etkileşimin; etkileyen ve etkilenen ilaçları, türü, etkileşime maruziyet süresi, etkileşim sonucunda beklenen (potansiyel etki) ve varsa gerçekleşen (klinik etki) not edilmiştir. Ardından görülen etkileşimin olasılığını saptamak için ilaç etkileşimi olasılık ölçeği ve şiddetini saptamak için *UpToDate* ilaç etkileşimi veritabanı kullanılıp elde edilen skorlar risk matrisine olasılık ve şiddet değerleri yerleştirilerek ilaç etkileşiminin hasta üzerindeki risk skoru belirlenip kategorize edilmiştir.

İlaç Etkileşimi Olasılık Ölçeğinde yer alan 10 soru klinisyen tarafından evet/hayır/bilinmiyor şeklinde değerlendirilerek elde edilen toplam skor ‘çok muhtemel’, ‘muhtemel’, ‘olası’, ‘şüpheli’ şeklinde kategorize edilmektedir (73). Bu

etkileşim olasılıkları çalışmada sırasıyla 4, 3, 2 ve 1 puan olacak şekilde kategorize edilerek ilaç etkileşimi risk matrisinde kullanılmıştır (Tablo 3.3).

Yan etki skoru elde ederken yapılan uygulamaya benzer şekilde bebeklerin yatışları boyunca her gün kullanılan ilaçların etkileşim durumu Etkileşim Takip Formu'na kayıt edilmiştir. Potansiyel etkileşim görüldüğü an o etkileşimin olasılık değeri İlaç Etkileşimi Olasılık Ölçeği kullanılarak elde edildikten sonra, güncel ve bilimsel veri tabanı olan ve üniversitemizde erişime açık olan *UptoDate (Lexicomp)* ile ilaç etkileşiminin şiddeti belirlenmiştir. Veritabanına göre A; bilinen bir etkileşimin olmadığını, B; etkileşime müdahalenin gerekmediğini, C; hastanın izlenmesi gerektiğini, D; ilaç değişikliği düşünülmesi gerektiğini, X ise bu kombinasyondan kaçınılması gerektiğini belirtmektedir. Bu etkileşim şiddetleri çalışmada A (1 puan), B (2 puan), C (3 puan), D (4 puan) ve X (5 puan) şeklinde kategorize edilmiştir. Daha sonra elde edilen iki skor çarpılarak her bebekte saptanan her bir etkileşim sonucunda o etkileşimin risk skoru elde edilmiştir (risk matrisi) (Tablo 3.2). Bebeklerin yatışları boyunca elde edilen bütün etkileşim skorları toplanarak İlaç Etkileşimi Skoru elde edilmiştir.

Tablo 3.3. İlaç etkileşimi risk matrisi

		ŞİDDET				
		A (1)	B (2)	C (3)	D (4)	X (5)
OLASILIK	Çok muhtemel (4)	4	8	12	16	20
	Muhtemel (3)	3	6	9	12	15
	Olası (2)	2	4	6	8	10
	Şüpheli (1)	1	2	3	4	5

*1-4 puan (düşük risk-yeşil), 5-10 puan (orta risk-sarı), 12-20 puan (yüksek risk-kırmızı)

Çalışmada yer alan her bebeğin yatışı ve taburculuğu esnasında bebeklerin hekim ve hemşiresine NASA-TLX (National Aeronautics and Space Administration-Task Load Index) İş Yükü Endeksi uygulanmıştır. Bu uygulama ile klinisyenlerin iş

yükü ile ilaç kaynaklı sorunlar arasındaki ilişkinin irdelenmesi ve iş yükü endeksinin ilaç kaynaklı sorunların oluşmasında yordayıcı bir faktör olup olmadığının araştırılması planlanmıştır. Ayrıca Bebek Duyarlılık Aracı ile her bir hastanın klinisyenlerde oluşturduğu iş yükü belirlenmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler *IBM SPSS Statistics Versiyon 23* programına aktarılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak, niteliksel değişkenler için sıklık ve yüzde, niceliksel değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değerler verilmiştir. ML analizlerine geçilmeden önce tek değişkenli (*univariate*) analizler yapılarak modellere alınabilecek aday değişkenler belirlenmiştir. Bu aşamada, iki kategorik değişken arasındaki ilişki Ki-kare analizi ile incelenmiştir. Niceliksel değişkenlerin dağılımı uygun normallik testleri ($n < 50$ ise Shapiro-Wilk Testi, $n \geq 50$ ise Kolmogorov-Smirnov Testi) ve grafikler (histogram, kutu-çizgi, qq plot) yardımıyla incelenmiştir. İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalar, normal dağılım varsayımı sağlandığı durumlarda *Independent Samples t Test* ile, sağlanmadığı durumlarda *Mann-Whitney U Testi* ile incelenmiştir. İki'den fazla bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalar, normal dağılım varsayımı sağlandığı durumlarda *One-way ANOVA* ile, sağlanmadığı durumlarda *Kruskal Wallis Testi* ile incelenmiştir. Niceliksel değişkenler arasındaki ilişkilere, parametrik test varsayımları sağlanıyorsa *Pearson* korelasyon katsayısı, sağlanmıyorsa *Spearman* korelasyon katsayısı ile bakılmıştır. ML modelleri için değişkenler tek değişkenli analizler ve klinik bilgiler yoluyla değerlendirilmiştir. ML analizleri R yazılımında yapılmıştır. İki durumlu (binary) sonuç değişkenleri için sınıflama (classification) modelleri, sayısal sonuç değişkenleri için regresyon modelleri elde edilmiştir. Modellerin elde edilmesi aşamasında caret paketi kullanılmıştır. Performans ölçüleri ve grafiklerin elde edilmesinde GMDH2, pROC, ggplot2 paketlerinden yararlanılmıştır.

Sınıflama modellerinde (yan etki modeli hariç) çok sayıda karar ağacının birlikte kullanıldığı Random Forest, regresyon modellerinde Ridge ve Lasso regresyon yöntemlerinin birleşimi olan Elastic Net yöntemi kullanılmıştır. Yan etkinin

modellenmesinde, risk ölçülerinin elde edilebilmesi ve bir risk skorunun geliştirilmesinde Lojistik Regresyon yöntemi kullanılmıştır. Elde edilen risk skoru için cut-off belirlenmesinde easyROC web aracı kullanılmıştır (113). Sınıflama modellerinde performans ölçütü olarak confusion matrixten elde edilen doğruluk, duyarlılık, seçicilik, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri, F1 skoru gibi ölçütler kullanılmıştır. Regresyon modellerinin performans ölçüsü ise açıklayıcılık katsayısı (R^2) ve *root mean square error* (RMSE) ile değerlendirilmiştir.

ML algoritmaları, bilinen bulgulardan, bilinmeyen gelecekteki olaylarla ilgili tahminler yapılmasına izin verir. Algoritma, bağımlı ve bağımsız değişken(ler) arasındaki ilişkiyi ve doğrusal eğri kavramını kullanarak, bir tahmin eşitliği geliştirir. Değişkenler arasındaki ilişki belirlendikten sonra, bağımsız değişken(ler)in skoru bilindiğinde bağımlı değişkenin skoru tahmin edilebilir. Yan Etki Skoru, İlaç Etkileşimi Skoru ve İlaç Sorun Sayısı üzerinde etkili olan ve yatıştan itibaren ilk 24 saatte elde edilen değişkenler (demografik veriler ve hasta odaklı riskleri belirleyen skorlamalar) en uygun ML modellemeleri kullanılarak belirlenmiştir. Belirlenen bu değişkenler ile yan etki, ilaç etkileşimi ve ilaç sorunu varlığını kestirimine yönelik tahmin modelleri kurulması amaçlanmıştır. Kurulan tahmin modeli ile iki ya da daha çok değişken arasındaki ilişki ölçülmüştür.

Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınarak, analizler *IBM SPSS v.23* ile profesyonel destek alınarak akademik istatistikçi tarafından gerçekleştirilmiştir. Çalışmada SPSS programı ile gerekli temel istatistiksel analizler tamamlandıktan sonra ileriye yönelik tahminde bulunması için ML analizleri, yine akademik istatistikçi tarafından açık kaynaklı yazılım R (sürüm 3.6.3, <http://www.rproject.org>) kullanılarak yapılmıştır. Tekrarlanabilirlik açısından sed seed (1234) olarak belirlenmiştir. ML algoritmaları ile 4 farklı model kurulması planlanmıştır:

1. Malnütrisyon: Tabuculukta kilo alımı olup olmayacağını ve taburculuk ağırlığını tahmin etme
2. Yan Etki: Yatış boyunca ilaç yan etkileri olup olmayacağını, olacaksa sayısını tahmin etme, risk skorunu tahmin etme

3. İlaç Etkileşimi: Yatış boyunca potansiyel (teorik) ve klinik anlamlı ilaç etkileşimlerinin olup olmayacağını, olacaksa sayısını, risk skorunu tahmin etme
4. İlaç Hatası: Yatış boyunca hekim ve hemşire kaynaklı ilaç hatalarının (reçeteleme, ilaç kaydı, hazırlama, uygulama ve izlem aşamaları) olup olmayacağını, olacaksa sayısını, risk skorunu tahmin etme

3.4. Karşılaştırılan Yöntemler

Elastik net (Ridge ve Lasso regresyon yöntemlerini bir arada kullanan bir yöntem), *Decision Tree*, *Random Forest* (RF), *Support Vector Machine* (SVM), *Artificial Neural Network* (ANN) ve *Deep Learning* yöntemleri karşılaştırılmıştır. Bu yöntemler hem sınıflama hem de regresyon amacı ile kullanılabilirler için tüm modellerde bu yöntemlere ilişkin sonuçlar elde edilmiştir. Yalnız içlerinden en iyi ya da iyiler seçilerek değişken önemliliği (*variable importance*) grafikleri verilmiştir. Genellikle, yorumlama açısından daha kolay olduğu için tüm değişkenlerin yer aldığı değil, en önemli 10 değişken, 20 değişken gibi daha az sayıda değişkenin bulunduğu grafikler önerilmektedir. Analizler R yazılımında yapılmış olup caret (114), h2o (115), GMDH2 (116), pROC (117) paketleri kullanılmıştır.

RF algoritması örneklem içerisinden yerine koyarak, aynı büyüklükte defalarca örneklem seçilerek modellerin oluşturulmasına dayanmaktadır. *Decision Tree* modellerinde genellikle doğruluğu yüksek sonuçlar elde edilir ancak aynı veri setinden alınan farklı örneklere ilişkin model sonuçları arasında değişkenlik oldukça yüksektir. RF algoritması birden çok karar ağacı kullanılarak tek karar ağacı kullanılmasında oluşabilecek yanlılık ve yüksek değişkenliğin önüne geçilmesi için geliştirilmiş bir algoritmadır.

SVM algoritmasında veriler noktalarla temsil edilir ve noktalar daha yüksek boyutlu özellik uzayında bazı fonksiyonlar kullanılarak yer değiştirebilir. Böylece hem doğrusal ayrılabilen hem de ayrılabilen modeller için çözüm sunar.

Çok değişkenli regresyon analizlerinde aşırı uyum sorununa karşı dirençli olan Ridge ve Lasso regresyon yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Ridge regresyonda hata kareler toplamının düşürülmesi için bağımsız değişkenlerin regresyon katsayıları üzerinde bazı düzenlemeler yapılır. Lasso regresyonda, Ridge regresyondan farklı olarak ilgisiz bazı değişkenler modelden çıkartılır, bu sayede değişken seçimi yapılmış olur. Elastic Net regresyon Ridge ve Lasso regresyon yöntemlerini birlikte uygular. Bu sayede hem regresyon katsayıları üzerinde düzeltme hem de değişken seçimi sağlanmış olur.

ANN, biyolojik sinir ağlarının yapısından esinlenilerek geliştirilmiş bir yöntemdir. ANN algoritması nöron, girdi katmanı, gizli katman ve çıktı katmanından oluşur. Büyük ve karışık verilerde ANN'ün tek gizli katmanlı yapısı yeterli gelmediği için gizli katman ve nöron sayısı artırılarak *Deep Learning* (Derin Öğrenme) algoritması geliştirilmiştir. Bu çalışmada düşük performans gösterdikleri için modellemelerde kullanılmamıştır.

Tablo 3.4. Bir makine öğrenmesi modelini değerlendirirken karşılaşılabilecek durumların 2x2 hata matrisi ile gösterimi

Tahmin Edilen	Gerçek Durum		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	A.Doğru Pozitif (DP)	B.Yanlış Pozitif (YP)	A + B
Negatif	C.Yanlış Negatif (YN)	D.Doğru Negatif (DN)	C + D
Toplam	A + C	B + D	A + B + C + D

Tabloda;

- A: Gerçekte pozitif olup, tahmin sonucuna göre de pozitif belirlenen olgulardır (Doğru pozitif, DP)
- B: Gerçekte negatif olduğu halde hatalı olarak pozitif belirlenen olgulardır (Yanlış pozitif, YP)
- C: Gerçekte pozitif olup, tahmin sonucuna göre negatif belirlenen olgulardır (Yanlış negatif, YN)

D: Gerçekte negatif olup, tahmin sonucuna göre de negatif belirlenen olgulardır (Doğru negatif, DN) (Tablo 3.4).

Sınıflama modelleri: Sınıflama modelleri değerlendirilirken, test setine ilişkin performans ölçüleri dikkate alınır. Kullanılan performans ölçüleri; *accuracy* (doğruluk), *sensitivity* (duyarlılık), *specificity* (seçicilik), *positive predictive value* (PPV-pozitif kestirim değeri), *negative predictive value* (NPV-negatif kestirim değeri), *F1 score* (F1 skoru), *Area Under ROC Curve* (AUC - eğri altında kalan alan), *Precision-Recall Curve* (PR AUC) olarak belirlenmiştir (Tablo 3.5).

Tablo 3.5. Sınıflandırma modellerinde kullanılan performans ölçütleri, formülleri ve tanımları

Oran	Formül	Tanım
<i>Accuracy</i> (Doğruluk)	$\frac{A + D}{A + B + C + D}$	Modelin doğru olarak sınıflayabildiği gözlemlerin tüm gözlemlere oranıdır.
<i>Sensitivity</i> (Duyarlılık)	$\frac{A}{A + C}$	İlgilenilen durum görülen örnekleri modelin ne kadar başarılı kestirdiğinin bir ölçüsüdür. Kaynaklarda recall olarak da geçmektedir.
<i>Specificity</i> (Seçicilik)	$\frac{D}{B + D}$	İlgilenilen durumun görülmediği örnekleri modelin ne kadar başarılı kestirdiğinin bir ölçüsüdür.
<i>Positive Predictive Value</i> (PPV – Pozitif Kestirim Değeri)	$\frac{A}{A + B}$	Modelin pozitif olarak sınıflandırdığı örneklerin gerçekte ne kadarının pozitif olduğunu gösterir. Kaynaklarda precision olarak da geçmektedir.
<i>Negative Predictive Value</i> (NPV – Negatif Kestirim Değeri)	$\frac{D}{C + D}$	Modelin negatif olarak sınıflandırdığı örneklerin gerçekte ne kadarının negatif olduğunu gösterir.
<i>F1 Score</i> (F1 Skoru)	$\frac{2 \times PPV \times Duyarlılık}{PPV + Duyarlılık}$	Pozitif kestirim değeri ve duyarlılık değerlerinin harmonik ortalamasıdır. İki ölçüyü birlikte kullandığı için sıklıkla tercih edilir.
<i>Area Under ROC Curve</i> (AUC)	$\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n (B_{i+1} - A_i) (B_{i+1} - A_i)$	İki durumlu sınıflama problemlerinde, sınıfların birbirlerinden ne kadar iyi ayrıldığının göstergesidir.
<i>Precision-Recall Curve</i> (PR AUC)	$\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n (A_{i+1} - A_i) (PPV_{i+1} - PPV_i)$	Her olası cut-off için PPV ve duyarlılık arasındaki ilişkinin özetleyicisi

Regresyon modelleri: Regresyon modelleri değerlendirilirken, test setine ilişkin performans ölçüleri dikkate alınmıştır. Kullanılan performans ölçüleri;

RMSE (*Root Mean Square Error* – ortalama hata kareleri kare kökü): Gerçek değerler ile modelin tahmin değerleri arasındaki farkın standart sapmasıdır. 0 ile ∞ arasında değerler alır. RMSE'nin düşük olması istenmektedir.

R^2 (*R-squared* – açıklayıcılık katsayısı): Bağımlı değişkendeki değişimin modelde yer alan bağımsız değişkenler tarafından ne kadar açıklanabildiğinin bir göstergesidir. 0 ile 1 aralığında değer alır. Yüksek olması istenir.

3.5. Modellerin Optimizasyonu ve Validasyonu

Çalışmada iki tür veri bulunmaktadır: input (girdi=bağımsız) ve output (çıkıtı=bağımlı) değişkenler. ML algoritmalarının temelini ve ilişkisini oluşturan bu iki değişkenden output; tahmin edilmesi istenen değişken iken input; tahmin edilmesi istenen değişken ile bağlantısı olabilecek, tahmin etmede yardımcı değişkenlerdir. Modellerin tamamında tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan input değişkenleri bağımsız değişken olarak seçilmiştir ($p<0,05$). Ardından, bağımlı ve bağımsız değişkenleri içeren veri seti, modellerin elde edilmesi için train (eğitim) seti (%70) ve model performansının elde edilmesi için test seti (%30) olarak program aracılığıyla rastgele bölünmüştür. 10 katlı çapraz validasyon yöntemi, train setini rastgele train ve validasyon kümeleri olarak ayırdığından, veri kümesi bölünürken ayrı bir doğrulama kümesi kullanılmamıştır. Model performanslarını karşılaştırmak için farklı çekirdek işlevlerine (doğrusal, polinom ve radyal temel işlev) sahip destek vektör makinesi (SVM), rastgele orman (RF) ve elastik ağ kullanılmıştır. Performans ölçütleri olarak sınıflandırma (var-yok gibi) modellerinde; doğruluk, duyarlılık, seçicilik, pozitif kestirim değeri (kesinlik-PPV), negatif kestirim değeri (NPV), F1 skoru, ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) ve kesinlik-recall eğrisi (PR AUC) kullanılmıştır. Model performansını kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için AUC ve PR AUC grafikleri modellerde kullanılmıştır. Ayrıca sayısal (1250 g gibi) değerlerin regresyon modellerinde RMSE ve R^2 kullanılmıştır.

3.6. Model-1: Malnütrisyon

Model performansları, caret paketinde yer alan `tuneLength` argümanı ile parametre optimizasyonundan sonra karşılaştırılmıştır. RF ve SVM regresyon modelleri ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda en yüksek performansa sahip regresyon modeli elastik net regresyon olmuştur. Sınıflandırma için kullanılan modeller arasında en yüksek doğruluk, AUC ve F1 skorlarına sahip model RF modelidir. Tahmin modellerinde kullanılan değişkenlerin önem sırasını göstermek için çalışmada değişken önem grafikleri kullanılmıştır. Elastik net regresyon modelinde standartlaştırılmış regresyon katsayılarına ve RF sınıflandırma modelinde ortalama azalma doğruluğuna dayalı olarak değişken önem grafikleri elde edilmiştir. Önem grafiğine göre en önemli değişkenler seçilerek ML tabanlı değişken seçimi yapılmıştır.

3.7. Model-2: Yan Etki

Bu modellemede yan etkilerin varlığını tahmin etmek için bir model oluşturulması amaçlanmıştır. Model oluşturmadan önce, ilk olarak modelde yer alacak değişkenlere karar verilmesi gerekmektedir. Bu amaçla tek değişkenli analizler yapılmış ve p değeri 0,20'nin altında olan değişkenler belirlenmiştir. Değişkenlerin birbirleri arasındaki ilişkiler ve klinik açıdan önemlilikleri değerlendirilerek modele girmeye aday değişkenler saptanmıştır. Bu değişkenler içerisinde en anlamlı olanların seçilmesinde önyargıyı (taraflılık) önlemek için caret paketinde bulunan *recursive feature selection* (RFE) yöntemi kullanılmıştır. Kullanılan RFE yöntemi 10 katlı çapraz geçerlilik yapmakta olup RF yöntemindeki değişken önemlerini dikkate alarak değişken seçimi yapmaktadır. Sonuç modele alınmasına karar verilen bağımsız değişkenlere ilişkin önem dereceleri, random forest önem kriterine göre elde edilmiştir.

Yan etki varlığının tahminine ilişkin oluşturulan modelin, risk ölçülerini vermesi avantajı ve performans ölçülerinin yüksek olması sebebiyle lojistik regresyon olmasına karar verilmiştir. Veri randomize olarak %70 train seti, %30 test seti olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bağımlı değişken olan yan etki değişkeni train setinde %77 yan etki yok, %23 yan etki var şeklinde oldukça dengesiz bir dağılıma sahip olduğu için, modelin performansını iyileştirmek adına train setinde rastgele örnekleme yöntemi

kullanılmıştır. Bu amaçla çeşitli yöntemler denenmiş ve en sonunda over-sampling ve under-sampling yöntemlerinin birleşimi, ROSE paketinde bulunan ovun.sample fonksiyonu ile modelin performansı iyileştirilmiştir. Burada uygulanan bilimsel ve güvenilir yöntem, train setindeki toplam gözlem sayısı korunarak azınlık sınıfının rastgele örnek seçimi ile artırılması, çoğunluk sınıfının ise azaltılmasına dayanmaktadır. Sonuçta daha dengeli dağılan bir train seti elde edilmiştir (%53 yan etki yok, %47 yan etki var).

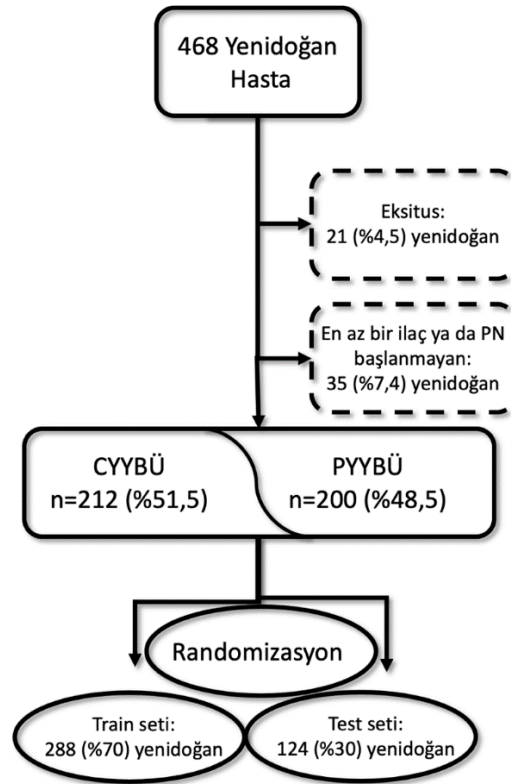
3.8. Model-3 ve Model-4: İlaç Etkileşimi ve İlaç Hatası

İlk modellemede (malnütrisyon) RF iyi bir performans gösterdiği için ilaç etkileşimi ve ilaç hatası tahmini için oluşturulan modellemelerde de tercih edilmiştir. Sınıflandırma için kullanılan modeller arasında en yüksek doğruluk, AUC ve F1 skorlarına sahip model RF modelidir. Malnütrisyon modeline benzer şekilde caret paketinde yer alan tuneLength argümanı ile model performansları, parametre optimizasyonundan sonra karşılaştırılmıştır. Tahmin modellerinde kullanılan değişkenlerin önem sırasını göstermek için çalışmada değişken önem grafikleri kullanılmıştır. Önem grafiğine göre en önemli değişkenler seçilerek ML tabanlı değişken seçimi yapılmıştır.

Çalışmanın sonunda elde edilen 4 farklı modelleme, SoftMed sitesine aktarılarak klinik pratikte uygulanabilecek online, ücretsiz, kayıt gerektirmeyen ve kullanıcı dostu bir web aracı haline dönüştürülmesi planlanmıştır. SoftMed, Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Akademisyenleri tarafından oluşturulan bir araştırma grubudur. Bu ekip, R program dilini kullanarak tıbbi araştırmalar için ücretsiz web uygulamaları geliştirmek üzere arayüz oluşturmuştur. Klinik eczacı, neonatoloji uzmanı ve akademik istatistikçiden oluşan multidisipliner bir ekip ile oluşturulan ve ilaç kaynaklı sorunlar (ilaç hatası, yan etki ve ilaç etkileşimi) ile malnütrisyon oluşumunu hasta odaklı bir yaklaşımla tahmin eden bu web aracının ismi *NEO-DEER* (*NEOnatal-Drug interactions, adverse Event, and medication Error prediction with R software*) olarak belirlenmiştir (<http://www.softmed.hacettepe.edu.tr/NEO-DEER/>).

4. BULGULAR

Bu tez çalışması sürecinde YYBÜ bünyesinde yer alan prematüre yoğun bakıma ve cerrahi yoğun bakıma toplam 468 yenidoğan hastanın yatışı gerçekleştirilmiştir. Bu hastalardan 21'i (%4,5) yatış anında yaşamını yitirdiği için, 35'i (%7,4) ise yatış boyunca herhangi bir sistemik ilaç tedavisine ya da parenteral nütrisyon tedavisine başlanmadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm dahil edilme kriterlerini sağlayan toplam 412 hastanın verileri çalışma için değerlendirmeye alınmıştır. Bu hastaların 212'si (%51,5) cerrahi YYBÜ'nde, 200'ü (%48,5) prematüre YYBÜ'nde takip edilmiştir. Prospektif olarak takip edilen hastaların demografik, klinik ve ilaç verileri toplandıktan sonra bu hastalar R programında randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. Train setini oluşturan 288 hasta ile model eğitilip test setini oluşturan 124 hasta ile modelin performansı test edilmiştir (Şekil 4.1).



PN: Parenteral nütrisyon, CYYBÜ: Cerrahi yenidoğan yoğun bakım ünitesi, PYYBÜ: prematüre yenidoğan yoğun bakım ünitesi

Şekil 4.1. Çalışma grubuna dahil edilen hastaların dağılımı

4.1. Çalışmada Yer Alan Hastaların Demografik Verileri

Çalışmaya dahil edilen 412 hastanın 212'sini (%51,5) cerrahi YYBÜ'de yatan, 232'sini (%56,3) erkek, 177'si (%43) preterm doğuma sahip (<37 hafta) hastalar oluşturmaktadır. Hastaların 88'i (%21,4) yatış anında SGA, 172'si (%41,7) düşük doğum ağırlığına sahip (<2500 g), 167'si (%40,5) yatış anında düşük ağırlığa sahip (<2500 g) iken 145'i (%35,2) taburculukta düşük ağırlığa sahip (<2500 g) olmuştur. Taburculuk esnasında 238 (%57,8) hasta, yatış anına göre kilo artışı göstermiş ve hastaların günlük ortalama kilo alımı 8 g/gün olarak saptanmıştır. Elli üç (%12,9) hastada ikiz doğum görülürken, 337 (%81,8) hasta sezaryen doğum ile dünyaya gelmiştir. Yatış anında sahip oldukları tanılara bakıldığında en sık gözlenen hastalıkların gebelik ve doğum komplikasyonları (%40) ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Postnatal sürecin en önemli belirteçlerinden biri olan maternal veriler incelendiğinde ise annelerin yaş ortalamasının 30,13 yıl, en sık gözlenen gebelik tanılarının enfeksiyon hastalıkları, %8,5'inin EMR tanısına sahip olduğu ve en sık kullandıkları ilaç grubunun antibiyotikler (%14,1) olduğu görülmüştür. Bununla birlikte annelerin %11,4'ünün yakın olan akrabaları ile evlendikleri ve canlı doğum oranlarının (yaşayan/gravite) ortalama %89,3 olduğu saptanmıştır.

Bebeklerin yatıştan taburculuğa kadar geçen süreçte demografik verileri ve aldıkları bütün tedaviler incelendiğinde; ortalama postnatal yaşları 4,74 gün, yatış süreleri 14,45 gün iken ilk 24 saat içerisinde %17,8'inin entübe olduğu ve %24'ünün noninvaziv mekanik ventilasyon desteği aldığı görülmüştür. Hastaların %38,3'üne PN tedavisi başlanırken ortalama PN tedavi süresi 14,36 gün olmuştur. Bununla birlikte hastaların %18,2'si yatış süreleri boyunca cerrahi operasyon geçirmiştir ve %64,8'i periferden yerleştirilen santral katater, umbilikal katater gibi santral venöz katater girişimine maruz kalmıştır.

Hastaların ilk 24 saat içerisindeki en düşük laboratuvar değerleri baz alındığında, %10,9'u hipoglisemik, %18,5'i hiperglisemik olarak belirlenmiştir. Yatış

süresi boyunca 2280 ilacın 32.925 kez reçetelendiği 412 hastada (5,53 ilaç/hasta/gün), en sık reçete edilen ilaç grubu antiinfektif ilaçlar (%39,69) olmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri (n=412)

Genel Bilgiler	
Servis, CYYBÜ, n (%)	212 (51,5)
Cinsiyet, erkek, n (%)	232 (56,3)
5.dk APGAR skoru, ortalama (SS)	7,58 (1,96)
Gestasyonel yaş (hafta), ortalama (SS)	35,8 (3,57)
<i>İleri derecede preterm (<28 hafta), n (%)</i>	7 (%1,7)
<i>Çok preterm (28 - 32 hafta), n (%)</i>	52 (%12,6)
<i>Orta derecede preterm (32 - 34 hafta), n (%)</i>	16 (%3,9)
<i>Geç preterm (34 - 37 hafta), n (%)</i>	102 (%24,8)
<i>Term (>37 hafta), n (%)</i>	235 (%57)
Yatış anında düzeltilmiş gestasyonel yaş (<40 hafta), n (%)	350 (85)
Taburculuk anında düzeltilmiş gestasyonel yaş (<40 hafta), n (%)	268 (65)
Yatış anında SGA, n (%)	88 (21,4)
Doğum ağırlığı (g), ortalama (SS)	2631,1 (877,2)
<i>İleri derecede düşük doğum ağırlıklı bebek (<1000 g), n (%)</i>	26 (%6,3)
<i>Çok düşük doğum ağırlıklı bebek (1000 - 1500 g), n (%)</i>	27 (%6,6)
<i>Düşük doğum ağırlıklı bebek (1500 - 2500 g), n (%)</i>	119 (%28,9)
<i>Normal düşük doğum ağırlıklı bebek (>2500 g), n (%)</i>	240 (%58,3)
İkiz doğum, n (%)	53 (12,9)
Sezaryen doğum, n (%)	337 (81,8)
Tanımlar (ICD-10 tanı kodlarına göre), n (%)	
<i>Gebelik ve doğum komplikasyonları</i>	165 (40)
<i>Enfeksiyon hastalıkları</i>	46 (11,2)
<i>Solunum sistemi hastalıkları</i>	46 (11,2)
<i>Dolaşım sistemi hastalıkları</i>	37 (9)
<i>Elektrolit ve sıvı dengesinin bozuklukları</i>	26 (6,3)
<i>Sindirim sistemi hastalıkları</i>	24 (5,8)
<i>Sinir sistemi hastalıkları</i>	20 (4,9)
<i>Yenidoğan sarılığı</i>	19 (4,6)
<i>Konjenital malformasyon, deformasyon ve kromozomal anomaliler</i>	15 (3,6)
<i>Metabolik hastalıklar</i>	9 (2,2)
<i>Neoplazmlar</i>	6 (1,4)
Maternal Bilgiler	
Annenin yaşı (yıl), ortalama (SS)	30,13 (5,8)
Annenin tanımları, n (%)	
<i>Enfeksiyon hastalıkları</i>	106 (25,7)
<i>Tiroid hastalıkları</i>	67 (16,3)
<i>Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)</i>	53 (12,9)
<i>Gestasyonel hipertansiyon (GHT)</i>	49 (11,9)
<i>Diğer</i>	40 (9,7)
EMR, n (%)	35 (8,5)
EMR süresi (saat), ortanca (min-max)	36,5 (5-720)
Annenin kullandığı ilaçlar, n (%)	
<i>Antibiyotikler</i>	58 (14,1)
<i>Kortikosteroidler</i>	40 (9,7)
<i>Levotiroksin</i>	40 (9,7)
<i>Antitrombotikler</i>	38 (9,2)
<i>Antihipertansifler</i>	27 (6,6)
<i>İnsülin</i>	13 (3,2)
<i>Progesteron</i>	13 (3,2)
<i>Diğer</i>	11 (2,7)
Akraba evliliği, n (%)	47 (11,4)
Canlı doğum oranı (yaşayan/gravite), %	89,3

Tablo 4.1. (Devamı) Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri (n=412)

Postnatal Bilgiler	
Postnatal yaşı (gün), ortalama (min-max)	4,74 (1-28)
Yatış süresi (gün), ortalama (min-max)	14,45 (1-131)
Yatış anındaki ağırlığı (g), ortalama (SS)	2649 (860,4)
Entübasyon, n (%)	71 (17,2)
MV türü, n (%)	
<i>nIMV</i>	99 (24)
<i>IMV</i>	50 (12,1)
<i>Serbest oksijen</i>	17 (4,1)
<i>Trakeostomi</i>	5 (1,2)
MV süresi (gün), ortalama (min-max)	13,76 (0-131)
PN tedavisi alan hasta sayısı, n (%)	158 (38,3)
PN tedavisinin süresi (gün), ortalama (min-max)	14,36 (0-78)
Cerrahi operasyon, n (%)	75 (18,2)
SVK, n (%)	267 (64,8)
Laktat (mmol/L), ortalama (SS)	2,63 (2,48)
Serum kreatinin (mg/dL), ortalama (SS)	0,68 (0,39)
BUN (mg/dL), ortalama (SS)	10,85 (7,20)
Düzeltilmiş BUN (cBUN=BUN x 0,5/Serum kreatinin), ortalama (SS)	9,70 (8,46)
Sodyum (mEq/L), ortalama (SS)	141,27 (5,10)
Total bilirubin (mg/dL), ortalama (SS)	6,76 (4,33)
Açlık kan glukozu, n (%)	
<i>Hipoglisemi (<50 mg/dL)</i>	45 (10,9)
<i>Normoglisemi (50-150 mg/dL)</i>	291 (70,6)
<i>Hiperoglisemi (>150 mg/dL)</i>	76 (18,5)
Kullanılan ilaçlar (ATC sınıflandırmasına göre) (N=2280), n (%)	
<i>J. Antiinfektif ilaçlar</i>	905 (39,69)
<i>A. Sindirim sistemi ve metabolizma</i>	591 (25,92)
<i>N. Sinir sistemi</i>	229 (10,05)
<i>B. Kan ve kan yapıcı organlar</i>	175 (7,67)
<i>C. Kardiyovasküler sistem</i>	170 (7,46)
<i>R. Solunum sistemi</i>	81 (3,55)
<i>H. Endokrin sistem</i>	70 (3,07)
<i>S. Duyu organları</i>	31 (1,36)
<i>M. Kas İskelet sistemi</i>	11 (0,48)
<i>G. Ürogenital sistem ve cinsiyet hormonları</i>	10 (0,44)
<i>L. Antineoplastik ve immünmodülatör ilaçlar</i>	7 (0,31)
Taburculukta kilo alımı, n (%)	238 (57,8)
Günlük kilo alımı, ortanca (min-max)	8 (-80 - 144)
Taburculuk ağırlığı (g), ortalama (SS)	2829 (750,5)

SS: Standart sapma, min-max: minimum-maksimum değer, CYYBÜ: Cerrahi yenidoğan yoğun bakım ünitesi, SGA: Smaller than gestational age, ICD: *International Classification of Diseases-10*, EMR: Erken membran rüptürü, MV: Mekanik ventilasyon, nIMV: non-invaziv mekanik ventilasyon, IMV: Invaziv mekanik ventilasyon, PN: Parenteral nütrisyon, SVK: Santral venöz katater, BUN: Kan üre azotu, ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical*

4.2. Çalışmada Yer Alan Hastaların Risk Skorları

İlk 24 saat içerisinde elde edilen en düşük laboratuvar ve klinik parametreler ile mortalite riskini değerlendirmek için SNAPPE-II (0-162 puan), morbidite riskini değerlendirmek için NTISS (0-72 puan), erken sepsis riskini değerlendirmek için EOS ve malnütrisyon riskini değerlendirmek için NNST kullanılmıştır. SNAPPE-II ve NTISS için eşik değer sırasıyla 37 ve 23 olarak saptanmıştır. Hastaların %10,4'ü ve

%9,2'si sırasıyla SNAPPE-II ve NTISS'ye göre yüksek riskli olarak saptanmıştır. Bununla birlikte çoğu hastanın hem EOS hem de NNST açısından düşük riskli (sırasıyla %49,5 ve %70,1) olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların risk skorları

SNAPPE-II, ortalama (min-max)	11,83 (0-124)
SNAPPE-II'ye göre yüksek riskli hastalar (>37 puan), n (%)	43 (10,4)
NTISS, ortalama (min-max)	14,16 (5-58)
NTISS'ye göre yüksek riskli hastalar (>23 puan), n (%)	38 (9,2)
EOS, n (%)	
<i>Risk yok</i>	59 (14,3)
<i>Düşük risk (yeşil)</i>	204 (49,5)
<i>Orta risk (sarı)</i>	9 (2,2)
<i>Yüksek risk (kırmızı)</i>	65 (15,8)
<i>Gestasyonel yaştan ötürü yüksek risk (<34 hafta)</i>	75 (18,2)
NNST, n (%)	
<i>Düşük risk</i>	289 (70,1)
<i>Orta risk</i>	92 (22,3)
<i>Yüksek risk</i>	31 (7,5)

min-max: minimum-maksimum değer, SNAPPE-II: Perinatal Uzantılı Neonatal Akut Fizyoloji Skoru-II, NTISS: Yenidoğan Terapötik Müdahale Puanlama Sistemi, EOS: Early-onset Sepsis Risk Calculator, NNST: Yenidoğan Beslenme Tarama Aracı

4.3. Hastalara Uygulanan İlaçlar ve PN Tedavisi

Çalışmaya dahil edilen 412 hastada hastane bilgi yönetim sisteminin sağladığı CPOE sistemi ile edilen 11.908 istem (28,9 istem/hasta), prospektif olarak çalışma süresi boyunca klinik eczacı tarafından incelenmiştir. Hastalarda yatış süresince kullanılan toplam ilaç ve antiinfektif sayısının ortanca (min-max) değerleri sırasıyla; 3 (0-29) ve 2 (0-9) olarak saptanmıştır. Bu istemlerde en sık reçetelenen ilaçlar ATC sınıflamasına göre; antiinfektif (%39,69), sindirim sistemi ve metabolizma (%25,92) ve sinir sistemi (%10,05) ilaçları olmuştur (Tablo 4.1). Hastalarda toplam 131 farklı ilaç ve besin desteği başlanmıştır. Bu ajanlardan en sık kullanılanlar; total mayi (%12,06), gentamisin (%8,03) ve ampisilin (%7,81) olmuştur (Tablo 4.3). En çok kullanılan 10 ilaçtan 6'sını hastalarda enfeksiyon tedavisi ya da profilaksisi için

kullanılan ilaçlar oluşturmaktadır. Çalışmada yer alan hastalara toplam 905 antiinfektif reçetelenmiştir (2,20 antiinfektif/hasta).

Çalışma boyunca toplam 158 (%38,3) hastaya PN tedavisi başlanmış ve bunlardan 6'sı (%1,45) ilaç tedavisi almayı sadece PN tedavisi aldığı için çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalarda ortalama PN tedavisi süresi 14,36 gün olarak saptanmış ve hastalara toplam 2269 gün PN tedavisi uygulanmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen hastaların kullandığı ilaçların dağılımı

İlaçlar	n	%	İlaçlar	n	%
1. Total mayi ^A	275	12,06	67. Hidroklorotiyazid+spirinolakton ^C	4	0,18
2. Gentamisin ^J	183	8,03	68. Terlipressin ^H	3	0,13
3. Ampisilin ^J	178	7,81	69. Amiodaron ^C	2	0,09
4. Vitamin K ^B	134	5,88	70. Azitromisin ^J	2	0,09
5. Multivitamin ^A	121	5,30	71. Ca Laktat ^A	2	0,09
6. Amikasin ^J	119	5,22	72. Çinko ^A	2	0,09
7. Vankomisin ^J	115	5,04	73. Fibrinojen ^B	2	0,09
8. Meropenem ^J	112	4,91	74. Filgrastim ^L	2	0,09
9. Flukonazol ^J	111	4,87	75. Flekainid ^C	2	0,09
10. Deksmetomidin ^N	59	2,59	76. Heparin ^B	2	0,09
11. Vitamin D ^A	49	2,15	77. Kalsitriol ^A	2	0,09
12. Fentanil ^N	46	2,02	78. Karnitin ^A	2	0,09
13. Kafein ^N	43	1,89	79. Kolistin ^J	2	0,09
14. Sürfaktan ^R	43	1,89	80. Kreon ^H	2	0,09
15. Maflor ^A	30	1,32	81. Sodyum Benzoat ^A	2	0,09
16. Midazolam ^N	30	1,32	82. Netilmisin ^S	2	0,09
17. Deksametazon ^H	28	1,23	83. Nifedipin ^C	2	0,09
18. Dopamin ^C	27	1,18	84. Oktreotid ^H	2	0,09
19. Furosemid ^C	26	1,14	85. Ornidazol ^J	2	0,09
20. Salbutamol ^R	26	1,14	86. Piperasilin-Tazobaktam ^J	2	0,09
21. Ca Glukonat ^A	25	1,10	87. Sholl solüsyonu ^A	2	0,09
22. Potasyum Klorür ^A	25	1,10	88. Spirinolakton ^C	2	0,09
23. Vitamin A ^A	23	1,01	89. Teikoplanin ^J	2	0,09
24. Fenobarbital ^N	22	0,96	90. Oftalmik lubrikan ^S	2	0,09
25. Sefazolin ^J	20	0,88	91. Topiramet ^S	2	0,09
26. Alprostadil ^C	19	0,83	92. Tropikamid ^S	2	0,09
27. Hidrokortizon ^H	15	0,66	93. Ursodiol ^A	2	0,09
28. Milrinon ^C	15	0,66	94. Sodyum Bikarbonat ^A	2	0,08
29. Metronidazol ^J	13	0,57	95. Amlodipin ^C	1	0,04
30. Adrenalin ^C	12	0,53	96. Bleomisin ^L	1	0,04
31. Amoksisilin ^J	12	0,53	97. Dekas ^A	1	0,04
32. Enoksaparin ^B	12	0,53	98. Desmopressin ^H	1	0,04
33. Siprofloksasin ^J	12	0,53	99. Diazepam ^N	1	0,04
34. Allopurinol ^M	11	0,48	100. Dorzolamid ^S	1	0,04
35. Sodyum Klorür ^A	11	0,48	101. Etopozid ^L	1	0,04
36. Tobramisin ^S	11	0,48	102. Fenilefrin ^S	1	0,04

Tablo 4.3. (Devamı) Çalışmaya dahil edilen hastaların kullandığı ilaçların dağılımı

İlaçlar	n	%	İlaçlar	n	%
37. Ferrosanol ^B	10	0,44	103. Lavman ^S	1	0,04
38. Levetirasetam ^N	10	0,44	104. Fludarabin ^L	1	0,04
39. İbuprofen ^C	9	0,39	105. Gaviscon ^A	1	0,04
40. Morfin ^N	9	0,39	106. Glukagon ^H	1	0,04
41. Propranolol ^C	9	0,39	107. İloprost ^B	1	0,04
42. Diazoksit ^C	8	0,35	108. İmipenem ^J	1	0,04
43. Levotroksin ^H	8	0,35	109. İntravenöz immünoglobulin ^B	1	0,04
44. Sildenafil ^G	8	0,35	110. Kabergolin ^G	1	0,04
45. Adenozin ^C	7	0,31	111. Kalinor ^A	1	0,04
46. Hidroklorotiyazid ^C	7	0,31	112. Karboglu ^A	1	0,04
47. Kaptopril ^C	7	0,31	113. Karboplatin ^L	1	0,04
48. Asetilsistein ^R	7	0,31	114. Ketamin ^N	1	0,04
49. Asetilsalisilik asit ^B	6	0,26	115. Latanoprost ^S	1	0,04
50. Albumin ^B	5	0,22	116. Medroksiprogesteron asetat ^G	1	0,04
51. Dornaz Alfa ^R	5	0,22	117. Magnezyum Sulfat ^A	1	0,04
52. İnsulin ^H	5	0,22	118. Mezenkimal kök hücre transplantı ^B	1	0,04
53. Penisilin G ^J	5	0,22	119. Mupirosin ^S	1	0,04
54. Deksetazon Damla ^S	4	0,18	120. Nitrogliceril ^C	1	0,04
55. Fenitoin ^N	4	0,18	121. Oseltamivir ^J	1	0,04
56. Linezolid ^J	4	0,18	122. Pantoprazol ^A	1	0,04
57. Metilprednizolon ^H	4	0,18	123. Prednizolon ^H	1	0,04
58. Parasetamol ^N	4	0,18	124. Pridoksin ^A	1	0,04
59. Ranitidin ^A	4	0,18	125. Seftriakson ^J	1	0,04
60. Ampisilin+sulbaktam ^J	4	0,18	126. Sefuroksim ^J	1	0,04
61. Biotin ^A	3	0,13	127. Sotalol ^C	1	0,04
62. Levosimendan ^C	3	0,13	128. Traneksamik Asit ^B	1	0,04
63. Metilen Mavis ^C	3	0,13	129. Vinblastin ^L	1	0,04
64. Nitrofurazon ^S	3	0,13	130. Vitamin B ^A	1	0,04
65. Norepinefrin ^C	3	0,13	131. Vitamin C ^A	1	0,04
66. Sefotaksim ^J	3	0,13	Toplam	2280	100

ATC kodlarına göre; J: Antiinfektif ilaçlar, A: Sindirim sistemi ve metabolizma, N: Sinir sistemi, C: Kardiyovasküler sistem, R: Solunum sistemi, H: Endokrin sistem, S: Duyu organları, B: Kan ve kan yapıcı organlar, L: Antineoplastik ve immünomodülatör ilaçlar, M: Kas İskelet sistemi, G: Ürogenital sistem ve cinsiyet hormonları

4.4. Hastalara Bakım Veren Hekim ve Hemşirelerin İş Yükü

Çalışmaya dahil edilen 412 hastanın klinikte tanı, tedavi ve bakım süreçlerinde 4'ü neonatoloji uzmanı olmak üzere toplam 18 pediatri hekimi yer almıştır. Serviste sürekli olarak yer alan yenidoğan hemşire sayısı ise bu süreçte 21 olarak belirlenmiştir. Her iki meslek grubunda da meslekte geçirdiği süre (yıl), haftalık çalışma saati, aylık nöbet sayısı ve NASA-TLX skoru (0-100 puan) ile iş yükü belirlenmiştir. Hekimlerin meslekte geçirdiği sürenin ortancası 1,16 yıl iken NASA-TLX skorlamasına göre iş yüklerini hekimler 100 puan üzerinden 65,16 puan şeklinde değerlendirmiştir.

Hemşirelerin ise meslekte geçirdiği sürenin ortancası 8 yıl iken iş yükleri 81 puan olarak bildirilmiştir.

Aynı zamanda özellikle hemşirelerin bebeklerde girişimsel uygulamalarını ve buna bağlı olarak iş yükünü irdeleyen Bebek Duyarlılık Aracı'na göre bebeklerin tedavi zorlukları ve karmaşıklıkları çalışmada irdelenmiştir. Buna göre hastaların %8'i stabil olmayan, karmaşık bir kritik bakım alırken %21,6'sı yatış süresi içerisinde çoklu sistem desteğine ihtiyaç duymuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen hastaların Bebek Duyarlılık Aracı'na göre seviyeleri ile hekim ve hemşirelerin iş yükü parametreleri

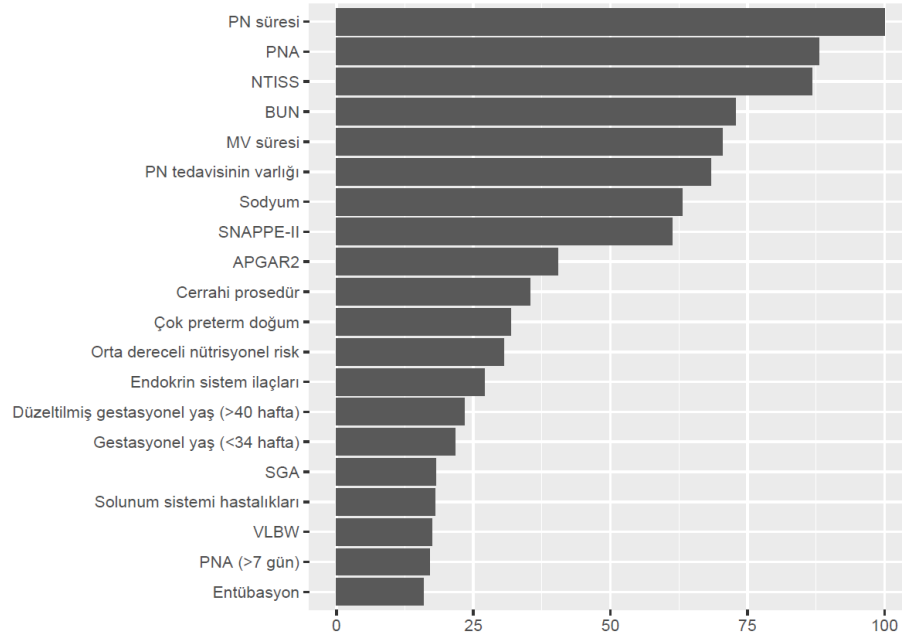
Bebek Duyarlılık (Acuity) Seviyesi, n (%)	
<i>Sürekli bakım</i>	8 (1,9)
<i>Ara bakım</i>	144 (35,0)
<i>Yoğun Bakım</i>	138 (33,5)
<i>Çoklu sistem desteği</i>	89 (21,6)
<i>Stabil olmayan, karmaşık kritik bakım</i>	33 (8,0)
Hekimlerin meslekte geçirdiği süre (yıl), ortanca (min-max)	1,16 (0,83-9)
Hekimlerin haftalık çalışma saati, ortanca (min-max)	80 (60-110)
Hekimlerin aylık nöbet sayısı, ortanca (min-max)	10 (7-11)
Hekimlerin NASA-TLX alt ölçekleri, ortanca (min-max)	
<i>Zihinsel talep</i>	90 (30-100)
<i>Fiziksel talep</i>	70 (35-100)
<i>Zamansal talep</i>	75 (20-100)
<i>Efor</i>	15 (5-80)
<i>Performans</i>	80 (60-100)
<i>Rahatsızlık seviyesi</i>	70 (5-100)
Hekimlerin toplam NASA-TLX skoru, ortanca (min-max)	65,16 (48,66-90,00)
Hemşirelerin meslekte geçirdiği süre (yıl), ortanca (min-max)	8 (1-17)
Hemşirelerin haftalık çalışma saati, ortanca (min-max)	40 (7-52)
Hemşirelerin aylık nöbet sayısı, ortanca (min-max)	7 (0-10)
Hemşirelerin NASA-TLX alt ölçekleri, ortanca (min-max)	
<i>Zihinsel talep</i>	100 (75-100)
<i>Fiziksel talep</i>	95 (55-100)
<i>Zamansal talep</i>	95 (5-100)
<i>Efor</i>	15 (5-100)
<i>Performans</i>	95 (10-100)
<i>Rahatsızlık seviyesi</i>	90 (15-100)
Hemşirelerin toplam NASA-TLX skoru, ortanca (min-max)	81 (40-100)

NASA-TLX: Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi-Görev Yük Endeksi

4.5. Model-1: Malnütrisyon

Yapay zekâ ile oluşturulan ilk tahmin modellerimizdir. Öncelikle taburculukta kilo alımı tahmin edilmiştir. Ardından taburculukta kilo alımını tahmin için kullanılan en önemli üç değişken ile NNST malnütrisyon risk skoru geliştirilerek taburculukta kilo alımını tahmin etmeye yönelik NNST-Plus skoru geliştirilmiştir. Son olarak taburculuk anında ekstauterin büyüme geriliğini net bir şekilde öngörmek amacıyla taburculuk ağırlığını tahmin eden bir başka model geliştirilmiştir. Her üç model de yüksek performans göstermektedir ve klinik pratikte kullanılmak üzere web aracı (<http://www.softmed.hacettepe.edu.tr/NEO-DEER/>) olarak dizayn edilmiştir.

Tek değişkenli analizlere göre taburculukta kilo alımı varlığı ile gestasyonel yaş, postnatal yaş, yatış anında düzeltilmiş gestasyonel yaş (<40 hafta), SGA, yatış anındaki ağırlık, tanı, 5. dakika APGAR skoru, entübasyon, antenatal kortikosteroid kullanımı, MV türü ve süresi, endokrin sistem ilaçların reçetelenmesi (kortikosteroidler, insülinler, levotiroksin gibi), cerrahi operasyon, BUN değeri, sodyum düzeyi, PN tedavisi ve süresi, SNAPPE-II, NTISS, EOS ve NNST arasında tek değişkenli analizlere göre modele dahil edilmek üzere anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,20$). Bu değişkenlerle oluşturulan ML modeline göre taburcu olurken kilo alımının varlığını öngörmeye en önemli değişkenlerin PN tedavisi süresi, postnatal yaş ve NTISS olduğu görülmüştür (Şekil 5). Model performans ölçümlerine göre RF algoritması ile doğruluk 0,798 (%95 CI: 0,719 – 0,856), duyarlılık 0,804 (%95 CI: 0,654 – 0,851), seçicilik 0,794 (%95 CI: 0,736 – 0,902), PPV 0,763 (%95 GA: 0,699 – 0,856), NPV 0,831 (%95 GA: 0,741 – 0,863), F1 Skoru 0,783, AUC 0,884 (%95 GA: 0,828 – 0,939) ve AUC PR 0,875 (%95 GA: 0,788 – 0,961) olarak saptanmıştır.



PN: Parenteral beslenme, PNA: Postnatal yaşı, NTISS: Yenidoğan Terapötik Müdahale Puanlama Sistemi, BUN: Kan üre azotu, MV: Mekanik ventilasyon, SNAPPE-II: Perinatal Uzantılı Neonatal Akut Fizyoloji Skoru-II, APGAR: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, and Respiration, SGA: Gebelik yaşı küçük olan, VLBW: Çok düşük doğum ağırlığı

Şekil 4.2. Taburculukta kilo alımını tahmin etmede kullanılan değişkenlerin (%) önem grafiği

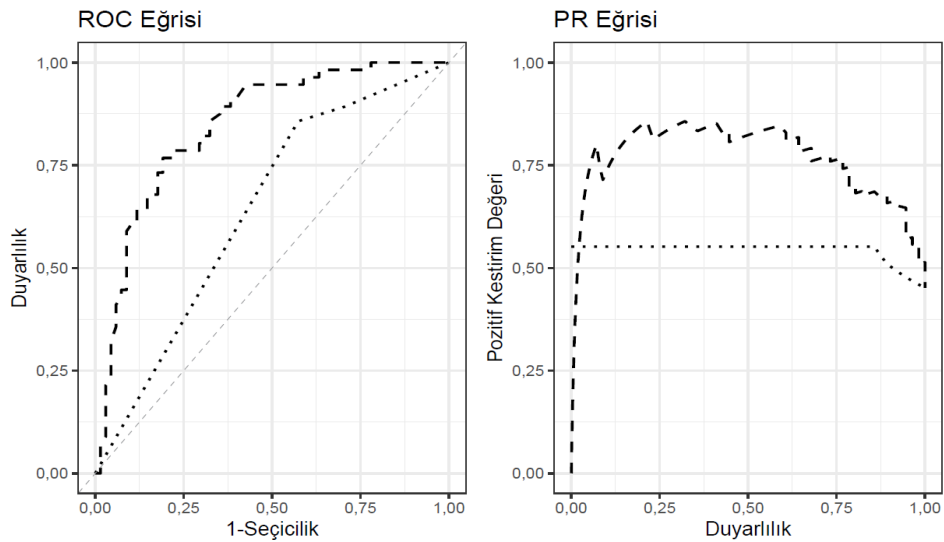
Johnson ve ark. tarafından oluşturulan NNST, klinik uygulamada taburcu olurken kilo alımının varlığını tahmin etmek için yetersiz olduğundan, taburculukta kilo alımının varlığını öngören en önemli değişkenlerle (PN tedavisi süresi, MV süresi, postnatal yaş ve BUN) NNST-Plus tasarlanmıştır (Şekil 4.2). Ayrıca bir morbidite skoru olan NTISS, rutin klinik uygulamada uygulanması zaman alıcı olduğu ve pratikte kullanılmadığı için yeni skorlamaya dahil edilmemiştir. RF tabanlı modelin (NNST-Plus) ve referans modelin (klasik NNST) karşılaştırmalı tahmin performansına göre, NNST-Plus; %38,2 daha yüksek seçicilik, %21,2 daha yüksek PPV ve %22,8 daha yüksek AUC PR ile üstün performans göstermiştir (Tablo 4.5). NNST'nin duyarlılığının oldukça yüksek olduğu, ancak seçiciliğin ve PPV'nin oldukça düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgulara göre, NNST'nin genellikle 'taburculukta kilo alımının olmadığını' öngördüğü gösterilmiştir. Bu nedenle NNST-Plus modelinin taburculukta kilo alımının varlığının öngörülmesi açısından NNST'ye göre daha kullanışlı ve doğru bir model olduğu belirlenmiştir. Bu saptama, modelin olumsuz olanları dikkate almadan olumlu örnekleri belirleme yeteneğini yansıtabilir.

Çalışmamızda taburculukta kilo alımı olan ve olmayan hastalar arasında bir denge olduğu için (sırasıyla %57,8 ve %42,2) ROC eğrisi, NNST-Plus'ın üstünlüğünü görmek için PR eğrisinden daha uygundur (Şekil 4.3).

Tablo 4.5. NNST ve NNST-Plus'ın sınıflandırma performansları açısından karşılaştırılması

	NNST	NNST-Plus	Artış/Azalış Mutlak etki (%)	Artış/Azalış Göreceli etki (%)
Doğruluk (%95 GA)	0,621 (0,533 – 0,702)	0,782 (0,702 – 0,846)	+16,1	+25,9
Duyarlılık (%95 GA)	0,857 (0,757 – 0,927)	0,750 (0,637 – 0,842)	-10,7	-12,4
Seçicilik (%95 GA)	0,427 (0,324 – 0,533)	0,809 (0,713 – 0,883)	+38,2	+89,4
PPV (%95 GA)	0,552 (0,503 – 0,599)	0,764 (0,678 – 0,832)	+21,2	+38,4
NPV (%95 GA)	0,784 (0,669 – 0,867)	0,797 (0,726 – 0,853)	+1,3	+1,6
F1 Skoru	0,671	0,757	+8,6	+12,8
AUC (%95 GA)	0,640 (0,564-0,716)	0,847 (0,778-0,915)	+20,7	+32,3
AUC PR (%95 GA)	0,543 (0,407 – 0,668)	0,771 (0,661 – 0,881)	+22,8	+41,9

GA: Güven aralığı, NNST: Yenidoğan Beslenme Tarama Aracı, PPV: Pozitif kestirim değeri, NPV: Negatif kestirim değeri, AUC: Eğri altında kalan alan, AUC PR: Pozitif kestirim değeri-duyarlılık eğrisi altında kalan alan



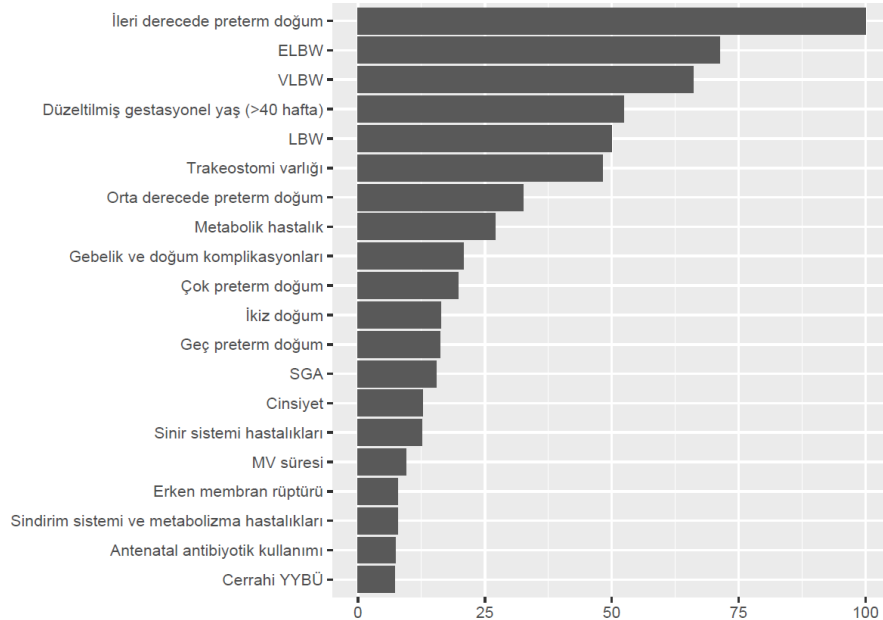
ROC: Alıcı işletim karakteristik eğrisi, PR: Pozitif kestirim değeri-duyarlılık, noktali çizgi: NNST, kesikli çizgi: NNST-Plus

Şekil 4.3. Taburculukta kilo alımının tahmininde kullanılan NNST ve NNST-Plus performanslarının AUC-ROC ve AUC-PR eğrisi ile karşılaştırılması

Tek değişkenli analizlere göre taburculuk ağırlığı ile servis türü, cinsiyet, gebelik yaşı, postnatal yaş, yatış anında düzeltilmiş gestasyonel yaş (<40 hafta), SGA, yatış anındaki ağırlık, ikiz doğum, sezaryen, tanı, GDM, GHT, 5. dakika APGAR skoru,

antenatal kortikosteroid kullanımı, EMR, MV türü ve süresi, SVK, cerrahi operasyon, serum kreatinin düzeyi, BUN değeri, sodyum düzeyi, PN tedavisi ve süresi, SNAPPE-II, NTISS, EOS ve NNST arasında tek değişkenli analizlere göre modele dahil edilmek üzere anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,20$). Bu değişkenlerle oluşturulan ML modeline göre taburcu olurken kilo alımı varlığını öngörmeye en önemli değişkenler; ileri derecede preterm, çok düşük doğum ağırlığı ve ileri derecede düşük doğum ağırlığı olduğu görülmüştür (Şekil 4.4). Kesikli sayısal değişkenleri tahmin etmede kullanılan elastik net yöntemiyle elde edilen regresyon modeli, en yüksek açıklayıcılık katsayısına ($R^2=0,740$) ve en düşük ortalama hata kareleri kareköküne ($RMSE=433,493$) sahip olarak RF ve SVM'den daha iyi performans göstermiştir. Bu sonuç modeldeki bağımsız değişkenlerle birlikte tahmin edilen taburculuk ağırlıklarının %74,0'ünün doğru tahmin edilebildiğini göstermektedir.

Elde edilen her üç modelin de klinik pratikte kullanılmaya başlanması ile EUBG insidansının azalacağı, agresif ve erken PN tedavisi insidansının artacağı, anne ve bebeğe enteral beslenme eğitiminin hasta odaklı düzenleneceği tahmin edilmektedir.



ELBW: İleri derecede düşük doğum ağırlığı, VLBW: Çok düşük doğum ağırlığı, LBW: Düşük doğum ağırlığı, SGA: Gebelik yaşı küçük olan, MV: Mekanik ventilasyon, YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

Şekil 4.4. Taburculuk ağırlığını tahmin etmede kullanılan değişkenlerin (%) önem grafiği

4.6. Model-2: Yan Etki ve Risk Analizi

Yapay zekâ ile oluşturulan ikinci tahmin modelimizdir. Aynı zamanda her bir istenmeyen etkinin gerçekte ilaç kaynaklı yan etki olup olmadığı (olasılık) ve oluşturduğu hasar (şiddet) değerlendirilip risk matrisi kullanılarak ilaçların yan etki risk skoru ve kategorisi geliştirilmiştir. Risk analizi yapılırken klinik eczacı tarafından klinik ve laboratuvar bulguları ile saptanan bu durumların ilaç ile ilişkili olması için ilaç tedavisinin başlandığı ve durdurulduğu zaman aralığı ve ilaç tedavisi başlanmadan önce ve sonlandırıldıktan sonra hastada gözlemlenen bazal değerler ve belirteçler dikkate alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen 412 hastanın 98'inde (%23,8) olmak üzere 49 (%37,12) farklı ilaç kaynaklı toplam 187 yan etki (0,42 yan etki/hasta) saptanmıştır. Yan etki görülen hastalarda en az ve en çok görülen yan etki sayısı sırasıyla, 1 ve 6'dır. Bu hastalarda ortalama (SS) yan etki sayısı ise 1,91 (1,32) olarak saptanmıştır. Yan etki görülen hastaların %52'sinde 1 yan etki, %28,6'sında 2 yan etki, %19,4'ünde ise 2'den fazla yan etki görülmüştür.

En az yan etki insidansına sahip olan ilaçların total mayi (%0,36) ve gentamisin (%0,54) olduğu görülmüştür. Yan etki görülen ilaçlardan 29'u (%59,19) intravenöz, 17'si (%34,69) oral, 2'si (%4,08) inhaler, 1'i (%2,04) ise subkütan olarak uygulanmıştır. Yan etki ile ilişkili herhangi bir ölüm ya da sekelle sonuçlanan durum çalışma süresince raporlanmamıştır. Yan etkilerin ilaç tedavisine başlandıktan sonra ortalama ortaya çıkış süreleri 1-30 gün arasında değişmektedir. En sık gözlenen yan etkilerin trombositopeni, hiper/hipoglisemi ve elektrolit bozuklukları olduğu saptanmıştır. Olasılık ve şiddet ölçekleri ile risk matrisinin kullanımı sonucunda 49 ilaç için elde edilen risk kategorilerine bakıldığında yan etki açısından 16'sı (%32,65) düşük, 27'si (%55,10) orta, 6'sı (%12,25) yüksek riskli olarak belirlenmiştir. Yüksek riskli olarak belirlenen ilaçlar; enoksaparin, deksmedetomidin, vinblastin, dornaz alfa, etopozid/karboplatin ve prednizolondur (Tablo 4.6).

Saptanan bütün yan etkilerin olasılık ve şiddet analizleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise en fazla muhtemel olasılıkta (4 üzerinden 3 puan) (%36,37) ve orta şiddette (5 üzerinden 2 puan) (%54,55) yan etkilerin olduğu görülmüştür (Tablo 4.7).

Tek değişkenli analizlere göre bir hastada yan etki oluşup oluşmayacağını tahmin edecek modele girmeye aday değişkenler; kategorik gestasyonel yaş, kategorik doğum ağırlığı, dolaşım sistem hastalıkları, entübasyon, cerrahi operasyon, PN tedavisi, endokrin sistem, sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem ilaçları olarak saptanmıştır ($p<0,20$). Bu değişkenlerden RF önem kriterine göre sonuç modeline alınmasına karar verilen bağımsız değişkenler; endokrin sistem ilaçları, kardiyovasküler sistem ilaçları, dolaşım sistemi hastalıkları, sinir sistemi ilaçları ve PN tedavisi olmuştur (Şekil 4.5). Ancak yan etki olan ve olmayan hastalar arasındaki dengesiz dağılımdan dolayı elde edilen değişkenlerle ML algoritmalarını kullanarak yan etki varlığını tahmin eden bir model geliştirilememiştir. Bunun yerine bu değişkenlerle klinik pratikte kullanılabilir bir eşik değere sahip YYBÜ'ne özgü yan etki risk skoru geliştirilmiştir. Oluşturulan bu risk skorunda odds oranları incelendiğinde, YYBÜ'sinde endokrin sistem ilaçlarının reçetelendiği hastalarda reçetelenmeyen hastalara göre yan etki oluşma riskinin 11,508 kat daha fazla olduğu, kardiyovasküler sistem ilaçları için bu riskin 14,902 kat daha fazla olduğu ve dolaşım sistemi hastalığı olanlarda ise 3,872 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Sinir sistemi ilaçlarının reçetelenmesi ve PN tedavisinin başlanması da yan etki için risk faktörü olarak saptanmış ve risk oranları sırasıyla 2,790 ve 3,835 olarak bulunmuştur (Tablo 4.8). Bu risk skoru, test setindeki gözlemlerin %91,1'ini doğru bir şekilde sınıflandırmıştır. Performans ölçütlerine bakıldığında; doğruluk 0,911; duyarlılık 0,758; seçicilik 0,967; PPV 0,893; NPV 0,917; F1 skoru 0,820 ve AUC 0,862 olarak belirlenmiştir. Yüksek performanslı bir modelde F1 skorunun 0,70 ve üzerinde olması istenmektedir. Oluşturulan risk skorunun seçiciliği ve PPV'si yüksek olduğu için, yanlış pozitif oranının (gerçekte yan etki görülmeyen ancak yan etki olacak şekilde tahmin edilen) düşük olduğu görülmektedir. Yani oluşturulan risk skoruna göre yan etki görülecek sonucunun öngörüldüğü hastaların %89,3'ünde gerçekten yan etki görüldüğü söylenebilir. Risk skoru, Tablo 4.6'da verilen regresyon katsayılarının (β) yuvarlanarak tamsayı haline getirilmesi ile bulunmuştur. Risk skoru elde edilmeden önce modelin tahmin doğruluğu ile ilgili bazı indeksler hesaplanmıştır. Bu indeksler, rms R paketindeki (118) validasyon fonksiyonu kullanılarak elde edilmiştir. Doğrulama için 1000 önyükleme örneği kullanılmıştır. Uyum indeksi (c-index), ROC eğrisi (AUC) altındaki alanın bir genellemesidir ve yorumu AUC'ye benzerdir.

Aynı şekilde 0,50 ile 1,00 arasında değerler alması beklenmektedir. 0,70'in üzerindeki bir değer, iyi bir ayırıcılığın göstergesidir. Bu model için c indeksi 0,914 olarak bulunmuştur. Genel olarak elde edilen indeksler, literatürde belirtilen kabul edilebilir limitler içerisinde saptanmıştır. Bu nedenle risk puanı hesaplama aşamasına geçilmiştir. Tablo 4.7'de verilen regresyon katsayıları tam sayılara yuvarlanarak risk puanı hesaplanmıştır. Bu skorlamaya göre kardiyovasküler sistem (3 puan), endokrin sistem (2 puan), sinir sistemi ilaçları (1 puan), PN tedavisi (1 puan) ve dolaşım sistemi hastalıkları (1 puan) parametreleri ile elde edilen skor için ROC analizi easyROC (113) programında yapılmış olup risk skoruna ilişkin AUC değeri 0,918 bulunmuştur (Şekil 4.6). Youden Index'e göre bu risk skorunun optimal eşik değeri 3 olarak saptanmıştır. Risk puanı alındıktan sonra test setinin performansı gözlemlenmiştir. Test setindeki gözlemler için risk puanı hesaplanmıştır. Risk puanı 3 ve üzerinde olan hastalar yan etki riski taşıırken, risk puanı 3'ün altında olan hastalarda yan etki gözlemlenmemiştir. Hastaların gerçek durumları ile karşılaştırıldığında performans ölçütleri, eşik değer belirlendiği train seti ile benzerlik göstermektedir.

Tüm hastaların verileri kullanılarak lojistik regresyon ile elde edilen yeni yan etki risk skoru ile risk matrisinden elde edilen yan etki başına ortalama risk korelasyon katsayısı arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki elde edilmiştir (Spearman $\rho=0,657$, $p<0.001$). Bu durum, yan etki başına ortalama risk ve yeni risk skorunun birbiriyle uyumlu olduğunu, elde edilen yeni risk skorunun klinik pratikte güvenilir bir şekilde kullanılabilceğini göstermektedir.

Elde edilen risk skorunda yer alan parametreler YYBÜ'nde kullanılan bütün kardiyovasküler, endokrin ve sinir sistemi ilaçlarının yer aldığı ve tik atılabilecek bir kontrol listesi ile detaylandırılarak web aracında yer almaktadır (http://softmed.hacettepe.edu.tr/NEO-DEER_Adverse_Effect/). Böylelikle klinikte rahatlıkla online bir platformda kullanılabilcek pratik bir yan etki risk skoru literatüre kazandırılmıştır ve klinisyenlerin kullanımına açılmıştır.

Tablo 4.6. Çalışmada yan etki gözlemlenen ilaçların uygulama yolu, ortaya çıkış süresi, olasılığı, şiddeti ve risk kategorisi (n=187)

İlaç	YE sayısı/insidansı (n=187), n (%)	Uygulama yolu	Kaçıncı gün (ort)	Yan etki	NYEOÖ Ortanca (min-max)	NYEŞÖ Ortanca (min-max)	Risk skoru Ortanca (min-max)	Risk kategorisi Ortanca (min-max)
Meropenem	18 (16,07)	IV	4,38	Trombositopeni (12) Eozinofili (4) Trombositoz (1) AST artışı (1)	2 (1-4)	2 (1-3)	4 (2-8)	1 (1-2)
Deksametazon	16 (57,14)	IV	2,68	Hiperглиsemi (13) Hipertansiyon (2) AST, Cr, BUN artışı (1)	4 (1-4)	2 (1-4)	8 (2-12)	2 (1-3)
Vankomisin	15 (13,04)	IV	7,46	Nötropeni (11) Kreatinin artışı (4)	3 (1-4)	2 (1-4)	6 (1-12)	2 (1-3)
Furosemid	10 (38,46)	IV	2,62	Hipokloremi (6) Hipomagnezemi (1) Hiponatremi (1) Hipokalemi (1) Alkaloz (1)	4 (3-4)	2 (1-3)	8 (4-12)	2 (1-3)
PN	10 (6,32)	IV	15,50	Kolestaz (4) Hiperглиsemi (2) TPNoma (1) Trombüs (1) Hiperkalemi (1) Hipernatremi (1)	3 (2-4)	2 (1-4)	8 (2-16)	2 (1-3)
Alprostadil	9 (47,36)	IV	5,22	Pilor stenozu (8) Hipotansiyon (1)	2 (2-3)	3 (2-3)	6 (6-9)	2 (2-2)
Hidrokortizon	7 (46,66)	IV	2,57	Hiperглиsemi (7)	3 (2-4)	2 (2-3)	6 (4-12)	2 (1-3)
Hidroklortiyazid	5 (45,45)	Oral	6,60	Hipokloremi (2) Hiponatremi (1) Hipokalemi (1) Hiperглиsemi (1)	3 (3-3)	2 (1-2)	6 (3-6)	2 (1-2)
İbuprofen	5 (55,55)	Oral	2,80	Trombositopeni (5)	3 (2-4)	2 (2-3)	6 (6-8)	2 (2-2)
Allopürinol	4 (36,36)	Oral	3,00	Hipöürisemi (2) INR artışı (1) BUN artışı (1)	3 (2-4)	1 (1-3)	3 (2-12)	1 (1-3)
Amikasin	4 (3,36)	IV	13,00	Kreatinin artışı (3) ALP artışı (1)	3 (2-4)	2 (2-3)	6 (4-12)	2 (1-3)

Tablo 4.6. (Devamı) Çalışmada yan etki gözlemlenen ilaçların uygulama yolu, ortaya çıkış süresi, olasılığı, şiddeti ve risk kategorisi (n=187)

İlaç	YE sayısı/insidansı (n=187), n (%)	Uygulama yolu	Kaçıncı gün (ort)	Yan etki	NYEOÖ Ortanca (min-max)	NYEŞÖ Ortanca (min-max)	Risk skoru Ortanca (min-max)	Risk kategorisi Ortanca (min-max)
Amiodaron	4 (100)	IV	8,50	TSH artışı (2) Hemolitik anemi (1) Eozinofili (1)	3 (3-4)	2 (1-3)	6 (3-9)	2 (1-2)
Fentanil	4 (8,69)	IV	3,66	Taşikardi (2) Hipoaktivite (1) Hipotansiyon (1)	3 (2-4)	2 (1-3)	4 (3-12)	1 (1-3)
Propranolol	4 (44,44)	Oral	5,00	Hipoglisemi (3) Bradikardi (1)	2 (2-4)	2 (1-2)	4 (2-8)	1 (1-2)
Siprofloksasin	4 (33,33)	IV	15,00	AST artışı (3) Hiperaljezi (1)	2 (2-4)	2 (2-2)	4 (4-8)	1 (1-2)
Biotin	3 (100)	Oral	4,00	Psödohipertiroidizm (2) Kusma (1)	4 (4-4)	1 (1-2)	4 (4-8)	1 (1-2)
Enoksaparin	3 (25,00)	SC	17,00	Trombositopeni (2) Mikrokanama (1)	4 (4-4)	3 (2-3)	12 (8-12)	3 (2-3)
Flukonazol	3 (2,70)	IV	7,00	AST artışı (3)	2 (2-3)	2 (2-2)	4 (4-6)	1 (1-2)
Metilprednizolon	3 (75,00)	IV	1,66	Hiperglisemi (3)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-4)	1 (1-1)
Midazolam	3 (10,00)	IV	5,00	AST artışı (1) Hipotansiyon (1) Methemoglobinemi (1)	2 (2-4)	2 (1-2)	4 (2-8)	1 (1-2)
Morfin	3 (33,33)	IV	2,00	Nöbet (1) Hipotansiyon (1) Globe vezikale (1)	3 (2-4)	2 (2-3)	6 (6-8)	2 (2-2)
Oktreotid	3 (100)	IV	8,33	Hiperglisemi (3)	3 (2-4)	2 (1-2)	6 (2-8)	2 (1-2)
Deksmedetomidin	2 (3,38)	IV	4,00	Hipotansiyon (1) Nöbet eşliğinde azalma (1)	4 (4-4)	3 (3-3)	12 (12-12)	3 (3-3)
Fenobarbital	2 (9,09)	Oral	10,50	GGT artışı (1) ALT artışı (1)	3 (3-3)	2 (2-2)	6 (2-2)	2 (2-2)
Levetirasetam	2 (20,00)	Oral	10,00	Oküler deviasyon (1) GGT artışı (1)	3	3	9	2
Milrinon	2 (13,33)	IV	13,50	Hipotansiyon (2)	4	2	8	2
Vinblastin	2 (100)	IV	3,00	Lökopeni (1) Eritrosit azalması (1)	4	3	12	3

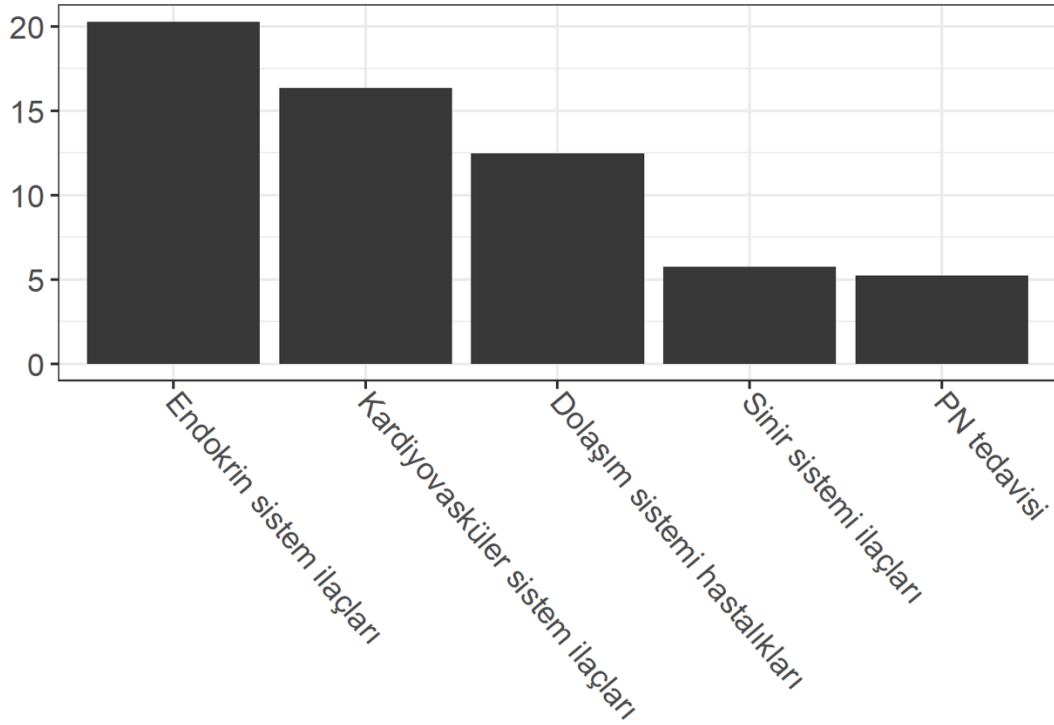
Tablo 4.6. (Devamı) Çalışmada yan etki gözlemlenen ilaçların uygulama yolu, ortaya çıkış süresi, olasılığı, şiddeti ve risk kategorisi (n=187)

İlaç	YE sayısı/insidansı (n=187), n (%)	Uygulama yolu	Kaçıncı gün (ort)	Yan etki	NYEOÖ Ortanca (min-max)	NYEŞÖ Ortanca (min-max)	Risk skoru Ortanca (min-max)	Risk kategorisi Ortanca (min-max)
Vitamin A	2 (8,69)	Oral	12,50	Trombositoz (1) Hiperbilirubinemi (1)	4	2	8	2
Diazoksit	1 (12,50)	Oral	7	Trombositopeni	3	3	9	2
Dornaz alfa	1 (20,00)	İnhaler	4	Havayolu obstrüksiyonu	4	4	16	3
Etoposid/Karboplatin	1 (100)	IV	3	Nötropeni	4	4	16	3
Fenitoin	1 (25,00)	IV	2	AST artışı	3	1	3	1
Flekainid	1 (50,00)	Oral	1	Taşikardi	3	3	9	2
Gentamisin	1 (0,54)	IV	3	Kreatinin artışı	2	2	4	1
Kaptopril	1 (14,28)	Oral	25	Hipotansiyon	3	2	6	2
Levosimendan	1 (33,33)	IV	2	Hipotansiyon	4	2	8	2
Maflor	1 (3,33)	Oral	8	ALP artışı	3	2	6	2
Metronidazol	1 (7,69)	IV	4	AST artışı	2	2	4	1
Parasetamol	1 (25,00)	IV	1	AST artışı	3	1	3	1
Prednizolon	1 (100)	Oral	5	INR artışı	3	4	12	3
Salbutamol	1 (3,84)	İnhaler	8	Hipokalemi	3	2	6	2
Ampisilin+sulbaktam	1 (25,00)	IV	17	ALP artışı	3	2	6	2
Seftriakson	1 (100)	IV	2	Hiperbilirubinemi	2	2	4	1
Sholl solüsyonu	1 (50,00)	Oral	12	Kusma	4	2	8	2
Sotalol	1 (100)	Oral	5	Hipoglisemi	4	2	8	2
Spirinolakton	1 (16,66)	Oral	30	Jinekometri	3	2	6	2
Terlipressin	1 (33,33)	IV	4	Hiponatremi	4	2	8	2
Total mayi	1 (0,36)	IV	1	Hiperglisemi	3	1	3	1
Ursodiol	1 (50,00)	Oral	8	AST artışı	2	2	4	1

YE: Yan etki, NYEOÖ: Neonatal Yan Etki Olasılık Ölçeği, NYEŞÖ: Neonatal Yan Etki Şiddet Ölçeği, yeşil: düşük risk, sarı: orta risk, kırmızı: yüksek risk, IV, min-max: minimum maksimum değer, ort: ortalama, GGT: Gama glutamil transferaz, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, INR: Protrombin zamanı, BUN: Kan üre azotu, ALP: Alkalen fosfat, PN: Parenteral beslenme

Tablo 4.7. Saptanan yan etkilerin olasılık ve şiddet analizlerine göre dağılımı

		ŞİDDET				
		<i>Hafif (1)</i> n=28 (%14,97)	<i>Orta (2)</i> n=102 (%54,55)	<i>Şiddetli (3)</i> n=47 (%25,13)	<i>Yaşamı tehdit eden (4)</i> n= 10 (%5,35)	<i>Ölümcül (5)</i> -
OLASILIK	<i>Kesin (4)</i> n=62 (%33,16)	4	8	12	16	20
	<i>Muhtemel (3)</i> n=68 (%36,37)	3	6	9	12	15
	<i>Olası (2)</i> n=52 (%27,80)	2	4	6	8	10
	<i>Olası olmayan (1)</i> n=5 (%2,67)	1	2	3	4	5

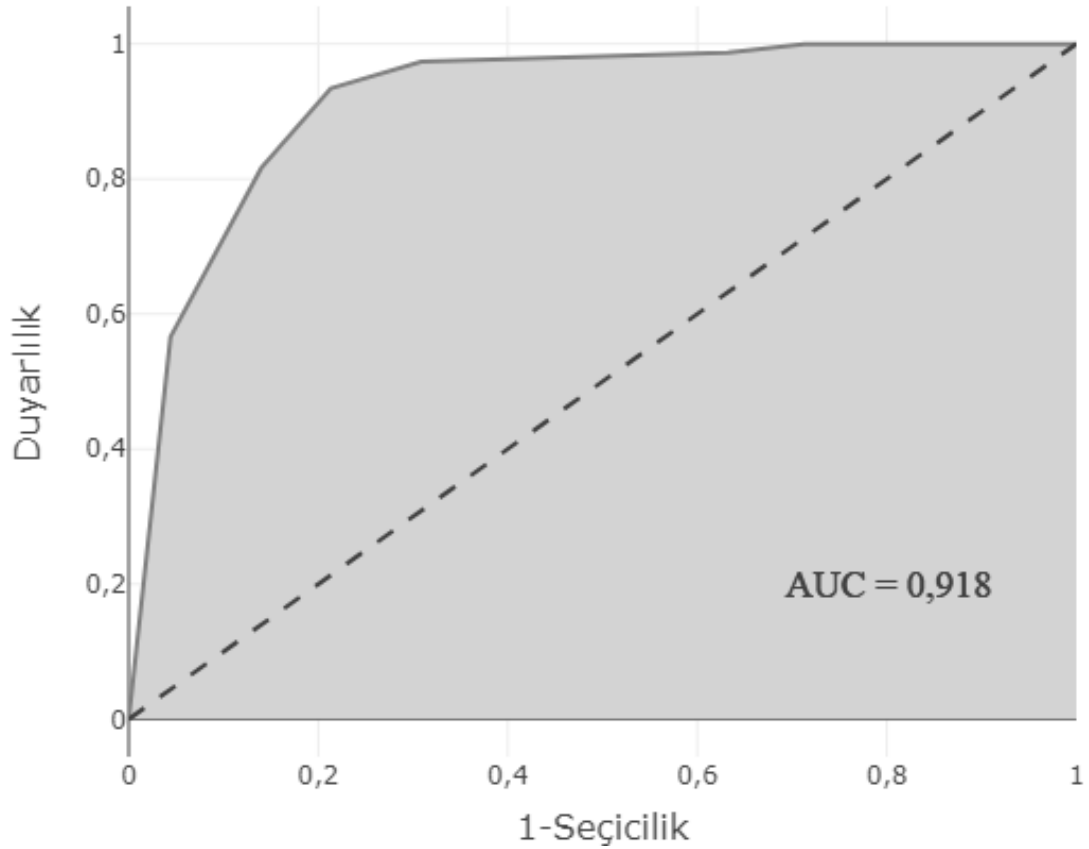
**Şekil 4.5.** Yan etki varlığını tahmin etmede kullanılan değişkenlerin (%) önem grafiği

Tablo 4.8. Yan etki varlığını tahmin etmede kullanılan değişkenlerin regresyon analizi

Değişkenler	β	SE(β)	P^*	Exp(β)	OR için %95 GA	Risk Skoru
Endokrin sistem ilaçları	2,443	0,522	<0,001	11,508	4,134 – 32,039	2 puan
Kardiyovasküler sistem ilaçları	2,702	0,501	<0,001	14,902	5,583 – 39,774	3 puan
Dolaşım sistemi hastalıkları	1,354	0,596	0,023	3,872	1,203 – 12,460	1 puan
Sinir sistemi ilaçları	1,026	0,394	0,009	2,790	1,288 – 6,042	1 puan
Parenteral nütrisyon tedavisi	1,344	0,402	0,001	3,835	1,745 – 8,431	1 puan

$P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

GA: Güven aralığı, OR: Odds oranı



AUC: Eğri altında kalan alan

Şekil 4.6. Tasarlanan yan etki risk skorunun ROC eğrisi

4.7. Model-3: İlaç Etkileşimi ve Risk Analizi

Yapay zekâ ile oluşturulan üçüncü tahmin modelimizdir. Aynı zamanda her bir potansiyel ilaç etkileşiminin ilaç(lar) ile ilişkisini belirlemek için ilaç etkileşimi olasılık ölçeği, şiddeti belirlemek için ise UpToDate ilaç etkileşimi veritabanı kullanılarak yenidoğan hastalarda saptanan potansiyel ilaç etkileşimlerinin olasılık ve şiddet ölçümleri ile risk matrisi üzerinden risk skorları ve kategorileri belirlenmiştir. Potansiyel etkileşimlerin risk analizi yapılırken klinik eczacı tarafından klinik ve laboratuvar bulguları ile saptanan bu durumların ilaç ile ilişkili olması için ilaç-ilaç etkileşiminin başladığı ve sonlandığı zaman aralığı ve etkilenen/etkileyen bu ilaçların başlanmadan önce ve durdurulduktan sonra hastada gözlemlenen bazal değerleri ve belirteçleri dikkate alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen 412 hastanın 125'inde (%30,4) en az bir potansiyel etkileşim görülmüştür. Saptanan toplam potansiyel etkileşim sayısının 328 (2,6 potansiyel etkileşim/hasta) olduğu ve bunların 75'inin klinik anlamlı (2,0 klinik etkileşim/hasta) olduğu belirlenmiştir. Potansiyel etkileşim görülen hastalarda en az ve en çok görülen etkileşim sayısı sırasıyla; 1 ve 15 olarak, klinik olarak anlamlı etkileşim görülen hastalarda bu sayı sırasıyla; 1 ve 5 olarak saptanmıştır. Bu hastaların 66'sında (%52,8) 1 etkileşim, 15'inde (%12) 2 etkileşim, 19'unda (%15,2) 3 etkileşim, 25'inde (%20) ise 4 ve üzeri etkileşim saptanmıştır. Potansiyel etkileşim saptanan 125 hastanın 38'inde (%30,3) görülen bu potansiyel etkileşimler sonucunda klinik olarak anlamlı istenmeyen etkiler görülmüştür ve bu durum klinik eczacı tarafından gerçekleştirilen ziyaret sürecinde veya klinik ve laboratuvar bulguları aracılığıyla saptanmıştır (Şekil 4.7).

Gözlenen klinik anlamlı etkileşimlerin büyük çoğunluğu (%90,66) hastalar için orta riskli olarak saptanmıştır. Düşük ve yüksek riskli klinik anlamlı etkileşimler ise sırasıyla; 3 ve 4 hastada görülmüştür (Tablo 4.9). Potansiyel etkileşimi olan hastalarda ortalama risk skoru 10,3 iken bu skor, sadece klinik anlamlı etkileşimi olan hastalarda 21,1'e yükselmektedir. Hastalarda en sık gözlenen klinik anlamlı etkileşim vankomisin ile amikasin arasında (%17,33) gerçekleşmiştir. Bu etkileşim sonucunda bazal değere göre referans aralığının üstünde görülen kreatinin değeri, ikili tedavinin ortalama 17. gününde saptanmıştır. Bu etkileşim, ilaç etkileşimi olasılık ölçeğine göre daha çok 'olası' şeklinde saptandığı ve UpToDate ilaç etkileşimi veri tabanına göre C

düzeyinde (izlem gerekli) şiddete sahip bir etkileşim olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda olasılık ve şiddet verileri risk matrisine yerleştirildiğinde etkileşimin ‘orta’ riskli olduğu görülmüştür. Yüksek riskli olarak saptanan klinik belirteci olan etkileşimler; amiodaron-flekainid, kafein-adenozin, midazolam-fentanil ve linezolid-salbutamol arasında gerçekleşmiştir.

Saptanan bütün potansiyel etkileşimlerin olasılık ve şiddet analizleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise en fazla şüpheli olasılıkta (4 üzerinden 1 puan) (%77,44), orta şiddette (C= ilaç etkileşimi açısından izlenmesi gereken hasta) (5 üzerinden 3 puan) (%79,88) etkileşimlerin olduğu görülmüştür (Tablo 4.10).



Şekil 4.7. Potansiyel ve klinik olarak anlamlı etkileşimlerin dağılımı

Tablo 4.9. Çalışmada gözlemlenen klinik anlamlı etkileşimlerin türü, sonucu, maruziyet süresi, olasılığı, şiddeti ve risk kategorisi

Etkileyen ilaç (inhibitör/indüktör)	Etkilenen ilaç (substrat)	Etkileşim mekanizması	Gerçekleşen etkileşim sonucu*	Maruziyet süresi (ortalama gün)	İEOÖ	Etkileşim şiddeti	Risk skoru	Risk kategorisi
Vankomisin	Amikasin	Aditif/sinerjistik	Kreatinin artışı (13)	16,76	2 (1-3)	3	6 (3-9)	2 (1-2)
Deksmedetomidin	Fentanil	Aditif	Bradikardi (6) Hipotansiyon (2)	3,25	2	3	6	2
Amikasin	Furosemid	Aditif/sinerjistik	Kreatinin artışı (4)	2	2	3	6	2
Deksmedetomidin	Furosemid	Aditif	Hipotansiyon (3)	4,33	2	3	6	2
Fenitoin	Fenobarbital	Metabolizma	Fenitoin etkisinde azalma (2)	11	3	3	9	2
Hidrokortizon	Furosemid	Aditif	Hipokalemi (2)	4,50	2	3	6	2
Fenobarbital	Furosemid	Bilinmiyor	Hipotansiyon (2)	7,50	2	3	6	2
Salbutamol	Furosemid	Aditif	Hipokalemi (2)	6,50	2	3	6	2
Amiodaron	Flekainid	Aditif	QTc uzaması	2	4	4	16	3
Furosemid	Kaptopril	Volüm azalması	Kreatinin artışı Hipotansiyon	4	2	3	5	2
Hidrokortizon	Furosemid	Aditif	Hipokalemi	3	2	3	6	2
Hidroklortiyazid	Diazoksit	İnsülin sekresyonunda azalma	Hiperglisemi	8	3	3	9	2
Nifedipin	Propranolol	Aditif	Hipotansiyon	5	2	3	6	2
Kafein	Adenozin	Antagonizma	Adenozin etkisinde azalma	10	3	4	12	3
Amiodaron	Flukonazol	Metabolizma	QTc uzaması	3	2	4	8	2
Fenobarbital	Levetirasetam	Bilinmiyor	Levetirasetam etkisinde azalma	26	2	3	6	2
İbuprofen	Amikasin	Bilinmiyor	Kreatinin artışı	3	3	3	9	2
Spirinolakton	Kaptopril	Aldosteron azalmasına bağlı artan potasyum retansiyonu	Hiperkalemi	18	3	3	9	2
Flukonazol	Midazolam	Metabolizma	Uzamış sedasyon	1	2	3	6	2
Diazoksit	Deksmedetomidin	Aditif	Hipotansiyon	3	2	3	6	2
Deksametazon	Hidroklortiyazid	Aditif	Hipokalemi	2	2	3	6	2
Flukonazol	İbuprofen	Metabolizma	Hemoglobinde azalma	2	2	3	6	2
Siprofloksasin	Fenitoin	Bilinmiyor	Fenitoin kan düzeyinde azalma	5	4	2	8	2
Allopürinol	Fenitoin	Bilinmiyor	Fenitoin kan düzeyinde artma	1	3	3	9	2
Midazolam	Fentanil	Aditif	Göğüs rijiditesi	3	4	4	16	3
Adenozin	Deksmedetomidin	Aditif	Bradikardi	3	2	3	6	2

Tablo 4.9. (Devamı) Çalışmada gözlemlenen klinik anlamlı etkileşimlerin türü, sonucu, maruziyet süresi, olasılığı, şiddeti ve risk kategorisi

Etkileyen ilaç (inhibitör/indüktör)	Etkilenen ilaç (substrat)	Etkileşim mekanizması	Gerçekleşen etkileşim sonucu*	Maruziyet süresi (ortalama gün)	İEOÖ	Etkileşim şiddeti	Risk skoru	Risk kategorisi
Fenobarbital	Topiramet	Bilinmiyor	Topiramet etkisinde azalma	7	2	3	6	2
Fenobarbital	Deksmedetomidin	Katekolamin azalması	Hipotansiyon	3	2	3	6	2
Fentanil	Furosemid	Bilinmiyor	Hipotansiyon İdrar çıkışında azalma	5,50	2	3	6	2
Salbutamol	Hidroklorotiyazid	Aditif	Hipokalemi	7	2	3	6	2
Fenitoin	Topiramet	Metabolizma	Topiramet etkisinde azalma	5	2	3	6	2
Siprofloksasin	Midazolam	Metabolizma	Uzamış sedasyon	3	2	2	4	1
Demir preparatı	Levotroksin	Absorbsiyon	Levotroksin etkisinde azalma	13	2	4	8	2
Sefuroksim	Amikasin	Aditif/sinerjistik	Kreatinin artışı	1	2	3	6	2
Nitrogliserin	Furosemid	Aditif	Hipotansiyon	16	2	3	6	2
Potasyum Klorür	Furosemid	Bilinmiyor	Hiponatremi	1	2	2	4	1
Metilprednizolon	Furosemid	Aditif	Hipokalemi	1	2	3	6	2
Linezolid	Salbutamol	Metabolizma	Hipertansiyon	10	3	4	12	3
Nitrogliserin	Deksmedetomidin	Aditif	Hipotansiyon	6	2	3	6	2
Potasyum Klorür	Fenobarbital	Bilinmiyor	Hiponatremi	6	2	3	6	2
Deksmedetomidin	Salbutamol	Bilinmiyor	Hipokalemi	1	2	2	4	1
Furosemid	Levotroksin	Bilinmiyor	Serbest T4 artışı	7	2	3	6	2
Furosemid	Levosimendan	Aditif	Hipotansiyon	1	2	3	6	2
Prednizolon	Furosemid	Aditif	Hipokalemi	3	3	3	9	2
Adrenalin	Dopamin	Aditif	Hipertansiyon	3	2	3	6	2

İEOÖ: İlaç etkileşimi olasılık ölçeği

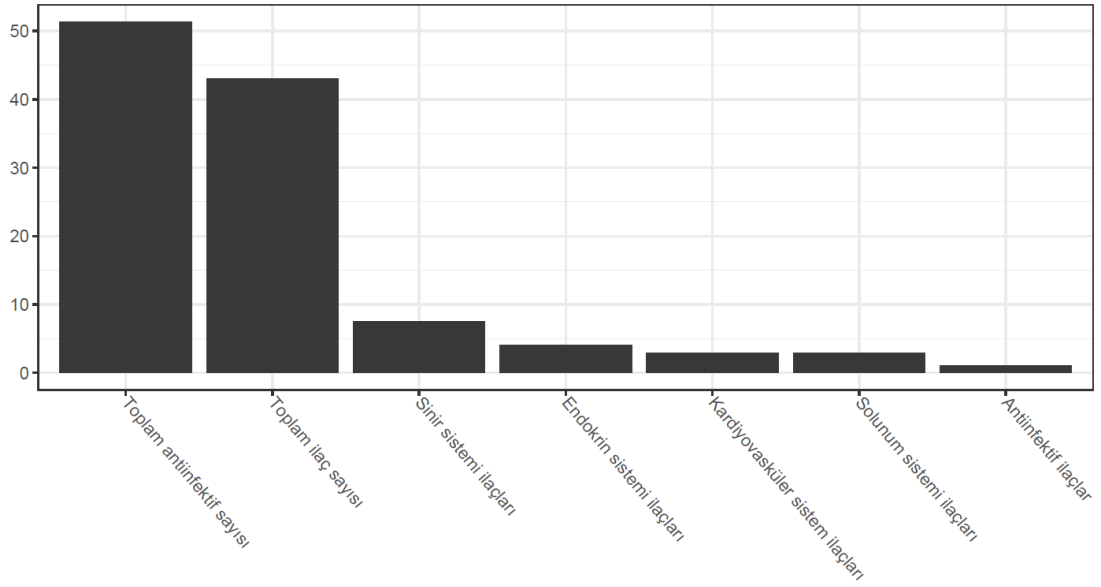
* Parantez içerisinde yer alan sayılar o etkileşimin birden fazla görülmesi durumunda kaç kez görüldüğünü göstermektedir.

Tablo 4.10. Saptanan potansiyel ilaç etkileşimlerinin olasılık ve şiddetlerine göre dağılımı

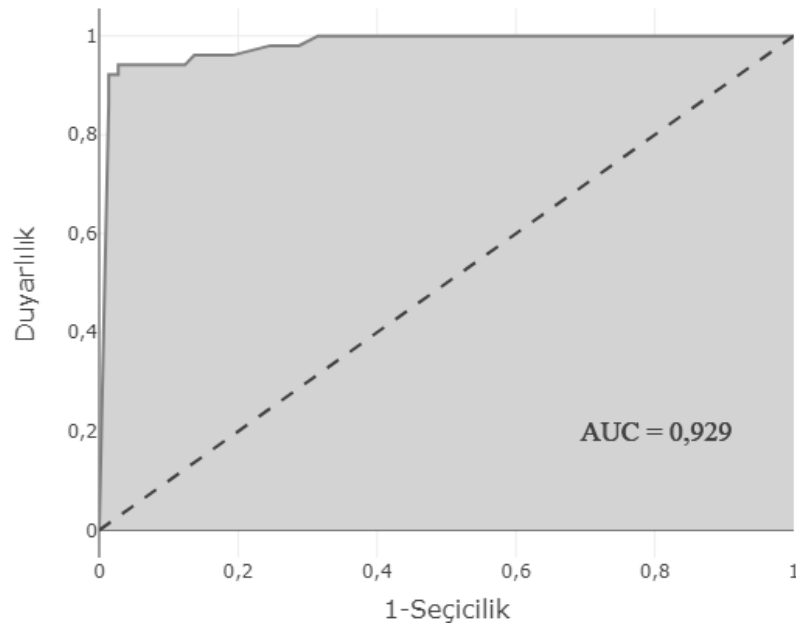
OLASILIK		ŞİDDET				
		A (1) n=1 (%0,30)	B (2) n=24 (%7,32)	C (3) n=262 (%79,88)	D (4) n=40 (%12,20)	X (5) n=1 (%0,30)
OLASILIK	Çok muhtemel (4) n=3 (%0,91)	4	8	12	16	20
	Muhtemel (3) n=16 (%4,88)	3	6	9	12	15
	Olası (2) n=55 (%16,77)	2	4	6	8	10
	Şüpheli (1) n=254 (%77,44)	1	2	3	4	5

Bu çalışmada aynı zamanda ilaç etkileşiminin varlığını tahmin etmek için ikili (var/yok) bir sınıflandırma ML modeli elde edilebilmesi için öncelikle modele dahil edilecek değişkenlere karar vermek amacıyla bu model için de tek değişkenli analizler yapılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler ve klinik önemleri değerlendirilerek modele girecek değişkenler belirlenmiştir. Bu değişkenler; toplam ilaç sayısı, toplam antiinfektif sayısı, sinir sistemi ilaçları, endokrin sistemi ilaçları, solunum sistemi ilaçları, kardiyovasküler sistem ilaçları ve antiinfektif ilaçlardır. İkili sınıflandırma modeli için RF yöntemi kullanılmıştır. Veri seti %70 train ve %30 test setine bölünmüştür. Parametre optimizasyonu, tunelength argümanı kullanılarak elde edilmiştir. Potansiyel etkileşimler ile en yüksek ilişkiye sahip olan ve modele dahil edilen parametreler; yatış süresince reçetelenen toplam antiinfektif sayısı, toplam ilaç sayısı, sinir sistemi ilaçları, kardiyovasküler sistem ilaçları, solunum sistemi ilaçları ve antiinfektif ilaçlar olarak belirlenmiştir. Modele dahil edilen parametrelerin önem yüzdelere bakıldığında etkileşim tahmininde en çok etkili değişkenin toplam antiinfektif sayısı olduğu görülmektedir (Şekil 4.8). Elde edilen modelin etkileşim varlığını tahmin etmede oldukça yüksek bir performans gösterdiği saptanmıştır. Performans ölçütlerine bakıldığında; doğruluk 0,944 (%95 GA 0,888-0,972), duyarlılık 0,892 (%95 GA 0,769-0,962), seçicilik 0,966 (%95 GA 0,913-0,991), PPV 0,917 (%95 GA 0,812-0,966), NPV 0,955 (%95 GA 0,906-0,979), F1 skoru 0,904 ve AUC 0,929 (%95 GA 0,874-0,983) olarak belirlenmiştir. F1 skoru, PPV ve

duyarlılığın harmonik ortalaması alınarak hesaplandığı için güven aralığı bulunmaz, yazılımlar da güven aralığı olmadan direkt F1 skoru vermektedir. F1 skoru 0,70'in üzerinde olduğundan modelin performansı yüksek bulunmuştur. Modelin yüksek performansını gösteren bir başka parametre olan AUC'nin yüksek olması, potansiyel etkileşim varlığını tahmin eden modelin test setindeki gözlemlerine göre hastaların %92,9'unu doğru bir şekilde sınıflandırdığını göstermektedir (Şekil 4.9). Diğer modeller gibi etkileşim tahmin modeli de web aracı vasıtasıyla klinisyenlerin kullanımına açılmıştır (http://www.softmed.hacettepe.edu.tr/NEO-DEER_Drug_Interaction/).



Şekil 4.8. Potansiyel etkileşim varlığını tahmin etmede kullanılan değişkenlerin (%) önem grafiği



AUC: Eğri altında kalan alan

Şekil 4.9. Yatış boyunca potansiyel ilaç etkileşimi varlığını tahmin eden modelin performansını gösteren AUC-ROC eğrisi

4.8. Model-4: İlaç Hatası

Yapay zekâ ile oluşturulan dördüncü ve son tahmin modelimizdir. Öncelikle her bir hastanın yatış süresi boyunca klinik eczacı tarafından incelenen bütün ilaç istemleri sistematik bir şekilde kontrol listesine eklenerek ilaç kaynaklı hatalar belirlenmiştir. Daha sonrasında her hasta için yatış süresince ilaç hatası görülüp görülmediği, görüldü ise kaç tür hatanın, kaç gün boyunca gözlemlendiği rapor edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 412 hastada toplam 5954 (14,45 hasta günü/hasta) hasta gününde ilaç istemleri değerlendirilmiştir. Hastaların yatış sürelerine bağlı olarak kontrol edilen istem sayısı 1-131 arasında değişmektedir. Hastaların 257'sinde (%62,4) en az bir hata türü saptanmıştır. Bu hastalarda görülen ortalama (SS) ve ortanca (min-max) hata türü sayısı sırasıyla; 2,43 (1,52) ve 2 (1-8) olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların 93'ünde (%22,6) 1 hata, 61'inde (%14,8) 2 hata, 49'unda (%11,9) 3 hata ve 54'ünde (%13,0) 4 ve üzeri hata türü belirlenmiştir. Belirlenen ilaç hatalarının her bir hasta için kaç gün devam ettiği incelendiğinde; ortalama 12,42 gün olduğu, ortancanın (min-max) ise 6 (0-275) gün olduğu görülmüştür. Hastaların yatışı süresince gün başına hata sayısı incelendiğinde ise

ortanca 0,50 (0-11,50) hata/gün görülmüştür. Bu hataların hiçbirinde hastalar zarar görmemiştir.

Hekim kaynaklı (doğru ilaç, doğru birim, doğru doz, doğru uygulama sıklığı, doğru infüzyon süresi, doğru dilüent, fiziksel takip, vital takip, laboratuvar takibi ve kan düzeyi takibi) ve hemşire kaynaklı (doğru hazırlama, doğru hazırlama ortamı, doğru saklama, doz atlanmaması, ekstra doz verilmemesi, doğru zaman, doğru infüzyon uygulama ve doğru teknik [aç-tok uygulama, çalkalama gibi]) ilaç hata türleri de ayrı ayrı irdelendiğinde; hastaların 174'ünde (%42,2) hekim kaynaklı en az bir hata türü saptanırken, 235'inde (%57,0) hemşire kaynaklı en az bir hata türü saptanmıştır. Hata türleri ayrı ayrı incelendiğinde en sık görülen hatalar, hekim kaynaklı infüzyon süresinin isteme doğru girilmemesi (%25,24) ve hemşire kaynaklı istem kağıdında yazan ilaç uygulama süresine uyulmaması (%52,66) olarak tespit edilmiştir. Bu hatalara hastaların toplam maruziyet süresi yani saptanan hatanın ne kadar süre devam ettiği incelendiğinde en uzun süreli hatalar, hekim kaynaklı ilaç dozunun isteme doğru girilmemesi (toplam 507 hasta günü; %8,52) ve hemşire kaynaklı istem kağıdında yazan ilaç uygulama süresine uyulmamasıdır (toplam 3212 hasta günü; %53,95) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Çalışmada gözlemlenen ilaç hatalarının hasta sayısı, maruziyet süresi ve toplam hasta gün içerisindeki dağılımı

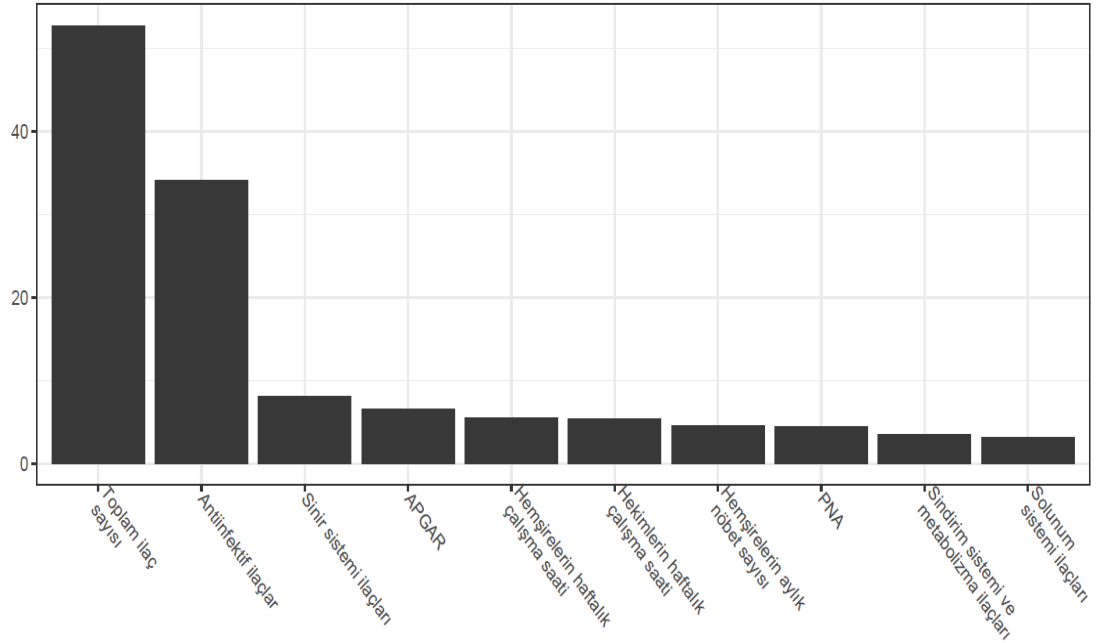
	Hata türü	Hata görülen hasta sayısı, n (%)	Maruziyet süresi, hasta gün (min-max)	Maruziyet süresi/toplam hasta gün (%)
HEKİM KAYNAKLI	Reçeteleme aşaması			
	<i>Doğru ilaç</i>	46 (11,16)	154 (0-23)	2,59
	<i>Doğru birim</i>	11 (2,67)	53 (0-26)	0,89
	<i>Doğru doz</i>	78 (18,93)	507 (0-33)	8,52
	<i>Doğru uygulama sıklığı</i>	17 (4,12)	136 (0-21)	2,29
	<i>Doğru infüzyon süresi</i>	104 (25,24)	145 (0-10)	2,44
	<i>Doğru dilüent</i>	17 (4,12)	82 (0-8)	1,37
	Monitorizasyon aşaması			
	Fiziksel takip	3 (0,72)	14 (0-8)	0,23
	Vital takip	1 (0,240)	7 (0-6)	0,11
	Laboratuvar takibi	10 (2,40)	56 (0-15)	0,94
	Kan düzeyi takibi	8 (1,94)	28 (0-12)	0,47

Tablo 4.11. (Devamı) Çalışmada gözlemlenen ilaç hatalarının hasta sayısı, maruziyet süresi ve toplam hasta gün içerisindeki dağılımı

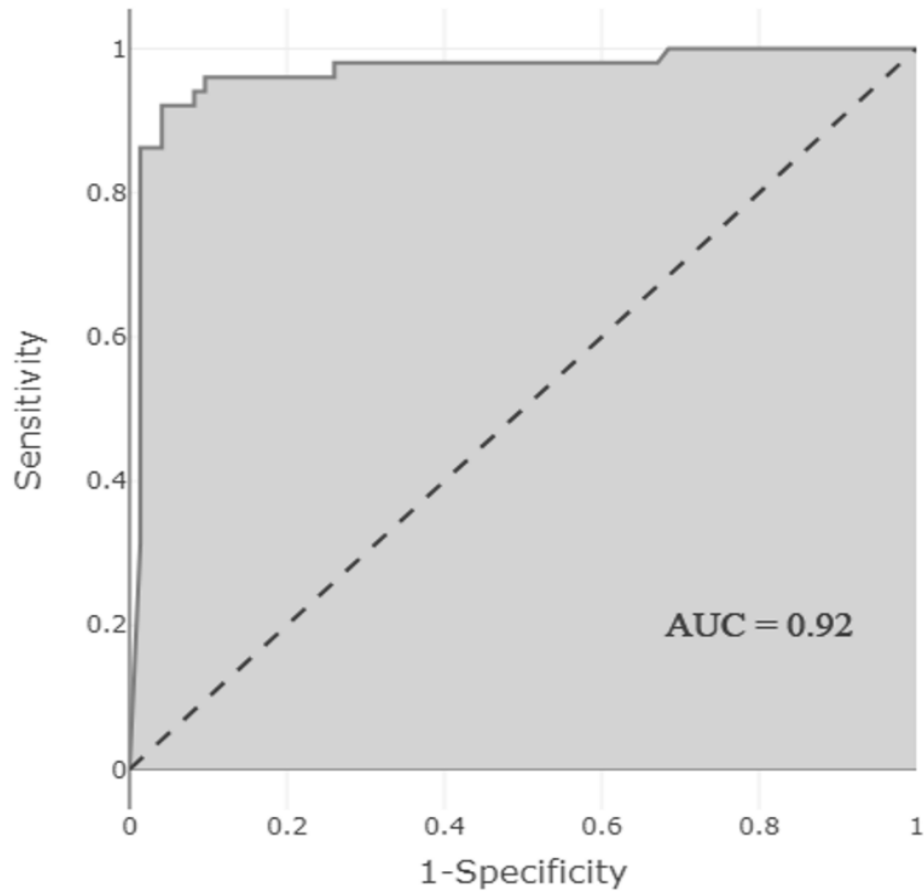
	Hata türü	Hata görülen hasta sayısı, n (%)	Maruziyet süresi, hasta gün (min-max)	Maruziyet süresi/toplam hasta gün (%)
HEMŞİRE KAYNAKLI	Hazırlama aşaması			
	<i>Doğru hazırlama</i>	14 (3,39)	149 (0-60)	2,50
	<i>Doğru hazırlama ortamı</i>	8 (1,94)	54 (0-15)	0,90
	<i>Doğru saklama</i>	23 (5,58)	65 (0-8)	1,09
	Uygulama aşaması			
	<i>Doz atlanmaması</i>	1 (0,24)	1 (0-1)	0,01
	<i>Ekstra doz verilmemesi</i>	0 (0)	0	0
	<i>Doğru zaman</i>	217 (52,66)	3212 (0-140)	53,95
	<i>Doğru infüzyon uygulama</i>	33 (8,00)	157 (0-18)	2,64
	<i>Doğru teknik</i>	33 (8,00)	296 (0-48)	4,98
TOPLAM		257 (62,40)	5116	85,92

Bu çalışmada, yatış süreci boyunca hekim (reçeteleme ve monitorizasyon) ve/veya hemşire (hazırlama ve uygulama) kaynaklı ilaç hatalarının olup olmayacağını tahmin etmek için ikili sınıflandırma (var/yok) ML modelinin elde edilebilmesi için öncelikle modele dahil edilecek değişkenlere karar vermek amacıyla tek değişkenli analizler yapılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler ve klinik önemleri değerlendirilerek modele girecek değişkenler belirlenmiştir. İkili sınıflandırma modeli için RF yöntemi kullanılmıştır. Veri seti diğer modellemelerde olduğu gibi %70 tarin seti ve %30 test setine randomize olarak bölünmüştür. Sınıflandırma için caret paketinde (114) 10 kat çapraz doğrulamaya sahip RF algoritması kullanılmıştır. Parametre optimizasyonu, tunelength argümanı kullanılarak elde edilmiştir. İlaç hatası oluşumu ile en yüksek ilişkiye sahip olan ve modele dahil edilen parametreler; toplam ilaç sayısı, antiinfektif ilaçlar, sinir sistemi ilaçları, 5. dakika APGAR skoru, hemşirelerin haftalık çalışma saati, hekimlerin haftalık çalışma saati, hemşirelerin aylık nöbet sayısı, postnatal yaş, sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları ve solunum sistemi ilaçlarıdır (Şekil 4.10). Elde edilen modelin ilaç hatası varlığını tahmin etmede oldukça yüksek bir performans gösterdiği saptanmıştır. Performans ölçütlerine bakıldığında; doğruluk 0,919 (%95 GA 0,858-0,956), duyarlılık 0,918 (%95 GA 0,844-0,964), seçicilik 0,922 (%95 GA 0,829-0,973), PPV 0,944 (%95 GA 0,884-0,974), NPV 0,887 (%95 GA 0,804-0,937), F1 skoru 0,931 ve AUC 0,920 (%95 GA

0,876-0,970) olarak belirlenmiştir. İlaç hatasının varlığını ML ile tahmin etmede en etkili değişkenlerin toplam ilaç sayısı ve antiinfektif ilaç reçetelenmesi olduğu görülmüştür. F1 skorunun 0,70'in üzerinde olmasından dolayı modelin performansının yüksek olduğu görülmektedir. Modelin yüksek performansını gösteren bir başka parametre olan AUC'nin yüksek olması, hekim ya da hemşire kaynaklı ilaç hatası varlığını tahmin eden modelin test setindeki gözlemlerine göre hastaların %92,0'sini doğru bir şekilde sınıflandırdığını göstermektedir (Şekil 4.11). Diğer modeller gibi ilaç hatası tahmin modeli de web aracı vasıtasıyla klinisyenlerin kullanımına açılmıştır (http://softmed.hacettepe.edu.tr/NEO-DEER_Medication_Error/).



Şekil 4.10. İlaç hatasının varlığını tahmin etmede kullanılan değişkenlerin (%) önem grafiği



AUC: Eğri altında kalan alan

Şekil 4.11. Yatış boyunca ilaç hatasının varlığını tahmin eden modelin performansını gösteren AUC-ROC eğrisi

4.9. Tüm Modellerin Gözden Geçirilmesi

Bu tez çalışmasında elde edilen 4 modelin performanslarının geniş perspektifte karşılaştırılması Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.12. Elde edilen tüm modellerin performanslarının karşılaştırılması

Modeller	Sıklığı, n (%)	Doğruluk	Duyarlılık	Seçicilik	PPV	NPV	F1	AUC
Malnütrisyon	174 (%42,2)	0,798	0,804	0,794	0,763	0,831	0,783	0,884
Yan Etki	98 (%23,8)	0,911	0,758	0,967	0,893	0,917	0,820	0,862
İlaç Etkileşimi	125 (%30,4)	0,944	0,892	0,966	0,917	0,955	0,904	0,929
İlaç Hatası	257 (%62,4)	0,919	0,918	0,922	0,944	0,887	0,931	0,920

PPV: Pozitif kestirim değeri, NPV: Negatif kestirim değeri, AUC: Eğri altında kalan alan

5. TARTIŞMA

İlaç kaynaklı sorunlar; YYBÜ'nde hastalar için önde gelen mortalite, morbidite ve yatış süresinde artış nedenleri arasındadır ve görülme sıklığı diğer servislere göre daha fazladır. Genel olarak hastaların 1/5'inde görülen ve %80'den fazlası önlenebilir olan bu sorunların (59) hasta odaklı bir yaklaşımla gerçekleşmeden yüksek performans ile tahminine yönelik klinisyenler için ücretsiz, online, kullanıcı dostu ve İngilizce tabanlı bir web aracı geliştirilmiştir. Aynı zamanda literatürde yer alan güncel, pratik, kanıta dayalı ve objektif olasılık-şiddet ölçekleri ile klinikte gözlemlenen olası her bir yan etki ve ilaç etkileşimi için risk matrisi ile risk analizi gerçekleştirilmiştir.

Modellerin performansını iyileştirmek ve klinik olarak anlamlı olabilecek parametreleri belirlemek için çeşitli yöntemler denendikten sonra elde edilen tüm yapay zekâ (makine öğrenmesi) tabanlı modellere bakıldığında klinik pratikte kullanılabilir kapsamlı tahmin algoritmaları geliştirildiği görülmektedir. Bu modellerden birinci model olan malnütrisyon modeli ile taburculuk ağırlığı ve taburculukta kilo alımı tahmin edilmiştir. Aynı zamanda pratik ve güncel bir nütrisyon tarama aracı olan NNST'nin performansı artırılarak taburculukta kilo alımını tahmin etmeye yönelik geliştirilmiş ve düzenlenmiştir. İkinci modelde ise yatış süresi boyunca yan etki görülüp görülmeyeceğini tahmin eden yan etki modeli geliştirilmiştir. Bu modelde benzer metodlar kullanılmıştır. Ancak yan etki görülen ve görülmeyen hasta sayıları arasındaki dengesiz dağılımdan ötürü model performansı düşük çıktığı için benzer algoritmalar ile hasta odaklı olmayan, eşik değere sahip genel bir yan etki risk skoru geliştirilmiştir. Geliştirilen risk skorunun test setindeki gözlemleri yüksek bir performansla sınıflandırdığı (yan etki var/yok) gözlenmiştir. Üçüncü modelde ise yatış süresi boyunca potansiyel ilaç etkileşimi görülüp görülmeyeceğini tahmin eden ilaç etkileşimi modeli geliştirilmiştir. Potansiyel etkileşim varlığını tahmin eden modelin test setindeki gözlemlerine göre hastaların büyük bir çoğunluğunun model ile doğru bir şekilde tahmin edildiği gözlenmiştir. Dördüncü ve son modelde ise yatış süresi boyunca reçeteleme, hazırlama, uygulama ve monitorizasyon aşamalarında ilaç hatası görülüp görülmeyeceğini tahmin eden ilaç hata modeli geliştirilmiştir. İlaç etkileşimi ile birlikte en yüksek performans gösteren bir diğer modeldir. İlaç hata varlığını tahmin

eden modelin test setindeki gözlemlerine göre hastaların büyük bir çoğunluğunun model ile doğru bir şekilde yüksek performans ile tahmin edildiği gözlenmiştir. Dört model için de 10 kat çapraz doğrulama, RF sınıflandırma yöntemi ve 70:30 train-test set veri ayrımı yapılması çalışma için standardizasyonu sağlamıştır. Aynı zamanda denenen diğer sınıflandırma yöntemlerine göre RF'in üstünlük sağladığı görülmüştür.

En sık gözlenen ilaç kaynaklı sorunun, en az bir gün görülen hekim ya da hemşire kaynaklı ilaç hatası (%62,4) olduğu saptanmıştır. Geliştirilen modellerin performansları karşılaştırıldığında, en yüksek doğruluk oranına sahip model ilaç etkileşimi, en yüksek duyarlılık oranına sahip model ilaç hatası, en yüksek seçicilik oranına sahip model yan etki, en yüksek PPV oranına sahip model ilaç hatası, en yüksek NPV oranına sahip model ilaç etkileşimi, en yüksek F1 skoruna sahip model ilaç hatası ve en yüksek AUC oranına sahip model ilaç etkileşiminin varlığını tahmin etmede uygun olduğu bulunmuştur. Duyarlılık ve PPV değerlerinin harmonik ortalamasını barındırdığı için modellerin performansını değerlendirmede oldukça sık kullanılan F1 skorlarına bakıldığında, 1. modelden 4. modele doğru artış gösterdiği ve anlamlı olarak kabul edilebilir değerlerde olduğu görülmektedir. Genel olarak ilaç etkileşimi ve ilaç hatası varlığını tahmin eden modellerin diğerlerine göre üstünlük gösterdiği saptanmıştır. Ancak her dört modelin de literatürde belirlenen güvenilir sınırların üzerinde bir performans gösterdiği belirlenmiştir.

Çalışma süresi boyunca incelenen ATC koduna göre en sık reçete edilen ilaç grupları sırasıyla (n=2280); antiinfektif (%39,69), sindirim sistemi ve metabolizma (%25,92), sinir sistemi (%10,05) ve kan-kan yapıcı organ (%7,67) ilaçları olmuştur. Rashed ve ark. tarafından Hong Kong'da yer alan bir pediatri hastanesinde ilaç kaynaklı sorunların belirlendiği bir çalışmada da benzer şekilde en sık reçete edilen ilaç grupları sırasıyla (n=1474); antiinfektif (%23,1), sinir sistemi (%22,6) ve sindirim sistemi-metabolizma ilaçları (%18,4) olmuştur (59). Flint ve ark. tarafından Hollanda'da yer alan bir YYBÜ'nde endikasyon dışı ilaç kullanımının belirlendiği bir başka çalışmada ise en sık reçete edilen ilaç grupları sırasıyla (n=10.895); antiinfektif (%29), sinir sistemi (%22,9) ve kan-kan yapıcı organ (%13) ilaçları olmuştur. Aynı çalışmada en sık reçete edilen ilaçlar K vitamini (668/1000 yenidoğan), D vitamini (521/1000 yenidoğan) ve kafein (480/1000 yenidoğan) şeklinde sıralanmaktadır (12).

Bizim çalışmamızda ise farklı olarak total mayi (%12,06), gentamisin (%8,03) ve ampisilin (%7,81) en sık reçete edilen ilaçlar listesinde ilk üç sırada yer almaktadır. Her iki çalışma ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda antiinfektif ve sindirim sistemi ilacı kullanımını daha yüksek, sinir sistemi ve kan-kan yapıcı organ ilacı kullanımını ise daha az olsa da bu ilaç gruplarının YYBÜ’de sıklıkla kullanılıyor olması nedeniyle ilaç kaynaklı sorunların önlenmesi açısından klinisyenlerin ilaç etkileşimleri ve yan etkileri açısından dikkatli olmaları büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda yer alan dört farklı model ile ilgili literatür benzerlikleri/farklılıkları şu şekilde yer almaktadır:

5.1. Model-1: Malnütrisyon

Bu çalışmada yer alan hastaların %21,4’ü genel populasyon ile kıyaslandığında yatış anında gestasyonel yaşına göre düşük ağırlıklı (<10 persentil) olarak belirlenmiştir. Bu durum taburcu olan bebeklerin uzun dönemde nörolojik, immünolojik, metabolik ve respiratuvar gelişimini etkileyebilmektedir (119). Bununla birlikte yenidoğan bebeklerde yaşamın ilk bir haftasında fizyolojik kayıplar olduğu bilinmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda da ilk bir hafta dolmadan taburcu olan bebekler olmuştur. Bu nedenle doğum ya da yatış ağırlığına göre kilo almadan taburcu olan bebek oranının %42,2 olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastaların çalışma dışı bırakılmamasının en önemli nedeni; çalışma içerisinde heterojenliği sağlayarak modelin kompleks algoritmalara dayalı tahmin yeteneğini geliştirip elde edilen modelin bütün hastalarda kullanılabilirliğini sağlamaktır. Çalışmada aynı zamanda bebeklerin yatış süresi boyunca yaklaşık olarak günlük 8 g kilo aldığı saptanmıştır. Bin sekiz yüzden fazla hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışma da postnatal yaşı 15. güne ulaşan bebeklerde benzer şekilde günlük kilo alımı genel olarak 8 g bulunmuştur (120). Çalışmaya dahil edilen hastaların yatıştan itibaren ilk 24 saatlik değerlendirmesi sonucu elde edilen NNST skoruna göre %29,8’inin orta veya yüksek riskli olduğu saptanmıştır. Ancak NNST skorunu dizayn edenler tarafından yapılan çalışmada PPV (0,329) düşük saptanmıştır. Bu durum çalışmalarında bebeklerin üçte ikisinin pediatrik nütrisyon destek ekibi tarafından gereksiz yere görülmüş

olabileceğini göstermektedir (45). Bizim çalışmamızda skorun bu eksikliği göz önüne alınarak hem pediatrik nütrisyon destek ekibine zaman kaybı oluşturmamak adına hem de klinisyenlerin gereksiz uyarılardan ötürü yorgunluğunu ve iş yükünü azaltmak adına NNST-Plus geliştirilerek hekim ve hemşirelerin kullanımına açılmıştır. Böylece bebekler taburcu olmadan gerekli önlemlerin alınacağı ve müdahalelerin yapılacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda bu modellemenin dizayn edilmesinin bir başka nedeni ise 2021 yılı içerisinde Avrupa’da EUBG prevelansının çok merkezli bir kohort çalışma ile incelenmesinde her ülkenin Fenton persentil, intergrowth persentil, Patel’s kilo alımı, Fenton delta Z-skoru gibi farklı büyüme çizelgesi kullanmasıdır (121). Avrupa’da büyüme takibinde kullanılan çeşitli çizelgelerden dolayı standardizasyonun sağlanmadığı bu çalışma ile görülmüş ve bizim çalışmamızda hasta odaklı bir yaklaşımla kilo alımı ile taburculuk ağırlığını tahmin ederek büyüme trendini gösteren ve online kullanılabilen bir araç geliştirilmiştir (<http://www.softmed.hacettepe.edu.tr/NEO-DEER/>).

Taburculukta malnütrisyon tahminine yönelik oluşturulan modellere göre; RF sınıflandırma modeli ile taburculukta kilo alımının varlığı, elastik net regresyon modeli ile taburculuk ağırlığı tahmin edilmiştir. Ayrıca NNST'ye dayalı olarak YYBÜ hastalarında nütrisyon riskini belirlemek için NNST-Plus aracı geliştirilmiştir. Sadece gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve herhangi bir sindirim sistemi hastalığı (konjenital GİS perforasyonu, malformasyon, NEK vs.) varlığı ile değerlendirilebilen NNST ile karşılaştırıldığında, ML tabanlı NNST-Plus taburculukta kilo alımını tahmin etmede daha üstün bir performans göstermiştir. Taburcu olurken kilo alımının varlığını tahmin etme açısından en önemli değişkenler olan PN süresi, postnatal yaş ve BUN değeri parametreleri ile klinik uygulamaya daha iyi rehberlik edecek yeni bir web aracı geliştirilmiştir. Ayrıca güncel, spesifik, kanıta dayalı ve kullanıcı dostu bu web aracının; özellikle pediatrik nütrisyon destek ekibinin olmadığı hastanelerde neonatolog, diyetisyen ve hemşirelerden oluşan multidisipliner bir ekip için yenidoğan bakımını ve nütrisyon programını düzenleme ve hızlandırmada bir karar referansı olarak hizmet edebileceği düşünülmektedir. Çalışmada taburculuk ağırlığını öngörmeye kullanılan en önemli değişkenler ise ileri derecede preterm (<28 hafta),

çok düşük doğum ağırlıklı (1000-1500 g) ve ileri derecede düşük doğum ağırlıklı (<1000 g) doğuma sahip olmaktadır.

YYBÜ'de önemli bir sorun olan EUBG'nin gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak erkek bebeklerin yaşamının ilk gününde MV ihtiyacı, NEK öyküsü, hastanede yatış sırasında steroid ilaçların reçetelenmesi gibi bağımsız faktörler de literatürde EUBG'ye etkili risk faktörleri olarak yer almaktadır (122). ML algoritmaları ile maternal (preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet) ve perinatal (IUBG, SGA, prematüre retinopatisi) faktörlerin öngörülmesi literatürde gösterilmiş olmasına rağmen (123, 124), taburculukta kilo alımını ve taburculuk ağırlığını öngören bir çalışma bulunmamaktadır. Doğum ağırlığını geri kazanmak için geçen süre, yenidoğan büyüme hızının en önemli belirleyici faktörlerinden biridir ve büyüme paterninin oluşturulmasında yaşamın ilk haftasının önemini vurgulamaktadır (125). Ayrıca taburculukta kilo alımının ve hedef ağırlığın tahmin edilmesi, hasta merkezli bir yaklaşımla hastanede yatış sırasında beslenme programı ve büyüme hızı hesaplamasının önceden planlanması için büyük önem arz etmektedir.

Literatürde yer alan bir çalışmaya göre, solunum yolu hastalığı olan yenidoğanlar diğer yenidoğanlara göre daha yavaş kilo almaktadır (126). Benzer sonuç bizim çalışmamızda da ortaya çıkmıştır. ICD-10 tanı kriterlerine göre belirlenen solunum sistemi hastalıkları, taburcu olurken kilo alımının varlığını öngörmeye kullanılan en önemli 20 değişkenden biridir. Bununla birlikte EUBG'nin daha yüksek komorbidite insidansı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (127). Çalışmamızda morbidite belirleyicilerinden NTISS, taburcu olurken kilo alımının varlığını öngörmeye en önemli 3. değişken olarak bulunmuştur. Kilo kaybını öngören değişkenler, önemli kilo kaybını önlemek için yüksek riskli yenidoğanların tanımlanmasını kolaylaştırmaktadır. Kilo kaybının önemli belirleyicilerinden ikisinin beslenme şekli ve ıslak çocuk bezi sayısı olduğunu gösteren bir çalışma literatürde yer almaktadır (128). Ancak bizim çalışmamızda bu parametreler klinik uygulamada subjektif ve takibi zor olabilen değişkenler olduğu için tahmin modellerimizde yer almamıştır. Bunların yerine modellerimizde yer alan doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, PN süresi, postnatal yaş, BUN gibi objektif değişkenlerin kullanılması önerilmektedir.

Futatani ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada erken postnatal dönemde yetersiz anne sütü alımı ile dehidratasyonun kesin bir belirteci olan kan sodyum düzeyi arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (129). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde taburcu olurken kilo alımının varlığını öngörmeye en önemli 10 değişkenden biri olarak kan sodyum düzeyi belirlenmiştir. Prematüre bebeklerde alınan protein miktarını değerlendirmek için enteral ve parenteral nütrisyon tedavisi sürecinde BUN düzeylerinin klinikte kullanıldığı bilinmektedir (130). Nagaya ve ark. tarafından düzeltilmiş yaşı 36 ay olan hastalarda nörobilişsel gelişimin öngörülmesinde cBUN değerinin anlamlı bir parametre olduğu gözlenmiştir (131). Bizim çalışmamızda da cBUN hesaplanmasında kullanılan BUN, taburculukta kilo alımı ve taburculuk ağırlığını tahmin etmede en önemli 20 değişkenden biri olarak belirlenmiştir. Çok merkezli bir kohort çalışmasına göre kız bebeklerin doğum sonrası büyüme kısıtlılığı açısından erkeklere göre daha yüksek risk altında olduğu bulunmuştur (132). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da yatışı yapılan kız bebeklerin düşük taburculuk ağırlığı açısından risk altında olduğu bulunmuştur. Ayrıca erkek cinsiyet, taburcu ağırlığını tahmin etmede en önemli 20 değişkenden birisi olarak saptanmıştır.

Maternal verilere dayalı taburculuk anında fetal büyüme anomalilerini tahmin eden ML algoritmaları literatürde yer almaktadır (133, 134). Ancak güncel, pratik ve kanıta dayalı hastaneye yatıştan taburculuğa kadar elde edilen veriler ile kilo alımının olup olmayacağını öngören yüksek performanslı ML modeli mevcut literatürde yer almamaktadır. Bu bağlamda geliştirdiğimiz modellerin klinik uygulamada faydalı olacağını öngörüyoruz. Gelecek çalışmalarda günlük protein alımı, enteral nütrisyon uygulama protokolleri gibi parametreler de dikkate alınacaktır.

5.2. Model-2: Yan Etki

Yenidoğanlar yan etkilere karşı savunmasızdır, ancak bu olayların literatürde raporlanması nispeten seyrek. Bu çalışmada yer alan hastaların yatış süresi boyunca %23,8’inde en az bir yan etki görülmüştür. Kullanılan ilaçların %37,4’ünün yan etkiye neden olduğu görülmektedir. Hasta başına görülen yan etki sayısının 1-6 arasında

değişmesinin hastaların yatış süresine, komorbid hastalık sayısına ve kullanılan ilaç sayısına bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Yan etkiye neden olan ilaçların çoğunluğunun (%59,49) intravenöz uygulandığı saptanmıştır. YYBÜ'lerde intravenöz ilaç kullanımı yüksek riskli bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Basagoiti ve ark. tarafından gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada, YYBÜ'lerde kullanılan 69 farklı intravenöz ilaçtan %33'ünün yenidoğanlar için onaylanmadığı, %38'inin yüksek riskli olduğu ve yalnızca %63,5'inin standardize konsantrasyonlarda hazırlandığı ve uygulandığı görülmüştür (60). Bizim çalışmamızda da intravenöz yüksek riskli ilaçların uygulanmasının yan etki insidansı üzerine etkili olabileceği tahmin edilmektedir. En fazla yan etki görülen ilaçlar sırasıyla; meropenem, deksametazon ve vankomisin olmuştur. Karbapenemlerden meropenem ve imipenem/silastatinin hastanede yatan infantlarda yan etki insidansı açısından kıyaslandığı bir çalışmada; meropenem ile daha fazla yan etki görüldüğü (sırasıyla 62,8/1000 infant gün ve 40,7/1000 infant gün, $p<0,001$) ancak imipenem/silastatin ile bu yan etkilerin daha şiddetli olduğu saptanmıştır (135). Bu nedenle meropenemin YYBÜ'de doğru bir tercih olduğu ancak hastaların trombosit, eozinofil ve AST değerlerinin ilaç başlangıcından itibaren ortalama ilk 4 gün yakın takip edilmesi gerektiği çalışmamızda görülmüştür. Ancak bu yan etkilerin bir kısmının da önlenbilir olduğu bilinmektedir. Önlenbilir yan etkilerin YYBÜ'de görülme sıklığının derlendiği bir çalışmaya göre; en sık neden olan ilaçların antiinfektifler olduğu görülmüştür (26). Bir başka çalışmada ise pediatrik hastalarda en çok yan etkiye neden olan ilacın vankomisin olduğu saptanmıştır (66). Sıklıkla nefrotoksik ilaçlara maruz kalabilen özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde vankomisin kullanımı ile kreatinin artışının yanısıra nötropeni de çalışmamızda görülmüştür (136). Çalışmamızda aynı zamanda deksametazon ile ilişkili 13 hastada hiperglisemi saptanmıştır. Röhr ve ark. tarafından yan etki insidans çalışmasında da çalışmamıza benzer şekilde steroidlerin çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hiperglisemi riskini 45 kat artırdığı saptanmıştır (137). Ancak yan etkiye en fazla neden olan üç ilaç için de risk analizi gerçekleştirildiğinde bu yan etkilerin düşük veya orta riskli olduğu çalışmamızda belirlenmiştir. Çalışmamızda saptanan yan etkilerin %94,21'i ve ilaçların %87,75'i düşük ya da orta riskli olarak saptanmıştır. Le ve ark. tarafından binden fazla yan etkinin incelendiği çalışmada da benzer şekilde düşük riskli yan etki oranı %89 olarak bulunmuştur (66).

Yüksek riskli olarak saptanan yan etkilere bakıldığında enoksaparin ile iki hastada anlamlı trombositopeni ve bir hastada mikrovasküler kanama saptanmıştır. Preterm bebeklerde farmakokinetiği değişkenlik gösterdiği için terapötik seviyeleri de değişken olabilmektedir. YYBÜ’de enoksaparin kullanımının değerlendirildiği 8 yıllık retrospektif bir çalışmaya göre, 16 hastanın üçünde (%18,8) minör GİS kanaması saptanmıştır (138). Bizim çalışmamızda da benzer oranda enoksaparin uygulanan 12 hastanın ikisinde (%16,7) tedavinin ortalama 17. gününde mikrovasküler kanama görülmüştür. Bu tür riskli yan etkileri en aza indirmek için özellikle preterm veya renal disfonksiyonu olan bebeklerde tedavinin başlangıcında, haftada bir ve hasta stabil olduğunda 3-4 haftada bir izlenmesi önerilmektedir (139). Etkinliği ve güvenilirliği yenidoğanlarda yüksek olan deksmedetomidin ile birer hastada yüksek riskli hipotansiyon ve nöbet eşiğinde azalma saptanmıştır. Bir hastada vinblastin kullanımına bağlı yüksek riskli olarak kategorize edilen eritropeni ve lökopeni görülmüştür. Persistan atelektazi için dornaz alfa uygulanan bir hastada ise ilaç ile ilişkilendirilen respiratuvar obstrüksiyon gözlenmiştir. Bir hastada ise etopozid ile ilişkili şiddetli nötropeni görülmüştür. Yüksek riskli olarak belirlenen son yan etki ise hastaya haftada bir vitamin K uygulanmasına rağmen prednizolon maruziyeti sonucunda INR artışıdır. YYBÜ’de belirlenen bu riskli yan etkilerin nadiren görülen ilaçlarda da ortaya çıkması, rutinde kullanılmayan ilaçlarda monitorizasyonun önemini göstermektedir.

Yan etki görülen ile görülmeyen hasta sayıları arasında büyük fark olduğu için ML tahmin modeli yerine geliştirilen risk skoruna göre; endokrin sistem ilaçları (2 puan), kardiyovasküler sistem ilaçları (3 puan), dolaşım sistemi hastalıkları (1 puan), sinir sistemi ilaçları (1 puan) ve PN tedavisi (1 puan) yan etki oluşumu için birer risk faktörü olarak saptanmıştır. Dolaşım sistemi hastalıklarına sahip olan yenidoğanlarda kardiyovasküler ilaç tedavisi genel olarak başlandığı için bu hasta grubunda özellikle yan etkiler açısından dikkat edilmesi gerekmektedir. Sugioka ve ark. tarafından yan etki oluşumunda etkili olan risk faktörlerinin incelendiği çalışmada, dolaşım sistemi hastalıklarının (OR: 3,94; p=0,023) insidansı artıran bir faktör olduğu belirlenmiştir (65). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde dolaşım sistemi hastalıkları yan etki görülme riskini 3,87 kat artırmaktadır (p=0,023). Çalışmamızda yer alan risk faktörleri

ile elde edilen risk skoru randomize olarak seçilip test setinde yer alan ve 3'ün altında puan alan hastaların tamamında yan etki görülmemesi, risk skorunun yüksek performanslı olduğunu göstermektedir. Ancak bu risk skorunun etkili bir klinik araca dönüşmesi için CPOE sistemi, YYBÜ'ne özgü klinik eczacılık uygulamaları veya hasta başı barkod tarama işlemleri ile entegre kullanılması gerekmektedir. Bununla birlikte, uzun vadeli sonuçlar ve biyokimyasal parametreler riskin doğrulanmasını gerektirecektir. Nedensellik ve şiddetin bir arada risk matrisinde değerlendirildiği risk analizi ise skorun tamamlayıcı bir aracı olarak kliniklerde kullanılabilir. Çalışmamızda yan etkilerin olasılıkları irdelendiğinde %69,53'ünün olasılık ölçeğine göre muhtemel ya da kesin olduğu saptanmıştır. Şiddetleri irdelendiğinde ise %30,48'inin şiddetli ya da yaşamı tehdit eden yan etkiler olduğu görülmüştür. Üçyüzbeş yan etkinin benzer şekilde olasılık ve şiddet açısından değerlendirildiği bir çalışmada, çalışmamıza göre muhtemel ya da kesin olan yan etkiler daha az iken, şiddetli ya da yaşamı tehdit eden yan etkiler daha fazla saptanmıştır (sırasıyla; %50,12 ve %40,7) (105). Çalışmamızda olasılığın yüksek ancak şiddetin düşük olması saptanan yan etkilerin göreceli olarak düşük riskli olabileceğini göstermektedir.

İlacın geliştirilmesinden farmakovijilansa kadar yan etkilerin önlenmesinde ve saptanmasında kullanılmak üzere yapây zekanın kullanıldığı ve %74'ü son 5 yılda ortaya çıkan 76 farklı çalışma literatürde yer almaktadır. Bu literatür taramasında yer alan çalışmaların %18'inin, bizim çalışmamızda da sıklıkla görülen kardiyovasküler veya renal yan etkileri saptadığı görülmüştür (140). Mc Master ve ark. tarafından raporlanan yan etkilerin %44,5'ini otomatik olarak ICD-10 tanı koduna göre saptayan bir ML algoritması geliştirilmiştir (AUC: 0,803) (105). Bizim çalışmamızda elde edilen risk skoru ise yan etki görülmeyen hastaların tamamını doğru bir şekilde saptamıştır (AUC: 0,918). İlaç güvenliğinin sağlanması ve idamesi için oluşturduğumuz risk skorunun daha yüksek performans göstermesi klinikte kullanılabilirliği açısından önem arz etmektedir. Bir hastanede 9,5 milyon klinik notun veri madenciliği yöntemiyle işlenip yan etkilerin otomatik olarak saptandığı çalışmada, yüksek güvenilirlikli 240 ilaç-hastalık ilişkisi saptanmıştır. Bunların %36'sı literatürde yer alan en az bir kaynak tarafından desteklenmektedir (AUC: 0,940) (141). Literatürde benzer çalışmalar yer almasına rağmen yenidoğan hastalara

özgü yüksek performans gösteren risk skoru yer almamaktadır. Bu kapsamda elde edilen risk skorunun klinik pratikte kullanılmaya başlanması ile birlikte yan etki riski yüksek olan hastaların belirleneceği ve yan etkilerin gerçekleşmeden önleneceği tahmin edilmektedir. Bununla birlikte klinisyenlerde bu ilaç gruplarına karşı farkındalığın artacağı ve şüpheli ilaçlarda risk analizi yapılarak hasta odaklı bir yaklaşımla yarar-zarar ilişkisi gözetilip gerekli müdahalelerin (ilaç, doz, tedavi süresini değiştirme vs.) artacağı düşünülmektedir.

5.3. Model-3: İlaç Etkileşimi

Yenidoğanlar; organ immatüritesi, konjenital hastalıklar ve doğum ilişkili komplikasyonlardan dolayı çok sayıda ilaca maruz kalmaktadır. Bu duruma yüksek düzeyde ekstravasküler vücut hacmi, gelişmemiş böbrek ve karaciğer fonksiyonları, azalmış plazma protein konsantrasyonları ve nispeten geçirgen bir kan beyin bariyeri gibi fizyolojik özellikler dahil olunca ilacın farmakokinetiği değişmektedir ve ilaç etkileşimi riski artmaktadır (71). Bu çalışmada yer alan hastaların %30,4'ünde 328 farklı potansiyel ilaç etkileşimi saptanmıştır. Hastaların yarısından çoğunda yatış süreleri boyunca sadece bir potansiyel ilaç etkileşimi görülmüştür. Potansiyel ilaç etkileşimi saptanan bu hastaların %30,3'ünde ise klinik eczacı tarafından objektif bir ilaç etkileşimi olasılık ölçeği ile belirlenen klinik olarak anlamlı etkileşimler saptanmıştır. Genel tabloya bakıldığında, çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde potansiyel etkileşim, bu hastaların da 1/3'ünde klinik olarak anlamlı etkileşim belirlenmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Costa ve ark. tarafından 220 yenidoğan ile yapılan çalışmada ise hastaların %70'inde en az bir potansiyel ilaç etkileşimi belirlenmiştir (71). Yine YYBÜ'nde 160 potansiyel ilaç etkileşiminin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise bu kez hastaların sadece %13,2'sinde en az bir etkileşim saptanmıştır (142). Bir başka prospektif çalışmada da en az bir potansiyel etkileşim görülen hasta insidansı %66,2'dir (143). Potansiyel ilaç etkileşimi görülme sıklığı çalışmalar arası farklılıklar gösterse de bu etkileşimlerin önlenmesi, saptanması ve yönetimi ortaya çıkabilecek sorunların en aza indirilebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda saptanan 328 potansiyel etkileşimin olasılık ve şiddetleri ölçeklendirilip kategorize edildiğinde; %77,44'ünün İlaç Etkileşimi Olasılık Ölçeği'ne göre şüpheli, %79,88'inin ise UpToDate ilaç etkileşimi veritabanına göre C kategorisinde (potansiyel negatif etkilerden dolayı ilaç tedavisi izlenmeli, birlikte kullanımın yararları genellikle risklerinden daha ağır basar) yer aldığı görülmüştür. YYBÜ'de potansiyel ilaç etkileşimi prevelansının değerlendirildiği bir çalışmada ise etkileşimlerin %61,4'ü C kategorisinde yer almıştır (143). Pediatrik yoğun bakım ünitesinde etkileşimlerin klinik anlamlılığı ve olasılığının değerlendirildiği tek merkezli retrospektif bir çalışmada klinik anlamlı etkileşimlerin %54,5'inin 'muhtemel' olduğu belirlenmiştir (72). Bizim çalışmamızda ise daha düşük oranda (%31,57) klinik anlamlı etkileşim, olasılık ölçeğine göre 'muhtemel' olarak saptanmıştır. Buna göre etkileşimlerin büyük çoğunluğunun potansiyel olarak seyrettiği ve bu etkileşimlerde ilaç değişimi, doz değişimi ya da ilaç kesilmesi gibi herhangi bir müdahaleye gerek duyulmadan sadece izlemin yeterli olduğu anlaşılmaktadır. YYBÜ'de yapılan bir çalışmada potansiyel etkileşimlerin %29'u majör etkileşim olarak bulunmuşken, bizim çalışmamızda etkileşimlerin sadece %12,5'inin D kategorisinde (tedavi düzenlenmesi gerektiren) veya X kategorisinde (kontrendike kombinasyon) yer alması olumlu bir durum olarak değerlendirilmiştir (71). YYBÜ'de yapılan bir başka çalışmada ise potansiyel etkileşimlerin %37,5'i şiddetli ya da kontrendike olarak belirlenmiştir (142). Sadece bir ilaç etkileşiminin (D vitamini-Kalsitriol) şiddeti X kategorisinde belirlenmiştir. Ancak klinik izlemde bu potansiyel etkileşim sonunda gözlenebilen D vitamini toksikasyonuna rastlanmamıştır. Etkileşimler nedensellik açısından olasılık ölçeği ile irdelendiğinde sadece 3 potansiyel ilaç etkileşimi 'çok muhtemel' olarak belirlenmiştir. Bu etkileşimler; amiodaron-flekainid (3.gün), midazolam-fentanil (3.gün) ve siprofloksasin-fenitoin (5.gün) ilaçları arasında gerçekleşmiştir. Her üç etkileşim sonucunda sırasıyla klinik olarak anlamlı ve riskli; QTc uzaması, göğüs rijiditesi ve fenitoin kan düzeyinde azalma görülmüştür. Amiodaron-flekainid etkileşiminde flekainid kan düzeyinde de artış görülebilmektedir. Ancak hastane laboratuvarında ve dış merkezde bu hastanın flekainid kan düzeyi bakılmamıştır. Amiodarondan flekainide çapraz geçişte ortaya çıkan bu etkileşimin amiodaronun uzun yarılanma ömründen (26-107 gün) kaynaklandığı düşünülmektedir (144). Yenidoğanlarda riskli

bir yan etki olan göğüs rijiditesi görülen midazolam-fentanil etkileşimi literatürde de yer almaktadır (145). Hastamızda tedavi sonlandırıldıktan sonra hızla iyileşme gözlemlenmiştir. Bu yan etkinin yönetiminde intranasal midazolam ve fentanil uygulanmasının insidansı azaltabileceği belirtilmektedir (146). Ancak literatürde bu gibi endikasyon dışı uygulamalar ile ilgili kısıtlı veri yer almaktadır. Son olarak, siprofloksasin-fenitoin etkileşimi sonucunda fenitoinin aktif metabolite dönüşümünde azalma olması nedeniyle fenitoin kan düzeyinde azalma gerçekleşmiştir ve bu durum nöbet eşiğinde azalmaya neden olarak tedavinin seyrini etkilemiştir (147). Literatürde yenidoğanlara özgü vaka raporu yer almamasına rağmen mekanizma ve hastanın kan düzeyinden ötürü belirlenen bu yan etki sonucunda tedavi düzenlenmiştir. Her üç etkileşim de bu kombinasyonların kullanımında ilk 5 günde ortaya çıktığı için genel olarak tedavinin başlarında hastaların yakından takip edilmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.

Çalışmada ortaya çıkan etkileşimler ile birlikte etkileşim görülen ve görülmeyen hastaların dengeli dağılmasından dolayı ML algoritmaları ile bir hastada yatış süresi boyunca potansiyel etkileşim görülüp görülmeyeceğini tahmin eden yüksek performanslı model, başarılı bir şekilde dizayn edilmiştir. Bu modele göre tahminde kullanılan en önemli değişkenler sırasıyla; toplam antiinfektif sayısı, toplam ilaç sayısı, sinir sistemi, endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve antiinfektif ilaçların kullanımı şeklinde belirlenmiştir (AUC: 0,929). Çalışmamıza benzer şekilde polifarmasinin YYBÜ’de potansiyel etkileşim için bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışma literatürde mevcuttur (OR: 1.60; $p < 0,01$). Çalışmamızda da kullanılan İlaç Etkileşimi Olasılık Ölçeği’nin kardiyovasküler hastalıklarda kullanıldığı bir çalışmaya göre, olasılık puanlarının tahmin yeteneği iyi olarak derecelendirilmiştir (AUC: 0,800, $p < 0,001$) (148). Bizim çalışmamızda potansiyel ilaç etkileşimi varlığını ML algoritmaları ile tahmin eden model daha yüksek bir tahmin yeteneği göstermiştir (AUC: 0,929). DrugBank’ta yer alan 572 farklı ilaç kaynaklı 74 binden fazla etkileşimin derin öğrenme teknikleri ile bağlanma yeri, substrat ve enzim bilgileri kullanılarak tahmin modeline dönüştürüldüğü bir çalışmada, doğruluk 0,885 ve AUC 0,921 olarak bulunmuştur (149). Tamamiyle yenidoğanların klinik verilerine dayalı gerçek yaşam çalışmamızda ise hasta ve etkileşim sayısı çok daha az olmasına

rağmen doğruluk ve AUC değerleri daha yüksek saptanmıştır (doğruluk: 0,944, AUC: 0,929). Literatürde kliniğe yönelik hasta odaklı bir yaklaşımla klinik veriler kullanarak yatış anından taburculuğa kadar geçen süreçte potansiyel ilaç etkileşimi görülüp görülmeyeceğini tahmin eden ML tabanlı çalışmalar yer almamaktadır. Daha çok ilaç keşfi ve teorik bilgilere dayalı olan çalışmalar klinik gözlemleri tam anlamıyla yansıtmadığı için çalışmamızla elde edilen bu tahmin modelinin web aracı vasıtasıyla kliniklerde kullanımı ile birlikte ilaç etkileşimi görülme riski olan hastalarda monitorizasyon önlemlerinin sıklaştırılacağı ve hasta odaklı yaklaşım sonucunda klinisyenlerde teorik uyarılar sonucunda görülebilen uyarı yorgunluğunun azalacağı tahmin edilmektedir.

5.4. Model-4: İlaç Hatası

YYBÜ’de yatan hastalarda ilaç hatalarının görülme sıklığının diğer servislere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu duruma personel iş yükündeki farklılıklar ve farmakolojik müdahaleler gibi yoğun bakım ortamı ilişkili etmenler ile hızla değişen fizyolojik süreç (vücut ağırlığı, dağılım hacmi, böbrek fonksiyonu gibi) ve düzensiz ilaç metabolizması gibi hasta ilişkili etmenler neden olabilmektedir (26). Özellikle opiat, benzodiazepin ve antikoagülanlar gibi yüksek riskli ve dar terapötik aralıklı ilaçların bu servislerde kullanımı diğer etmenler arasında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önümüzdeki yıllar içerisinde ilaç hatalarını %50 azaltmanın amaçlandığı ve bu durumun mevcut küresel hasta güvenliği sorunu olarak deklare edildiği bilinmektedir (27). Bu kapsamda gerçekleştirdiğimiz çalışmada 14,45 ilaç istemi/hasta değerlendirilerek hastaların %62,4’ünde en az bir ilaç hatası saptanmıştır. Leopoldino ve ark. tarafından YYBÜ’nde ilaç kaynaklı sorunların insidansını değerlendiren çalışmada da çalışmamıza benzer bir oran bulunmuştur (%59,8) (150). Hata sayısının beklenenden yüksek çıkmasında hemşire kaynaklı ilaç uygulama hatası olarak kayıt altına alınan ve hastaların %52,6’sında görülen ilacın doğru zamanda uygulanmamasının etkili olduğu bulunmuştur. Hekimler tarafından reçetelenen ilaçların isteminde yazan uygulama saatleri ile hemşirelerin ilacı uygulama saatleri arasında değişkenlik olduğu çalışma süresi boyunca görülmüştür. Bu hatanın kayıt altına alınmasında ana etmen; ilaç hatası olarak saptayıp hastaya zarar

verdiği yönünde bir bilgi sunmak değildir. Hekim ve hemşireler arasındaki reçeteleme ve uygulama alışkanlıklarının uyumunu irdelemek ve hastanede yer alan CPOE sisteminin prosedürü hakkında bilgi sunmaktır. CPOE sisteminin hastaneye entegre edilmesine rağmen ilaçların istemde yazılan saatte hemşireler tarafından uygulanmamasının yanlış doz verme, doz atlama ya da dublikasyon riskini artırdığı literatürde yer almaktadır (151). Özellikle klinisyenler için iş yükünün en fazla olduğu servislerden biri olan YYBÜ’de bu durumun en aza indirilmesi için hastane otomasyon sistemine entegre edilebilecek hasta odaklı ML algoritmaların bu tür hataları ve riskleri azaltabileceği düşünülmektedir.

İlaç başlanması düşünülen her hastada her ilacın katettiği yolculuk 4 farklı aşamadan meydana gelmektedir: reçeteleme, hazırlama, uygulama ve monitorizasyon. Çalışmamızda oldukça geniş kapsamlı bir süre ve hasta popülasyonunda bu aşamalar; her gün, her istemde yer alan her ilaç için büyük bir titizlikle *Micromedex Neofax*, *UpToDate* gibi kanıta dayalı ilaç veritabanları ve kılavuzlar öncülündüğünde klinik eczacı tarafından sistematik bir biçimde değerlendirilerek bu veriler elde edilmiştir. Hastaların %42,2’sinde en az bir hekim kaynaklı ilaç hatası, en az bir gün süreyle devam etmiştir. Aynı zamanda %57’sinde ise en az bir hemşire kaynaklı ilaç hatası, en az bir gün süreyle devam etmiştir. Bu hataların hangi aşamalarda gerçekleştiği irdelendiğinde en sık istemde yer alan infüzyon süresi (%25,24) ve hemşirelerin ilacı uygulama süresinde (%52,66) görülmüştür. İnfüzyon süresinin özellikle bazı antibiyotikler için yanlış belirlendiği uygulama süresinin ise yine antibiyotiklerin istemde yer alan uygulama saatlerine uyulmamasından kaynaklandığı saptanmıştır. Hataların ne kadar süre devam ettiği de çalışmada ele alınmıştır. Bununla ilgili de en sık rastlanan hekim kaynaklı ilaç hatasının reçeteleme aşamasında ilacın dozu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (%8,52). Bu duruma neden olan en önemli faktörlerin; yenidoğan bebeklerin her gün değişen kilosuna göre doz hesaplamasının getirdiği zorluklar ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yanlış doz hesaplanması olduğu klinikte görülmüştür. Ancak hiçbir hastada toksisite veya yan etkiye neden olabilecek doz hatası saptanmamıştır. Bin beş yüzden fazla ilaç hatasının değerlendirildiği bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde en sık gözlenen ilaç hatasının dozlama (%32) ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (152).

Risk teşkil eden veya etmeyen ilaç hatalarının görülmesinde birçok dinamik faktör etkilidir. Literatürde risk faktörleri ile ilgili yapılan çalışmalarda; 32 haftanın altında gestasyonel yaşa sahip olmak, reçetelenen ilaç sayısı (>3 ilaç), antiinfektif ve intravenöz ilaçların reçetelenmesi, APGAR skoru (<7), yatış süresi (>7 gün), nörolojik, renal ve kardiyovasküler hastalıklar, klinisyenlerin iş yükü ve ilaç eğitimi gibi çok sayıda etmen bulunmuştur (21, 28, 59, 153, 154). Bizim çalışmamızda da görüldüğü üzere bu demografik verilerin neredeyse tamamı ele alınarak ilaç hatalarının görülmesinde etkili faktörler ile bir hata tahmin modeli dizayn edilmiştir. Bu modele alınan çok sayıda bağımsız değişken ile en yüksek performansı gösterip yatış boyunca ilaç hatası görülüp görülmeyeceğini tahmin eden algoritmaya göre en önemli değişkenler olarak toplam ilaç sayısı, antiinfektif ilaçlar, sinir sistemi ilaçları, APGAR skoru, haftalık hemşire ve hekim çalışma saati, hemşirelerin aylık nöbet sayısı, postnatal yaş, sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları ile solunum sistemi ilaçları belirlenmiştir. Önlenabilir ilaç hatalarının azaltılmasında barkodlu ilaç uygulama sistemlerinin etkisini irdeleyen bir çalışmaya göre, çalışmamıza benzer şekilde iş yükü göstergesi olan günlük hasta başına hemşirelik uygulamaları süresinin ilaç hataları oluşmasında etkili bir faktör olduğu doğrulanmıştır (102). Yirmi beş binden fazla ilaç reçeteleme hatasının irdelendiği bir çalışmaya göre, personel kaynaklı hata oranı %68,7 bulunmuştur. Bu hataların oluşmasında etkili faktörler ise iş yükü, yetersiz kılavuz ve sistem ve protokollerin dizaynı olarak saptanmıştır (155).

Çalışmamızda ilaç hatasını tahmin etmek için oluşturulan ML algoritmalarının performansları incelendiğinde, literatürde ilaç hatalarını tahmin eden çalışmalara göre yüksek olduğu saptanmıştır. Li ve ark. tarafından dizayn edilen YYBÜ'de ilaç uygulama hatalarının otomatik olarak denetlendiği modelin duyarlılığı 0,821 ve PPV'si 0,702 bulunmuştur (156). Bizim modelimiz daha az sayıda hastaya sahip olmasına rağmen daha yüksek bir performans ile çalışarak hata olup olmayacağını tahmin etmektedir (duyarlılık: 0,918, PPV: 0,944). Corny ve ark. tarafından 10 binden fazla hastada 25 bağımsız değişken kullanılarak yüksek riskli potansiyel reçeteleme hatalarının belirlendiği ML tabanlı klinik karar destek sisteminin duyarlılığı, PPV'si ve F1 skoru 0,740, AUC değeri ise 0,810 olarak saptanmıştır (157). YYBÜ'ne spesifik olarak gerçekleştirdiğimiz bizim çalışmamızda ise model performansını gösteren bu

değerler daha yüksek saptanmıştır (duyarlılık: 0,918, PPV: 0,944, F1 skoru: 0,931, AUC: 0,920). Elde ettiğimiz modelin daha yüksek performans göstermesinde spesifik hasta grubu ile yapılan prospektif gerçek yaşam çalışması olmasının etkisi olduğu tahmin edilmektedir. Klinik eczacılık uygulamaları ile objektif, sistematik ve ayrıntılı ilaç ve hasta incelemeleri ile elde edilen ilaç hatalarının modelleştirilmesi ile klinik eczacılık hizmetinin olmadığı servislerde de uygulanabilirliği olmasına önem gösterilmiştir.

Bilindiği üzere CPOE sistemlerine entegre edilen otomatik uyarı sistemleri, hasta odaklı bir yaklaşım göstermeden sadece reçetelenen ilaç ile ilgili teorik bilgi ve uyarı sunmaktadır. Bu durumda ortaya çıkan uyarıların hekimlerde uyarı yorgunluğuna neden olduğu ve %90-96'sının hekimler tarafından gözardı edildiği bilinmektedir. Altı binden fazla reçete uyarısına hekimlerin vereceği yanıtı tahmin eden bir çalışma da yüksek bir performans ile bu durumu gözler önüne sermektedir (doğruluk: 0,850, AUC: 0,940) (158). Bizim çalışmamızda da işyükü oldukça yüksek olan hekimlerde zaman kaybı ve uyarı yorgunluğuna neden olmamak adına geliştirdiğimiz modelin hastane otomasyon sistemine entegre edilmesi ilk etapta düşünülmemiştir. Hasta odaklı bir yaklaşımla klinik pratikte kullanımı artmasıyla ve hekimlerin modeli kullanmaya alışmasıyla gelecekte birçok YYBÜ'ye modelin geliştirilerek entegre edilmesi planlanmaktadır. Hasta güvenliğinin sağlanmasında ilaç istem iptalinin en aza indirilmesi de önem arz etmektedir. King ve ark. tarafından iptal edilen hatalı ilaç istemlerini tahmin eden bir model geliştirilmiştir. Bu modele hastanın demografik bilgileri, klinisyenin mesleği ve kıdemi (doktor, eczacı, hemşire, asistan gibi), ilaç istem türü (yatan-ayaktan) ve içeriği dahil edilmiştir. Ancak elde edilen model için PPV'nin düşük saptanması (%20), iptal edilen istemleri yakalamak için gereksiz bir uyarı yükü yaratabilmektedir (159). Bu nedenle modelin klinik verilerle desteklenerek iyileştirilmesi gerekmektedir. Gerçek veriler içeren bizim çalışmamızda iptal edilen istemlere yönelik bir model geliştirilmemiştir. Ancak hastalarda görülen hızlı klinik değişimlerden ötürü gerçekleşen istem iptallerinin, hemşirelerin ilaç uygulamasında doz atlamasına, ekstra doz vermesine veya doğru zamanda ilacı uygulamamasına neden olduğu düşünülmektedir.

Hogue ve ark. tarafından %3'ü (n=410) YYBÜ'den elde edilen toplam 12471 ilaç isteminin klinik eczacılar tarafından incelenerek doz, uygulama sıklığı, uygulama yolu, dozaj formu gibi parametreler açısından uygun-uygunsuz şeklinde kategorize edildiği çalışmada elde edilen modelin F1 skoru 0,30 bulunmuştur (YYBÜ için F1 skoru: 0,13) (160). Kök neden analizi ile hasta güvenliğini ihlal eden sistem açıklarını saptayan bir başka çalışmada ise en yüksek performans, ilaç hatalarının saptanmasında ortaya çıkmıştır (F1 skoru: 0,960) (161). YYBÜ'ye spesifik olarak toplam 5954 ilaç isteminin klinik eczacı tarafından benzer şekilde incelendiği bizim çalışmamızda da ilaç hatası saptanan-saptanmayan şeklinde kategorize edilen hastalarla elde edilen modelin tahmin performansı oldukça yüksek bulunmuştur (F1 skoru: 0,931). Bu model başarısının sağlanmasında; prospektif gerçek yaşam çalışma dizaynının, spesifik bir serviste çalışma yapılmasının, doğru klinik ve demografik parametrelerin çalışma başında seçilmesinin etkili olduğu tahmin edilmektedir. Bir serviste yeni geliştirilen ve ilaç hatalarını belirleyen klinik karar destek sistemlerinin doğruluğu, geçerliliği ve klinikte kullanılabilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, uyarıların %48'i hekimler tarafından dikkate alınıp ortanca 1 saat içerisinde tedavi değiştirilmiştir. Bunların %39'u tedavi başlamadan, %61'i ise vital veya laboratuvar bulgularındaki değişikliklere göre düzenlenmiştir. Hekimlerin reçeteleme davranışında değişikliğe neden olan en yaygın uyarılar ise sırasıyla; yüksek-düşük dozlama, beta blokörlere bağlı bradikardi, statinlere bağlı yüksek karaciğer fonksiyon testi sonuçları ve vazodilatörlere bağlı hipotansiyon ile ilgili olmuştur (103). Bir başka çalışmada ise model ile belirlenen potansiyel ilaç hatalarının klinik anlamlılığı %75 olarak belirlenmiştir (162). Bizim çalışmamızda da henüz modelin hekim ve hemşireler üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Ancak ilaç hatalarının gözlemlenen toplam hasta günü içerisindeki dağılımını incelediğimizde %8,52'sinin doz ilişkili, %1,05'inin ise vital veya laboratuvar bulguları ile ilişkili olduğu görülmüştür. Çalışmamızda saptanan yan etkilerin de bu çalışma ile benzer olması, modelimizin klinik geçerliliğini göstermektedir. Çalışmamızda elde edilen modelin klinikte öngörüsünü ve performansını araştırmak için prediktif geçerlilik çalışmalarının web aracı kullanılarak gelecekte yapılması ve uyarıların klinik anlamlılığının değerlendirilmesi planlanmaktadır.

İlaç hatalarının ortaya çıkmasında bir diğer en önemli faktör ise iş yükü, klinisyenlerin tecrübesi ve çalışma saatidir. Leviatan ve ark. tarafından yoğun bakımlar haricindeki bütün servislerde gerçekleştirilen bir çalışmada, en az 100 sistemik ilaç yazan 1066 hekimin çalışma vardiyaları (sabah-akşam-gece) ve günlük vardiya sayısı, iş yükü (vardiya boyunca reçetelenen ilaç sayısı), iş ve hata görülen ilacı reçeteleme deneyimi (meslekte geçirdiği yıl) ile potansiyel ilaç hataları arasındaki ilişkiyi saptayan bir model geliştirilmiştir. Bu modele göre art arda 2 veya 3 vardiya çalışan hekimler ile reçeteleme deneyimi az olan hekimlerde daha yüksek oranda ilaç hatası görülmüştür ($p<0,01$) (52). Bizim çalışmamızda da ilaç hatalarının olup olmayacağını tahmin eden yüksek performanslı modelde, hekimlerin haftalık çalışma saatinin en önemli 6. bağımsız değişken olduğu saptanmıştır (AUC: 0,920). Benzer çalışmalar literatürde hemşireler için de gerçekleştirilmiştir. Cooley ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, YYBÜ hastalarında tedavi ve bakım karmaşıklığının göstergesi olan Infant Acuity Seviyesi arttıkça hemşirelerin ilaç uygulamasında dikkat etmesi gereken 6 doğrunun (doğru hasta, doğru ilaç, doğru endikasyon, doğru doz, doğru zaman, doğru uygulama yolu) tamamını kontrol etmeme riski 1,05 kat (%95 GA 1,02-1,07) artmaktadır ($p<0,004$) (56). Bizim çalışmamızda ilaç hatasını tahmin etmede Infant Acuity Seviyesi anlamlı bir parametre olarak bulunmamıştır. Ancak hemşirelerin haftalık çalışma saati ve aylık nöbet (gece ve haftasonu vardiyası) sayısı ilaç hatasının oluşup oluşmayacağını tahmin etmede önemli parametreler olarak bulunmuştur. Bu kapsamda ardışık vardiyaları kısıtlamak, iş yükünü azaltmak, eğitim ve denetimi artırmak ve ML tabanlı klinik karar destek sistemlerini uygulamak, reçete hatalarının azaltılmasına yardımcı olabilir. Özellikle aylık nöbet sayısı, haftalık çalışma saati ve iş yükü yüksek olan klinisyenlerde hasta odaklı bir yaklaşımla ilerleyip gereksiz uyarı yorgunluğuna neden olmayacak modelimizin klinik pratikte kullanılmaya başlanmasıyla hekim ve hemşire kaynaklı ilaç hatalarının en aza indirileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda hasta için gereken ancak lojistik nedenlerden dolayı hastane eczanesinden tedarik edilemeyen bazı ilaçların da olduğu ve bu nedenle optimal tedavinin doğru ilaç uygulamasında sağlanamadığı belirlenmiştir. Bu durumla ilgili Hasan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kliniklerde yer alan ilaç listelerine göre eksik olan ilaçları otomatik olarak %50 oranında bir başarı ile belirleyen ML algoritması geliştirilmiştir. Ancak, tek bir

doğrunun olmadığı, bu nedenle bağlam (hastanın klinik durumu ve ilaç rejimi gibi) ve sonucun (eksikliğin sonuçlar üzerindeki etkisi) hasta odaklı bir yaklaşımla dikkate alınması gerektiği bilinmektedir (163).

İlaç hatalarını tahmin etmek için geliştirdiğimiz modelin bir diğer amacı ise multidisipliner ekip içerisinde klinik eczacı önerisinin gerekip gerekmediğini saptamaktır. Elektronik sağlık kayıtlarının yaygın olarak kullanılması, hastane ortamında ilaç istem sürecine yeni hata kaynakları ve verimsizlikler getirmiştir. Bu kapsamda Balestra ve ark. tarafından 1600 yataklı bir hastanede 2 haftalık süreçte yapılan bütün ilaç istemlerinin %5,61'inde klinik eczacı müdahalesi gerektiren ilaç hatası saptanmıştır. Saptanan bu ilaç hatalarının görülüp görülmeyeceğini tahmin eden bir model geliştirilmiştir (AUC: 0,910) (104). Bizim çalışmamızda da YYBÜ hastalarına spesifik olarak geliştirilen ilaç hatası tahmin modeli benzer performans sergilemiştir (AUC: 0,920). Modelimiz ile klinik eczacılık hizmeti gerektiren hastaların belirlenerek ilaç uygulamalarının optimize edilebileceği tahmin edilmektedir. Bilindiği üzere her hastanede ve her serviste klinik eczacılık uygulamaları bulunmamaktadır. Bu alanda artan işyükü ve azalan kalifiye eleman sayısını kompanse edebilmek için klinik pratikte kullanılabilecek bu tahmin modeli ile var olan klinik eczacılık hizmetlerine küresel boyutta daha hızlı ulaşabileceği düşünülmektedir. Özellikle her geçen gün artan kompleks ilaç tedavileri ve teknoloji ile birlikte teletıp-teleeczacılık gibi uzaktan ilaç danışmanlık hizmetlerinin uygulanmaya başlanması, bilgiye ve danışmanlığa erişim hızını günümüzde hızlandırmaktadır. Bu nedenle internet erişiminin olduğu her alanda elde edilen ilaç hatası tahmin modelinin klinisyenler tarafından kullanılıp klinik eczacılık hizmetlerine asgari düzeyde hızlı erişim sağlanarak hastaların minimal düzeyde ilaç hatalarına maruz kalması hedeflenmektedir.

Bu tez çalışması birtakım kısıtlılıklar içermektedir. Her ne kadar çalışmada istenilen hasta sayısına ulaşılmış olsa da gerçek yaşam verilerini klinik eczacı saptamaları ile elde etmek amacıyla retrospektif çalışma yerine prospektif çalışma olarak tasarlanması, hasta sayısını sınırlamıştır. Tek merkezden ve tek ülkeden elde edilen veriler, verilerin heterojenliğini ve etnisite (genetik) farklılıklarının yorumlanmasını engellemektedir. Bununla birlikte yapay zekânın kendi iradesi ile

karar vermesini sağlamak amacıyla klinik eczacı tarafından saptanan sorunlara dzenli olarak mudadahale gerçekleştirilmemiştir. Ayrıca model performansını dűřürdüėü için diğer parametreler (risk kategorisi, risk skoru, etkileşim t2r2, yan etki t2r2 gibi) ıktı değişkenleri olarak dahil edilmeyip sadece bir sorunun gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini tahmin eden modeller oluşturulmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İlaç kaynaklı sorunlar, yenidoğan YYBÜ'nde küresel boyutta görülen, mortalite ve morbiditeye dahi neden olabilen en yaygın sorunlar arasında yer almaktadır. Tüm dünyada ilaç kaynaklı sorunların insidansında son yıllarda artış olduğu, komplike ve uzun süreli tedavi gören hastalarda %60'a varan oranlarda en az bir ilaç kaynaklı sorunun saptandığı bilinmektedir. Bu nedenle oldukça hassas bir popülasyon olan yenidoğanlarda ilaç kaynaklı sorunların belirlenmesi ve yönetimi, hastaların mortalite ve morbidite riskini en aza indirip yatış süresinin kısalmasında ve komplikasyonların azalmasında önem arz etmektedir. YYBÜ'nde bireyselleştirilmiş ve optimize edilmiş ilaç tedavisi; reçetelenmesinden monitorizasyonuna kadar geçen süreçte uygun ilacın, uygun dozda, uygun hazırlanmasından sonra uygulanmasında ve uygun sürede kullanılırken yan etki ve etkileşim takibinin yapılması esnasında tedavinin sekteye uğramaması için gerekli önlemlerin ve aksiyonların sağlanmasıdır. Özellikle intravenöz ilaçlar, antimikrobiyaller, kortikosteroidler, diüretikler, antihipertansifler, antikonvülsanlar, sedatifler gibi yan etki, ilaç etkileşimi ve ilaç hatası riski ve insidansı yüksek ilaçlar için her ne kadar gerekli önlemler alınsa da klinik pratikte ilaç kaynaklı sorunların ortaya çıkma riski yenidoğanlarda kaçınılmaz olmaktadır.

İlaç kaynaklı sorunların belirlenmesi ve yönetiminde erken davranmanın yanısıra uygun ilacı en doğru dozda uygulamak da önem arz etmektedir. YYBÜ hastalarında meydana gelen patofizyolojik değişimler, organ disfonksiyonları, immatürite, dağılım hacminde hızlı değişim, peritoneal ve ekstrakorporeal uygulamalar ilacın farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkileyebilmektedir. Bu etkilenmeleri ve değişimleri yakın gözlem ile takip edip ilaç ile ilişkisini ortaya çıkarmak klinisyenler için kimi zaman büyük bir ikilemi ortaya çıkarmaktadır. Buna ek olarak özellikle metabolik ve sendromik hastalığa sahip bebeklerde farmakogenetik farklılıkların da klinik senaryoya eşlik etmesi ilaç kaynaklı sorunların analizini zorlaştırmaktadır.

YYBÜ’nde takip edilen prematüre ve cerrahi hastaların, anlık klinik değişimlerinin ilaç kaynaklı sorunlar üzerindeki etkisi, tedavide kullanılan ilaç sayısının ve hastaların değişen fizyolojisi, bu hasta grubunda bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımına ek olarak bireyselleştirilmiş ilaç kaynaklı sorun tahmini ve yönetimini gerektirmektedir. YYBÜ’nde yer alan hekim ve hemşireler, hastaları her yönüyle değerlendirip tedavileri takip ederek gerekli önlem ve müdahaleleri üstün bir gayretle yerine getirmektedir. Ancak sağlık personellerinin yüksek çalışma temposunda süreklilik arz eden iş yükü ile, hastaların değişken fizyolojileri ile ilaçların farmakolojik, toksikolojik ve teknolojik özelliklerini göz önünde bulundurarak ilaç kaynaklı sorunları saptaması, önlemesi ve yönetimi, ayrıntılı bir biçimde analiz ederek değerlendirmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Bu gibi durumlarda, ilaç kaynaklı sorunların belirlenmesine ve yönetimine, ilaçların farmakokinetiği, farmakodinamiği, farmakogenetiği, toksikolojisi, formülasyonu vs. hakkında yoğun bir eğitim alarak yeterli bilgi ve deneyime sahip klinik eczacılar, ilaçların etkin ve güvenilir kullanımı açısından katkı sağlamaktadır.

Bu tez çalışmasında, YYBÜ’ne kabul edilen ve yatış süresi boyunca en az bir sistemik ilaç ya da PN tedavisi başlanan hastalarda ortaya çıkan ve klinik eczacı tarafından saptanan ilaç kaynaklı sorunların yapay zekâ ile işlenerek karmaşık algoritmalar oluşturulup tahmin edilmesi sonucunda; yan etkilerin ve potansiyel ilaç etkileşimlerinin, hekim ve hemşire kaynaklı ilaç hatalarının hasta odaklı bir yaklaşımla ve üstün bir performansla gerçekleşmeden tahmini sağlanmıştır. Elde edilen bu tahmin modelleri web aracına dönüştürülerek klinisyenlerin kullanımına kayıt gerektirmeden, ücretsiz ve online bir şekilde açılmıştır. Bununla birlikte elde edilen bu web aracının klinisyenler tarafından sıklıkla kullanılmaya başlanmasıyla gerçek yaşama entegrasyonu ve prediktif geçerlilik çalışmaları ile birlikte gelecekte hastanelerin CPOE sistemlerine entegre edilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Böylelikle reçeteleme, hazırlama, uygulama ve monitorizasyon aşamalarında klinisyenlerde uyarı yorgunluğuna neden olmadan riskli hastaların belirlenip o hastalara özel önlemlerin alınması, ilaç kaynaklı sorunları en aza indirebilecektir. Çalışmada aynı zamanda yan etki ve potansiyel ilaç etkileşimlerinin olasılık ve şiddet değerlendirmeleri yapılarak risk analizi ile klinik anlamlılıkları kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Özellikle

klirikte az kullanılan ve yüksek riskli ilaçların hastalara zarar verebileceği ve her ilacın her hastada aynı riski yansıtmadığı görülmüştür. Bu ilaçlara maruziyet süresi, eşzamanlı kullanılan ilaçlar, komorbidite, hastanın klinik durumu gibi diğer parametreler göz önüne alınarak hasta odaklı bir yaklaşımın her ilaç için ayrı ayrı irdelenmesi gerektiği ortaya çıkmıştır.

Çalışmanın sonuçlarına göre klinikte her geçen gün artan iş yükü, kompleks hasta oranı, piyasada yer alan ilaç sayısı vs. bağlı olarak ortaya çıkan ilaç kaynaklı sorunların saptanmasında altın standart olan klinik eczacılık uygulamalarının gerçekleştirilemediği YYBÜ'lerinde kullanılabilir ve gerçek yaşam verileri içeren bu tahmin modelleri, sağlıkta yapay zekâ teknolojilerinin ne denli önem arz ettiğini göstermektedir. Gelecekte klinik eczacılar tarafından dizayn edilen benzer algoritmalar, klinik eczacılık uygulamalarında standardizasyonu sağlayarak bu uygulamaların kalitesini artıracaktır. Tam gün hizmet veremeyen klinik eczacıların yerini alarak kopyot görevi üstlenecek bu algoritmaların hem hastalara hem de klinsyenlere 7/24 büyük katkı sağlayacağı tahmin edilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Howson C, Kinney M, Lawn J. The global action report on preterm birth, born too soon. Geneva: March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn and Child Health, Save the Children. World Health Organisation. 2012.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
3. Murphy SL, Kochanek KD, Xu J. Deaths: final data for 2011. National vital statistics reports: from the centers for disease control and prevention, national center for health statistics, National Vital Statistics System, 63(3), 1-120.
4. Korkmaz A, Akçören Z, Alanay Y, Özyüncü Ö, Yiğit Ş, Deren Ö, et al. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi 2001-2006 dönemi perinatal mortalite analizi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2010;53(3):175-88.
5. World Health Organization. World Health Statistics. Monitoring health for the sustainable development goals [İnternet]. 2020 [Erişim Tarihi Kasım 2021]. Erişim Adresi: <http://www.who.int>.
6. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE, Born Too Soon Preterm Birth Action G. Born too soon: preterm birth matters. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1:S1.
7. Eiland LS, Benner K, Gumpfer KF, Heigham MK, Meyers R, Pham K, et al. ASHP-PPAG Guidelines for Providing Pediatric Pharmacy Services in Hospitals and Health Systems. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75(15):1151-65.
8. Özdil M, Perk Y. Prematüre, Gebelik Yaşına Göre Küçük ve İleri Derecede Düşük Doğum Ağırlıklı Bebekler. Yiğit Ş, Yurdakök M, editörler. *Yurdakök Pediatri, Kısım 6: Yenidoğan Hastalıkları*. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri: 2018.
9. Darrow MCJ, Li H, Prince A, McClary J, Walsh MC. Improving extrauterine growth: evaluation of an optimized, standardized neonatal parenteral nutrition protocol. *J Perinatol*. 2019;39(3):504-12.
10. Köse S. Erken Membran Ruptürü. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği*. Erişim tarihi: 12.11.2021. Erişim linki: <https://www.tmfpt.org/files/acog-diyor-ki/emr-yonetimi-06062016.pdf>.
11. Walker, Roger. *Clinical Pharmacy and Therapeutics E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2011.
12. Flint RB, van Beek F, Andriessen P, Zimmermann LJ, Liem KD, Reiss IKM, et al. Large differences in neonatal drug use between NICUs are common practice: time for consensus? *Brit J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1313-23.

13. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: Data from a large national data set. *Pediatrics*. 2006;117(6):1979-87.
14. Sevil İ, Kostak MA. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ilaç uygulamaları ile ilgili hatalar ve çözüm önerileri. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*. 2011;15(2):72-6.
15. Aslan, Ö. Cerrahi yoğun bakım ünitesinde parenteral ilaç uygulamaları hataları, *Gülhane Tıp Dergisi*. 2015;47:175-178.
16. Makary MA, Daniel M. Medical error-the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016;353:i2139.
17. Aydın G, Gökçe Ö, Erbeyin H, Arslan S, İlbay E, Aycan İ, ve ark. İlaç uygulama hataları: bir hastanede HTEA tekniği kullanılarak yürütülen sistem iyileştirme çalışması. *Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi*. 2013; 5(1):17-41.
18. National Academies Press. *To Err Is Human*. Washington, DC: National Academies Press; 2000.
19. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. 2001;285(16):2114-20.
20. Çavuşoğlu H. Çocuklarda ilaç uygulama hataları. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*. 2015;7(2):121-127.
21. Leopoldino RD, Santos MT, Costa TX, Martins RR, Oliveira AG. Risk assessment of patient factors and medications for drug-related problems from a prospective longitudinal study of newborns admitted to a neonatal intensive care unit in Brazil. *BMJ Open*. 2019;9(7):e024377.
22. Kunac DL, Kennedy J, Austin N, Reith D. Incidence, preventability, and impact of Adverse Drug Events (ADEs) and potential ADEs in hospitalized children in New Zealand: a prospective observational cohort study. *Paediatr Drugs*. 2009;11(2):153-60.
23. Rashed AN, Neubert A, Tomlin S, Jackman J, Alhamdan H, AlShaikh A, et al. Epidemiology and potential associated risk factors of drug-related problems in hospitalised children in the United Kingdom and Saudi Arabia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(12):1657-66.
24. Sakuma M, Ida H, Nakamura T, Ohta Y, Yamamoto K, Seki S, et al. Adverse drug events and medication errors in Japanese paediatric inpatients: a retrospective cohort study. *BMJ Qual Saf*. 2014;23(10):830-7.
25. Tasaka Y, Yasunaga D, Tanaka M, Tanaka A, Asakawa T, Horio I, et al. Economic and safety benefits of pharmaceutical interventions by community and hospital pharmacists in Japan. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):321-9.
26. Alghamdi AA, Keers RN, Sutherland A, Ashcroft DM. Prevalence and nature of medication errors and preventable adverse drug events in paediatric and neonatal intensive care settings: a systematic review. *Drug Safety*. 2019;42(12):1423-36.

27. World Health Organization. WHO global patient safety challenge: medication without harm. In: Patient safety. World Health Organization; 2017. <https://www.who.int/initiatives/medication-without-harm>. Accessed 15 November 2021.
28. Palmero D, Di Paolo ER, Stadelmann C, Pannatier A, Sadeghipour F, Tolsa JF. Incident reports versus direct observation to identify medication errors and risk factors in hospitalised newborns. *Eur J Pediatr*. 2019;178(2):259-66.
29. Hermanspann T, van der Linden E, Schoberer M, Fitzner C, Orlikowsky T, Marx G, et al. Evaluation to improve the quality of medication preparation and administration in pediatric and adult intensive care units. *Drug Healthc Patient Saf*. 2019;11:11-8.
30. Brado L, Tippmann S, Schreiner D, Scherer J, Plaschka D, Mildenerger E, et al. Patterns of safety incidents in a neonatal intensive care unit. *Front Pediatr*. 2021;9:664524.
31. Eslami K, Aletayeb F, Aletayeb SMH, Kouti L, Hardani AK. Identifying medication errors in neonatal intensive care units: a two-center study. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):365.
32. Stafford RS. Regulating off-label drug use — rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008; 358:1427-1429.
33. Kimland E, Bergamn U, Lindemalm S, Böttiger Y. Drug related problems and offlabel drug treatment in children as seen at a drug information centre. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 527-532.
34. Coppini R, Simons SHP, Mugelli A, Allegaert K. Clinical research in neonates and infants: Challenges and perspectives. *Pharmacol Res*. 2016;108:80-7.
35. Sridharan K, Al Jufairi M, Al Ansari E. Off-label drug use and the risk of medication errors in critically ill neonates: A conceptual pilot study. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*. 2021(Preprint):1-15.
36. Joint Commision International (2019). JCI Accreditation Standards for Hospitals, 7th Edition Draft Standards for Field Review Proposed New Standards and Requirements.
37. Krzyzaniak N, Bajorek B. Medication safety in neonatal care: a review of medication errors among neonates. *Ther Adv Drug Saf*. 2016;7(3):102-19.
38. Chedoe I, Molendijk HA, Dittrich ST, Jansman FG, Harting JW, Brouwers JR, et al. Incidence and nature of medication errors in neonatal intensive care with strategies to improve safety: a review of the current literature. *Drug Saf*. 2007;30(6):503-13.
39. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*. 2001;138(1):92-100.
40. Yalaz M, Arslan MT, Çoşar H, Akisu M, Kültürsay N. Neonatal mortalite riskinin belirlenmesinde farklı skorlama sistemlerinin karşılaştırılması: çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde CRIB ve SNAP-PE-II. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2006;49:1-7.

41. Harsha SS, Archana BR. SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II) in predicting mortality and morbidity in NICU. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(10):SC10-2.
42. Akısü M ve Yalaz M. Neonatal mortalite skorlama sistemleri. *Türk Neonatoloji Derneği.* 2005;11:8-19.
43. Gray JE, Richardson DK, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldman DA. Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity-of-illness index. *Pediatrics.* 1992;90(4):561-7.
44. Wu PL, Lee WT, Lee PL, Chen HL. Predictive power of serial neonatal therapeutic intervention scoring system scores for short-term mortality in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(2):108-13.
45. Johnson MJ, Pearson F, Emm A, Moyses HE, Leaf AA. Developing a new screening tool for nutritional risk in neonatal intensive care. *Acta Paediatr.* 2015;104(2):e90-3.
46. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr.* 2017;171(4):365-71.
47. Rajbhandari S, La Gamma EF. Early-Onset Sepsis Calculator-Risk of Delaying Treatment. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):1015.
48. Gong CL, Dasgupta-Tsinikas S, Zangwill KM, Bolaris M, Hay JW. Early onset sepsis calculator-based management of newborns exposed to maternal intrapartum fever: a cost benefit analysis. *J Perinatol.* 2019;39(4):571-80.
49. Rothenberger DA. Physician Burnout and Well-Being: A systematic review and framework for action. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(6):567-76.
50. Menon NK, Shanafelt TD, Sinsky CA, Linzer M, Carlasare L, Brady KJS, et al. Association of physician burnout with suicidal ideation and medical errors. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2028780.
51. Culbreth RE, Spratling R, Scates L, Frederick L, Kenney J, Gardenhire DS. Associations between safety perceptions and medical error reporting among neonatal intensive care unit staff. *J Clin Nurs.* 2021;30(21-22):3230-7.
52. Leviatan I, Oberman B, Zimlichman E, Stein GY. Associations of physicians' prescribing experience, work hours, and workload with prescription errors. *J Am Med Inform Assoc.* 2021;28(6):1074-80.
53. van den Bemt PM, Fijn R, van der Voort PH, Gossen AA, Egberts TC, Brouwers JR. Frequency and determinants of drug administration errors in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2002;30(4):846-50.
54. Colligan L, Potts HW, Finn CT, Sinkin RA. Cognitive workload changes for nurses transitioning from a legacy system with paper documentation to a commercial electronic health record. *Int J Med Inform.* 2015;84(7):469-76.
55. Hart, Sandra G., and Lowell E. Staveland. Development of NASA-TLX (Task Load Index): Results of empirical and theoretical research. *Advances in Psychology.* 1988;52:139-183.

56. Tubbs-Cooley HL, Mara CA, Carle AC, Mark BA, Pickler RH. Association of nurse workload with missed nursing care in the neonatal intensive care unit. *JAMA Pediatr.* 2019;173(1):44-51.
57. Rogowski JA, Staiger DO, Patrick TE, Horbar JD, Kenny MJ, Lake ET. Nurse staffing in neonatal intensive care units in the United States. *Res Nurs Health.* 2015;38(5):333-41.
58. Stavroudis TA, Shore AD, Morlock L, Hicks RW, Bundy D, Miller MR. NICU medication errors: identifying a risk profile for medication errors in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2010;30(7):459-68.
59. Rashed AN, Wilton L, Lo CC, Kwong BY, Leung S, Wong IC. Epidemiology and potential risk factors of drug-related problems in Hong Kong paediatric wards. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(5):873-9.
60. De Basagoiti A, Fernandez A, Mendiola S, De Miguel M, Guerra E, Loureiro B, et al. Intravenous drug use in neonatal intensive care units. *Eur J Hosp Pharm.* 2021;28(6):341-5.
61. Cherif A, Sayadi M, Ben Hmida H, Ben Ameer K, Mestiri K. Evaluation of administration errors of injectable drugs in neonatology. *Ann Pharm Fr.* 2015;73(6):461-70.
62. Leopoldino RW, Costa HT, Costa TX, Martins RR, Oliveira AG. Potential drug incompatibilities in the neonatal intensive care unit: a network analysis approach. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2018;19(1):83.
63. Hani C, Vonbach P, Fonzo-Christe C, Russmann S, Cannizzaro V, Niedrig DF. Evaluation of incompatible coadministration of continuous intravenous infusions in a pediatric/neonatal intensive care unit. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019;24(6):479-88.
64. De Basagoiti A, Anton X, Calleja A, De Miguel M, Guerra E, Loureiro B, et al. Analysis of standard concentrations of continuous infusions in nine Spanish neonatal intensive care units. *Eur J Hosp Pharm.* 2022;29(1):50-54.
65. Sugioka M, Tachi T, Mizui T, Koyama A, Murayama A, Katsuno H, et al. Effects of the number of drugs used on the prevalence of adverse drug reactions in children. *Sci Rep-Uk.* 2020;10(1): 21341.
66. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics.* 2006;118(2):555-62.
67. Fabretti SC, Brassica SC, Cianciarullo MA, Romano-Lieber NS. Triggers for active surveillance of adverse drug events in newborns. *Cad Saude Publica.* 2018;34(9):e00069817.
68. Allegaert K, van den Anker JN. Adverse drug reactions in neonates and infants: a population-tailored approach is needed. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):788-95.
69. Du W, Lehr VT, Lieh-Lai M, Koo W, Ward RM, Rieder MJ, et al. An algorithm to detect adverse drug reactions in the neonatal intensive care unit. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(1):87-95.

70. Salaets T, Turner MA, Short M, et al. Development of a neonatal adverse event severity scale through a Delphi consensus approach. *Arch Dis Child*. 2019;104(12):1167–1173..
71. Costa HT, Leopoldino RWD, da Costa TX, Oliveira AG, Martins RR. Drug-drug interactions in neonatal intensive care: A prospective cohort study. *Pediatr Neonatol*. 2021;62(2):151-7.
72. Choi YH, Lee IH, Yang M, Cho YS, Jo YH, Bae HJ, et al. Clinical significance of potential drug-drug interactions in a pediatric intensive care unit: A single-center retrospective study. *Plos One*. 2021;16(2): e0246754.
73. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. 2007;41(4):674-80.
74. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric&Neonatal Dosage Handbook*. 18th ed. Lexicomp:USA; 2011.
75. Rudolf von Rohr T, de Luca R, Bonnabry P, Pfister R, Fonzo-Christe C. NeoCheck: a prescription-screening tool to optimise pharmacotherapy for hospitalised neonates. *Swiss Med Wkly*. 2021;151:w20519.
76. de Araújo BC, de Melo RC, de Bortoli MC, Bonfim JRdA, Toma TS. How to prevent or reduce prescribing errors: an evidence brief for policy. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:439.
77. Özdemir SA, Kulalı F, Yıldız M, Kalkanlı OH, Yıldırım TG, Çalkavur Ş. Primum Non Nocere Yenidoğan Döneminde Önlenebilir İki Entoksikasyon Olgusu. *Journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital*. 2019;9(3):245-248.
78. American College of Clinical P. The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):816-7.
79. Folli HL, Poole RL, Benitz WE, Russo JC. Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals. *Pediatrics*. 1987;79(5):718-22.
80. Rostas SE. Ethical considerations of a neonatal intensive care unit pharmacist. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2018;32(1):21-3.
81. Rostas SE, McPherson C. Pharmacist-driven respiratory syncytial virus prophylaxis stewardship service in a neonatal intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 2016;73(24):2089-94.
82. Pawluk S, Jaam M, Hazi F, Al Hail MS, El Kassem W, Khalifa H, et al. A description of medication errors reported by pharmacists in a neonatal intensive care unit. *Int J Clin Pharm-Net*. 2017;39(1):88-94.
83. Cunningham KJ. Analysis of clinical interventions and the impact of pediatric pharmacists on medication error prevention in a teaching hospital. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(4):365-73.
84. Harada R, Ishikura K, Shinozuka S, Mikami N, Hamada R, Hataya H, et al. Ensuring safe drug administration to pediatric patients with renal dysfunction: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(4):938-46.

85. Krzyzaniak N, Pawlowska I, Bajorek B. Pharmaceutical care in NICUs in Australia and Poland: Attitudes and perspectives of doctors and nurses. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2019;33(4):E27-E37.
86. Campino A, Lopez-Herrera MC, Lopez-de-Heredia I, Valls ISA. Medication errors in a neonatal intensive care unit. Influence of observation on the error rate. *Acta Paediatr*. 2008;97(11):1591-4.
87. Krzyzaniak N, Bajorek B. A global perspective of the roles of the pharmacist in the NICU. *Int J Pharm Pract*. 2017;25(2):107-20.
88. Blum KV, Abel SR, Urbanski CJ, Pierce JM. Medication error prevention by pharmacists. *Am J Hosp Pharm*. 1988;45(9):1902-3.
89. Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9315):1373-8.
90. Nzegwu NI, Rychalsky MR, Nallu LA, Song X, Deng Y, Natusch AM, et al. Implementation of an antimicrobial stewardship program in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38(10):1137-43.
91. Schiff GD, Volk LA, Volodarskaya M, et al. Screening for medication errors using an outlier detection system. *J Am Med Inform Assoc*. 2017;24(2):281-287.
92. Fralick M, Colak E, Mamdani M. Machine learning in medicine. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2588-9.
93. Daher A, Badran EF, Al-Lawama M, Al-Tae A, Makahleh L, Jabaiti M, et al. Impact of computerized prescription on medication errors and workflow efficiency in neonatal intensive care units: A quasi-experimental three-phase study. *Methods Inf Med*. 2020;59(4-05):140-50.
94. Garner SS, Cox TH, Hill EG, Irving MG, Bissinger RL, Annibale DJ. Prospective, controlled study of an intervention to reduce errors in neonatal antibiotic orders. *J Perinatol*. 2015;35(8):631-5.
95. Nelson SD, Walsh CG, Olsen CA, McLaughlin AJ, LeGrand JR, Schutz N, et al. Demystifying artificial intelligence in pharmacy. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(19):1556-70.
96. Del Rio-Bermudez C, Medrano IH, Yebes L, Poveda JL. Towards a symbiotic relationship between big data, artificial intelligence, and hospital pharmacy. *J Pharm Policy Pract*. 2020;13(1).
97. Hernandez I, Zhang YT. Using predictive analytics and big data to optimize pharmaceutical outcomes. *Am J Health-Syst Ph*. 2017;74(18):1494-500.
98. Le Corre PA. Prescriptome analytics: an opportunity for clinical pharmacy. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(6):1394-7.
99. Ni Y, Lingren T, Hall ES, Leonard M, Melton K, Kirkendall ES. Designing and evaluating an automated system for real-time medication administration error detection in a neonatal intensive care unit. *J Am Med Inform Assoc*. 2018;25(5):555-63.

100. Beaudoin M, Kabanza F, Nault V, Valiquette L. Evaluation of a machine learning capability for a clinical decision support system to enhance antimicrobial stewardship programs. *Artif Intell Med.* 2016;68:29-36.
101. Walsh KE, Landrigan CP, Adams WG, Vinci RJ, Chessare JB, Cooper MR, et al. Effect of computer order entry on prevention of serious medication errors in hospitalized children. *Pediatrics.* 2008;121(3):e421-7.
102. Morriss FH, Abramowitz PW, Nelson SP, Milavetz G, Michael SL, Gordon SN, et al. Effectiveness of a barcode medication administration system in reducing preventable adverse drug events in a neonatal intensive care unit: A prospective cohort study. *J Pediatr-Us.* 2009;154(3):363-8.
103. Segal G, Segev A, Brom A, Lifshitz Y, Wasserstrum Y, Zimlichman E. Reducing drug prescription errors and adverse drug events by application of a probabilistic, machine-learning based clinical decision support system in an inpatient setting. *J Am Med Inform Assoc.* 2019;26(12):1560-5.
104. Balestra M, Chen J, Iturrate E, Aphinyanaphongs Y, Nov O. Predicting inpatient pharmacy order interventions using provider action data. *JAMIA Open.* 2021;4(3):ooab083.
105. McMaster C, Liew D, Keith C, Aminian P, Frauman A. A machine-learning algorithm to optimise automated adverse drug reaction detection from clinical coding (vol 42, pg 721, 2019). *Drug Safety.* 2019;42(6):807-.
106. Thibault M, Lebel D. An application of machine learning to assist medication order review by pharmacists in a health care center. *medRxiv.* 2019:19013029.
107. Singh H, Yadav G, Mallaiah R, Joshi P, Joshi V, Kaur R, et al. iNICU - integrated neonatal care unit: capturing neonatal journey in an intelligent data way. *J Med Syst.* 2017;41(8):132.
108. Gouyon B, Iacobelli S, Saliba E, Quantin C, Pignolet A, Jacqz-Aigrain E, et al. A Computer Prescribing Order Entry-Clinical Decision Support system designed for neonatal care: results of the "preselected prescription" concept at the bedside. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(1):64-8.
109. Ellsbury DL, Ursprung R. A quality improvement approach to optimizing medication use in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2012;39(1):1-10.
110. ELMeneza S, Habib A, Mohamed R. Analysis and identifying risk profile for medication errors in the neonatal intensive care units. *EC Paediatr.* 2018;7(669):e84.
111. De Giorgi I, Fonzo-Christe C, Cingria L, Caredda B, Meyer V, Pfister RE, et al. Risk and pharmaco-economic analyses of the injectable medication process in the paediatric and neonatal intensive care units. *Int J Qual Health Care.* 2010;22(3):170-8.
112. Nguyen MR, Mosel C, Grzeskowiak LE. Interventions to reduce medication errors in neonatal care: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf.* 2018;9(2):123-55.

113. Goksuluk D, Korkmaz S, Zararsiz G, Karaagaoglu AE. easyROC: An interactive web-tool for roc curve analysis using r language environment. *R J*. 2016;8(2):213-30.
114. Kuhn M. *Caret: Classification and Regression Training*. R package version, 6, 0–85 <https://CRAN.R-project.org/package=caret>. 2020.
115. Erin L, Navdeep G, Spencer A, Anqi F, Arno C, Cliff C, Tom K, Tomas N, Patrick A, Michal K and Michal M (2021). h2o: R Interface for the 'H2O' scalable machine learning platform. R package version 3.32.1.1. <https://github.com/h2oai/h2o-3>.
116. Dag O, Karabulut E, Alpar R. Gmdh2: Binary Classification Via Gmdh-Type Neural Network Algorithms-R Package And Web-Based Tool. *Int. J. Comput. Intell. Syst.* 2019;12:649–660.
117. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC bioinformatics*. 2011;12(1):1-8.
118. Frank E Harrell Jr (2021). rms: Regression Modeling Strategies. R package version 6.2-0. <https://CRAN.R-project.org/package=rms>.
119. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117(4):1253-61.
120. Christensen RD, Henry E, Kiehn TI, Street JL. Pattern of daily weights among low birth weight neonates in the neonatal intensive care unit: data from a multihospital health-care system. *Journal of Perinatology*. 2006;26(1):37-43.
121. El Rafei R, Jarreau PH, Norman M, Maier RF, Barros H, Van Reempts P, et al. Variation in very preterm extrauterine growth in a European multicountry cohort. *Arch Dis Child-Fetal*. 2021;106(3):F316-F23.
122. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):986-90.
123. Gonzalez-Ballano I, Saviron-Cornudella R, Esteban LM, Sanz G, Castan S. Pregestational body mass index, trimester-specific weight gain and total gestational weight gain: how do they influence perinatal outcomes? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(8):1207-14.
124. Binenbaum G, Tomlinson LA. Postnatal growth and retinopathy of prematurity study: Rationale, design, and subject characteristics. *Ophthalmic Epidemiol*. 2017;24(1):36-47.
125. Gao C, Ehsan L, Jones M, Khan M, Middleton J, Vergales B, et al. Time to regain birth weight predicts neonatal growth velocity: A single-center experience. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;38:165-71.
126. Meetze WH. Equation for predicting weight gain in very low-birthweight infants. *Am J Perinat*. 1998;15(2):141-4.

127. Lee SM, Kim N, Namgung R, Park M, Park K, Jeon J. Prediction of postnatal growth failure among very low birth weight infants. *Sci Rep-Uk*. 2018;8.
128. Lamp JM, Macke JK. Relationships among intrapartum maternal fluid intake, birth type, neonatal output, and neonatal weight loss during the first 48 hours after birth. *Jognn-J Obst Gyn Neo*. 2010;39(2):169-77.
129. Futatani T, Shima A, Ina S, Higashiyama H, Fujita S, Ueno K, et al. Capillary blood ketone levels as an indicator of inadequate breast milk intake in the early neonatal period. *J Pediatr-Us*. 2017;191:76-81.
130. Roggero P, Gianni ML, Morlacchi L, Piemontese P, Liotto N, Taroni F, et al. Blood urea nitrogen concentrations in low-birth-weight preterm infants during parenteral and enteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(2):213-5.
131. Nagaya K, Tanaka S, Kitajima H, Fujimura M. The corrected blood urea nitrogen predicts the developmental quotient of extremely low-birth-weight infants at the corrected age of 36 months. *Early Hum Dev*. 2007;83(5):285-91.
132. Zozaya C, Avila-Alvarez A, Arruza L, Rodrigo FGM, Fernandez-Perez C, Castro A, et al. The effect of morbidity and sex on postnatal growth of very preterm infants: A multicenter cohort study. *Neonatology*. 2019;115(4):348-54.
133. Kuhle S, Maguire B, Zhang H, Hamilton D, Allen AC, Joseph KS, et al. Comparison of logistic regression with machine learning methods for the prediction of fetal growth abnormalities: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):333.
134. Temple MW, Lehmann CU, Fabbri D. Predicting discharge dates from the NICU using progress note data. *Pediatrics*. 2015;136(2):E395-E405.
135. Hornik CP, Herring AH, Benjamin DK, Jr., Capparelli EV, Kearns GL, van den Anker J, et al. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(7):748-53.
136. Rhone ET, Carmody JB, Swanson JR, Charlton JR. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern-Fetal Neo M*. 2014;27(14):1485-90.
137. Rohr SB, Sauer H, Gottschling S, Abdul-Khaliq H, Gortner L, Nunold H, et al. Non-neurological, steroid-related adverse events in very low birth weight infants: a prospective audit. *Swiss Medical Weekly*. 2014;144.
138. Malowany JJ, Knoppert DC, Chan AKC, Pepelassis D, Lee DSC. Enoxaparin use in the neonatal intensive care unit: Experience over 8 years. *Pharmacotherapy*. 2007;27(9):1263-71.
139. Enoxaparin: Monitoring (2021). In *Micromedex* (Columbia Basin College Library ed.) [Electronic version]. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics. Retrieved December 18, 2021, from <http://www.micromedexsolutions.com/>.
140. Syrowatka A, Song W, Amato MG, Foer D, Edrees H, Co Z, et al. Key use cases for artificial intelligence to reduce the frequency of adverse drug events: a scoping review. *The Lancet Digital Health*. 2022; 4(2):137-148.

141. Wang G, Jung K, Winnenburg R, Shah NH. A method for systematic discovery of adverse drug events from clinical notes. *J Am Med Inform Assoc.* 2015;22(6):1196-204.
142. Rosen K, Wiesen MH, Oberthur A, Michels G, Roth B, Fietz C, et al. Drug-drug interactions in Neonatal Intensive Care Units: how to overcome a challenge. *Minerva Pediatr.* 2021;73(2):188-97.
143. Nasrollahi S, Meera NK. Prevalence of potential drug-drug interactions in neonatal intensive care unit of a tertiary care hospital: A prospective observational study. *Int J Life Sci Pharm.* 2020;10(1):P40-P5.
144. UpToDate® Drug Database. Erişim linki: <https://www.uptodate.com/contents/search>, Erişim tarihi: 10 Eylül 2020.
145. Hall RW, Boyle E, Young T, editors. Do ventilated neonates require pain management? *Seminars in perinatology*; 2007: Elsevier.
146. Ku LC, Simmons C, Smith PB, Greenberg RG, Fisher K, Hornik CD, et al. Intranasal midazolam and fentanyl for procedural sedation and analgesia in infants in the neonatal intensive care unit. *J Neonatal Perinatal Med.* 2019;12(2):143-8.
147. Wanleenuwat P, Suntharampillai N, Iwanowski P. Antibiotic-induced epileptic seizures: mechanisms of action and clinical considerations. *Seizure.* 2020;81:167-74.
148. Kovacevic M, Kovacevic SV, Radovanovic S, Stevanovic P, Miljkovic B. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in cardiovascular disease patients: introduction of a simple prediction tool using electronic screening database items. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(11):1873-83.
149. Deng Y, Xu X, Qiu Y, Xia J, Zhang W, Liu S. A multimodal deep learning framework for predicting drug-drug interaction events. *Bioinformatics.* 2020;36(15):4316-22.
150. Leopoldino RD, Santos MT, Costa TX, Martins RR, Oliveira AG. Drug related problems in the neonatal intensive care unit: incidence, characterization and clinical relevance. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):134.
151. FitzHenry F, Peterson JF, Arrieta M, Waitman LR, Schildcrout JS, Miller RA. Medication administration discrepancies persist despite electronic ordering. *J Am Med Inform Assoc.* 2007;14(6):756-64.
152. Conn RL, Tully MP, Shields MD, Carrington A, Dornan T. Characteristics of reported pediatric medication errors in northern ireland and use in quality improvement. *Pediatr Drugs.* 2020;22(5):551-60.
153. Bharathi BP, Raj JP, Saldanha K, Rao PNS, Devi DP. Medication errors in neonatal intensive care unit of a tertiary care hospital in South India: A prospective observational study. *Indian J Pharmacol.* 2020;52(4):260-5.
154. Zhang X, Lee SY, Chen JL, Liu HP. Neonatal ICU System Safety A pilot test for medication error by using fuzzy grey relational analysis. *J Nurs Care Qual.* 2017;32(3):259-66.

155. Alghamdi AA, Keers RN, Sutherland A, Carson-Stevens A, Ashcroft DM. A Mixed-Methods Analysis of Medication Safety Incidents Reported in Neonatal and Children's Intensive Care. *Paediatr Drugs*. 2021;23(3):287-97.
156. Li Q, Kirkendall ES, Hall ES, Ni Y, Lingren T, Kaiser M, et al. Automated detection of medication administration errors in neonatal intensive care. *J Biomed Inform*. 2015;57:124-33.
157. Corny J, Rajkumar A, Martin O, Dode X, Lajonchere JP, Billuart O, et al. A machine learning-based clinical decision support system to identify prescriptions with a high risk of medication error. *J Am Med Inform Assoc*. 2020;27(11):1688-94.
158. Poly TN, Islam MM, Muhtar MS, Yang HC, Nguyen PA, Li YC. Machine learning approach to reduce alert fatigue using a disease medication-related clinical decision support system: model development and validation. *Jmir Med Inf*. 2020;8(11).
159. King CR, Abraham J, Fritz BA, Cui ZC, Galanter W, Chen YX, et al. Predicting self-intercepted medication ordering errors using machine learning. *Plos One*. 2021;16(7).
160. Hogue SC, Chen F, Brassard G, Lebel D, Bussieres JF, Durand A, et al. Pharmacists' perceptions of a machine learning model for the identification of atypical medication orders. *J Am Med Inform Assoc*. 2021;28(8):1712-8.
161. Liang C, Zhou SC, Yao B, Hood D, Gong Y. Toward systems-centered analysis of patient safety events: Improving root cause analysis by optimized incident classification and information presentation. *International Journal of Medical Informatics*. 2020;135.
162. Schiff GD, Avolk L, Volodarskaya M, Williams DH, Walsh L, Myers SG, et al. Screening for medication errors using an outlier detection system. *J Am Med Inform Assn*. 2017;24(2):281-7.
163. Hasan S, Duncan GT, Neill DB, Padman R. Automatic detection of omissions in medication lists. *J Am Med Inform Assoc*. 2011;18(4):449-58.

8. EKLER

Ek-1: Bebek Veri Formu

Gönüllü kodu:	Boy:
Cinsiyet:	Yoğun bakım/Cerrahi:
Gebelik haftası:	Doğum tarihi-saati:
Postnatal gün:	Postkonsepsiyonel hafta:
Doğum ağırlığı:	Post op gün (varsa):
Gravite/Parite/Yaşayan sayısı:	Şimdiki ağırlığı:
Tekli/çoklu gebelik:	NSVD – C/S:
Komorbid hastalık:	Tanı:
Anne yaşı & hastalıkları:	Akraba evliliği:
Membran rüptürü (saat):	Annenin kullandığı kronik ilaçlar:
APGAR skorları:	Antenatal antibiyotik/steroid:
Kullandığı ilaçlar:	NPASS (Ağrı) skoru:
Alerji:	Opere (varsa):
Entübasyon:	Mekanik ventilasyon türü (varsa):
Mekanik ventilasyon süresi:	Santral venöz/umbilikal katater:
Kan transfüzyonu:	Yatış süresi:
Kullandığı toplam ilaç sayısı:	Kullandığı toplam antibiyotik sayısı:
TPN:	TPN uygulama yolu ve süresi:
TPN içeriği:	
Uyumsuz laboratuvar sonuçları:	

Ek-2: SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II) Mortalite Risk Skoru

NOT: Aşağıda yer alan değer aralıklarından herhangi birini hastanızda ilk 24 saatte görülen en düşük değerleri göz önüne alarak seçiniz.

Gestasyonel haftası:

Değişkenler	Değerler				Hastanın değeri
	< 20 mm Hg	20-29 mm Hg	≥ 30 mm Hg		
Ortalama Arter Basıncı	< 20 mm Hg	20-29 mm Hg	≥ 30 mm Hg		
Minimum vücut sıcaklığı	< 35 °C	35 – 35.6 °C	> 35.6 °C		
P0 ₂ (mmHg) / FIO ₂ (%)	< 0.3	0.3 – 0.99	1 – 2.49	> 2.49	
En düşük plazma pH	< 7.10	7.10 – 7.19	≥ 7.20		
Çoklu nöbetler	Yok	Var			
Diürez (ml/kg/sa)	< 0.1	0.1 – 0.9	≥ 1		
APGAR Skoru	< 7	> 7			
Doğum ağırlığı	< 750 g	750 – 999 g	≥ 1000 g		
Hipotrofi (gestasyonel haftasına göre doğum ağırlığı persentili)	< %3	> %3			
SONUÇ					

**Ek-3: NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System)
Morbidite Skoru**

NOT: Aşağıda yer alan parametreleri hastanızda ilk 24 saatte gerçekleştirilen işlemleri göz önüne alarak seçiniz.

Solunumsal	Var/ Yok	Kardiyovasküler	Var/ Yok
O ₂ ihtiyacı		İndometazin/İbuprofen	
CPAP		Volüm artışı (≤ 15 ml/kg)	
IMV		Volüm artışı (> 15 ml/kg)	
IMV+ Kas relaksasyonu		Vazopressör (1 ilaç)	
Yüksek frekanslı IMV		Vazopressör (>1 ilaç)	
Sümfaktan		CPR	
Entübasyon		Pacemaker hazırlığı	
Trakeostomi bakımı		Pacemaker takılı	
Trakeostomi yerleşimi		İzlem	
ECMO		Sık sık vital takibi	
İlaç tedavisi		Kan alma (5-10/gün)	
Antibiyotik (≤ 2 ilaç)		Kan alma (> 10/gün)	
Antibiyotik (> 2 ilaç)		Kardiyorespiratuvar	
Diüretik (enteral)		Termoregülasyon	
Diüretik (parenteral)		Noninvaziv O ₂	
Antikonvülsan		Arteriyel basınç	
Aminofilin		Santral venöz basınç	
Diğer		Üriner katater	
Steroid		Kantitatif giriş-çıkış	
Potasyum bağlayıcı resin		Transfüzyon	
Metabolik asidoz tedavisi		IVIG	
Metabolik/Beslenme		İkili kan değişim transfüzyonu	
Gavaj		Kısmi kan değişim transfüzyonu	
Fototerapi		RBC transfüzyonu (≤ 15 ml/kg)	
İntravenöz yağ emülsiyonu (ILE)		RBC transfüzyonu (> 15 ml/kg)	
İntravenöz aminoasit solüsyonu		Platelet transfüzyonu	
İnsülin		WBC transfüzyonu	
Potasyum		Vasküler girişim	
Prosedür		Periferel	
Hastanın transportu		Arteriyel	
Diyaliz		Santral venöz	
Tekli göğüs tüpü			
Çoklu göğüs tüpü			
Torasentez			
Perikardiyal tüp			
Perikardiosentez			
Minor operasyon			
Major operasyon			
SONUÇ			

Ek-4: Yenidoğan Beslenme Tarama Aracı

1. Büyümenin Değerlendirilmesi

Güncel Ağırlık		Güncel Persantil		Doğum Persantili		Haftalık Ağırlık Farkı	
Güncel Baş Çevresi		Güncel Persantil		Doğum Persantili		Haftalık Baş Çevresi Farkı	

2. Risk Kategorisinin Belirlenmesi

Yüksek Risk	Aşağıdakilerden herhangi birisinin varlığı;	
	<28 haftalık prematüre doğan bebek	
	<1000 gr aşırı düşük doğum ağırlığı	
	Nekrotizan enterokolit veya gastrointestinal perforasyon atağı sonrası beslenme	
	Ciddi gastrointestinal anomali örn. gastroşizis	
Orta Risk	Aşağıdakilerden herhangi birisinin varlığı;	
	28-31 ⁺⁶ haftalık prematüreler (bunun dışında genel durumu iyi)	
	İntrauterin gelişme geriliği (ağırlık < 9. Persantil) ve AREFDV <35 hafta	
	Çok düşük doğum ağırlığı (1000-1500 gr)	
	Beslenmeyi etkileyebilecek hastalık veya doğumsal anomali	
Düşük Risk	Aşağıdakilerden herhangi birisinin varlığı;	
	32-36 ⁺⁶ haftalık prematüreler (bunun dışında genel durumu iyi)	
	İntrauterin gelişme geriliği (ağırlık < 9. Persantil) ve AREFDV >35 hafta	
	Sağlıklı term bebekler \geq 37 hafta	

3. Beslenme Ekibine Konsülte Edilme İhtiyacının Belirlenmesi

Yukarıda belirlenen yüksek riskli yenidoğanlar	
Doğum ağırlığına iki hafta içerisinde ulaşamayanlar	
Herhangi bir zamanda >%15 kilo kaybı	
İki haftalık olduğundan itibaren <10g/kg/g kilo alımı	
Herhangi bir zamanda geçirilen nekrotizan enterokolit veya gastrointestinal cerrahi	

Ek-5: Erken Başlangıçlı Sepsis Risk Skoru

Doğum haftası/günü	
Vücut sıcaklığı	
Erken membran rüptürü maruziyet süresi (sa)	
Maternal grup B streptokok (GBS) varlığı	Var <input type="checkbox"/>
	Yok <input type="checkbox"/>
	Bilinmiyor <input type="checkbox"/>
İntrapartum antibiyotik kullanım süresi (sa)	Doğumdan 5 sa önce geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı <input type="checkbox"/>
	Doğumdan 2-3.9 sa önce geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı <input type="checkbox"/>
	Doğumdan > 2 sa önce GBS spesifik antibiyotik kullanımı <input type="checkbox"/>
	Doğumdan < 2 sa önce hiçbir antibiyotik kullanılmamış <input type="checkbox"/>
KLİNİK SEYİR	
İyi Görünüm	Uzun süren fizyolojik anomali yok
Şüpheli	
(Herhangi birinin ≥ 4 sa sürmesi ya da en az ikisinin ≥ 2 sa sürmesi)	Taşikardi (≥ 160) <input type="checkbox"/>
	Takipne (≥ 60) <input type="checkbox"/>
	Vücut sıcaklığı (≥ 38 veya < 36.3 °C) <input type="checkbox"/>
	O ₂ ihtiyacı olmaksızın Respiratuvar Distress (hırıltı, kızarma, retraksiyon) <input type="checkbox"/>
Kliniği Kötü	
	Uzun süreli NCPAP/HFNC/MV (doğumhanenin dışında) <input type="checkbox"/>
	Vazoaktif ilaç ihtiyacı doğuran hemodinamik instabilite <input type="checkbox"/>
	Neonatal ensefalopati/perinatal depresyon (nöbet, 5 dk APGAR<5) <input type="checkbox"/>
	O ₂ saturasyonu > 90 yapmak için > 2 sa O ₂ ihtiyacı (doğumhanenin dışında) <input type="checkbox"/>
SONUÇ	<input type="checkbox"/>

Ek-6: NASA-TLX İş Yükü Endeksi

Çalışma ortamınızdaki iş yükünüzü belirlemek için bu ölçeği doldurmanızı rica ediyoruz. Öncelikle iş yükünüzü etkileyen her faktörün altında yer alan açıklamaları dikkate alarak görsel analog ölçeğinde size uygun noktayı işaretleyiniz. Ardından bir sonraki sayfada yer alan ikili karşılaştırma tablosunda iş yüküne katkısı en çok olduğunu düşündüğünüz birer faktörü işaretleyiniz. Ankete katılımınız için teşekkür ederiz.

Alt faktör tanımları

1. Zihinsel Talep

Ne kadar zihinsel ve algılama aktivitesine ihtiyaç duyuyorsunuz? (Düşünme, karar verme, hesaplama, hatırlatma, bakma, arama vb.)



2. Fiziksel Talep

Ne kadar fiziksel aktiviteye ihtiyaç duyuyorsunuz? (İtirme, çekme, çevirme, kontrol etme, çalıştırma vb.)



3. Zamansal Talep

Belirli bir görevin bir aşamasını yerine getirirken ne kadar bir zaman baskısı, kısıtı üzerinizde hissetmektedirsiniz?



4. Performans

Verilen görevin hedeflerine ulaşmada size göre veya denetçilere göre ne derece başarılı olduğunuzu düşünüyorsunuz?



5. Çaba/Efor

Görevinizi yerine getirmek için ne kadarlık ağır çalışma gereklidir? (zihinsel ve fiziksel)



6. Rahatsızlık Seviyesi

Görevinizi yerine getirirken kendinizi ne kadar güvensiz, gayri memnun, zarar görmüş, gerilmiş, sinirlenmiş, karmaşık hissediyorsunuz?



Alt Faktör Ölçeği Tablosu

Zihinsel Talep	Fiziksel Talep
Zamansal Talep	Fiziksel Talep
Performans	Zihinsel Talep
Rahatsızlık Seviyesi	Zamansal Talep
Efor	Performans
Zamansal Talep	Performans
Efor	Zamansal Talep
Fiziksel Talep	Efor
Zihinsel Talep	Zamansal Talep
Rahatsızlık Seviyesi	Fiziksel Talep
Efor	Zihinsel Talep
Rahatsızlık Seviyesi	Zihinsel Talep
Performans	Fiziksel Talep
Rahatsızlık Seviyesi	Performans
Rahatsızlık Seviyesi	Efor

Ek-8: Advers İlaç Reaksiyonu Algoritması

Sorular	Evet	Hayır	Bilinmiyor
1. Şüpheli ilacın başlanması ile eşzamanlı mı oluştu?	+6	-7	0
2. Şüpheli ilaçla ilgili literatürde yeterli doküman var mı?	0	-6	0
3. Şüpheli ilaçla ilgili literatürde yenidoğan için yeterli doküman var mı?	+4	-4	0
4. Olası yan etki, alevlenme, rekürens, komplikasyon vs. gibi yeni bir duruma neden oldu mu?	-3	7	0
5. AE'nin ortak bir nedeni olan önceden mevcut durumdan (örneğin eşlik eden ilaçlar) başka alternatif etiyolojik nedenler var mı?	-3	+2	0
6. Alternatif bir etiyolojik neden kanıtlandı mı?	-3	+3	0
7. Şüpheli ilacın kesilmesinden sonra düzeldi mi?	+4	-1	0
8. Doz azaltıldığında azaldı mı?	+4	-2	0
9. Antagonist ile düzeldi mi?	+3	-1	0
10. İlacı almaya devam ederken önemli ölçüde azaldı ya da yok oldu mu?	-2	+1	0
11. Tekrar başlandığında tekrar ortaya çıktı mı?	+9	-1	0
12. Şüpheli ilacın kanda ya da diğer sıvılarda toksik olduğu bilinen konsantrasyonlarda tespit edildi mi?	+4	-2	0
13. Alınan şüpheli ilacın miktarının bu hasta için aşırı doz olduğuna dair kesin kanıtlar var mı?	+4	-4	0

Toplam Skor:
Kategori:

Toplam skor ≥ 14 Kesin
 $7 \leq$ Toplam skor ≤ 13 Muhtemel
 $3 \leq$ Toplam skor ≤ 6 Olası
Toplam skor ≤ 2 Olası olmayan

Ek-10: İlaç Etkileşimi Olasılık Ölçeği

Sorular	Evet	Hayır	Bilinmiyor
1. İnsanlarda bu etkileşim ile ilgili güvenilir rapor var mı?	+1	-1	0
2. Gözlenen etkileşim inhibitör/indüktör ilacın bilinen etkileşim özellikleri ile tutarlı mı?	+1	-1	0
3. Gözlenen etkileşim substrat ilacın bilinen etkileşim özellikleri ile tutarlı mı?	+1	-1	0
4. Etkileşim süresi ve başlama zamanı tutarlı mı?	+1	-1	0
5. Etkilenen ilacı değiştirmeden etkileyen ilaç değişimi etkili oluyor mu?	+1	-2	0
6. Etkileyen ilaç tekrar başladığında etki tekrar ortaya çıkıyor mu?	+2	-1	0
7. Alternatif nedenler var mı?	-1	+1	0
8. Etkilenen ilacın kan düzeyi belirlendi mi?	+1	0	0
9. İlaç etkileşimi, etkilenen ilaç üzerindeki nesnel kanıtla onaylandı mı? (Terapötik ilaç izlemi hariç)	+1	0	0
10. Etkileyen ilacın dozu değiştirildiğinde etkileşim artıyor mu?	+1	-1	0

Toplam Skor:
Kategori:

Toplam skor > 8 Çok muhtemel
5 ≤ Toplam skor ≤ 8 Muhtemel
2 ≤ Toplam skor ≤ 4 Olası
Toplam skor < 2 Şüpheli

Ek-12: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul Onayı

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yenidoğan Hastalarda İlaç Kaynaklı Sorunlar
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	KA-20004

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 06100 Altındağ / ANKARA
	TELEFON	0312 305 3498
	FAKS	0312 310 0580
	E-POSTA	klmiktik@hacettepe.edu.tr

BAŞYURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Şule YİĞİT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Neonatoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input checked="" type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tam cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	10.02.2020	2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	10.02.2020	2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	02.01.2020	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı/Prof. Dr. Mutlu HAYRAN
İmzası:

Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası yer almaktadır.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yenidoğan Hastalarda İlaç Kaynaklı Sorunlar
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	KA-20004

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
		SİGORTA	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	02.01.2020 İmza tarihli
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	ILAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/06-08 (KA-20004)		Toplantı Tarihi: 14.04.2020
	<p>Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Şule YİĞİT'in sorumlu araştırmacısı olduğu, Uzm. Ecz. Nadir YALÇIN'ın doktora tezi olan (KA-20004) kayıt numaralı ve "Yenidoğan Hastalarda İlaç Kaynaklı Sorunlar" başlıklı proje öneri dosyası ile ilgili belge ve dokümanlar araştırmannın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve bilgi edinilmiş olup, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.</p> <p>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir.</p>		

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyİ Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Mutlu HAYRAN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Çinsiyet	Araştırma ile ilişkisi		Katılım*		İmzası:
Prof. Dr. Mutlu HAYRAN Başkan	Preventif Onkoloji	Hacettepe Ü. Onkoloji Enstitüsü	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Türkan ELDEM Başkan Yardımcısı	Farmasötik Biyoteknoloji	Hacettepe Ü. Ecz. F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Erdem KARABULUT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Biyoistatistik	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Murat YURDARÖK	Çocuk Sağl. ve Hst. (Neonatoloji)	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nilgün SAYINALP	İç Hst. Hematoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nüket ÖRNEK BUKEN	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ayşe KÜÇÜKDEVECİ	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Ankara Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet UĞUR	Biyofizik	Ankara Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Hakan ÖZSOY	Ortopedi ve Travmatoloji	Memorial Ankara Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Yıldırım SARA	Tıbbi Farmakoloji	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Abdullah Cevdet AKMAN	Periodontoloji	Hacettepe Ü. Diş Hekimliği F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hatice Serap SIVRİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Zafer ARIK	İç Hst. Tıbbi Onkoloji	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Meltem ONURLU	Avukat	Hacettepe Ü. Hukuk Müşavirliği	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Fatma Nesrin ŞEYHİSMALLOĞLU	Sivil Üye	-	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

* : Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mutlu HAYRAN
İmzası:

Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası yer almalıdır.



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

NORMAL

Sayı : 66175679-514.05.01-E.232107
Konu : Gözlemsel Çalışma [20-AKD-80]

13.10.2020

Sayın Prof. Dr. Şule YİĞİT
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonataloji Bilim Dalı
ANKARA

İlgi : a) Kurum evrak kayıt 16.06.2020 tarih, E.279365 evrak sayılı başvurunuz.
b) Kurum evrak kayıt 05.10.2020 tarih, E.456069 evrak sayılı başvurunuz.

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

Araştırmanın Adı:	Yenidoğan Hastalarda İlaç Kaynaklı Sorunlar.
Koordinatör:	Prof. Dr. Şule YİĞİT
Koordinatör Merkez:	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı / Neonataloji Bilim Dalı ANKARA
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi KAEK
TÜBİTAK Proje Yürütücüsü:	-

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

Çalışma ekibinde yer alan katılımcı hekimlerin ilgili mevzuat hükümleri gereğince çalışma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Çalışma sırasında protokol kapsamında uygulanan rutin dışı tedavi ve tetkiklerin gözlemsel ilaç çalışması gereğince destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz "Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ve "Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı"na ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

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

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

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 34 60 www.titck.gov.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : YnUyak1UQ3NRM0FyQ3NRYnUyak1U



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

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

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre çalışma ile ilgili kayıtların tamamının çalışmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması gerekmektedir.

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	10.02.2020	2
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	05.08.2020	3
Olgu Rapor Formu	02.01.2020	1
Bütçe	02.01.2020	
Etik Kurul Kararı	08.09.2020	Karar No: 2020/11-21

İlgi yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezlerde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Çalışma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının 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.

Yazımızın bir örneğinin ilgili Etik Kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax: (0 312) 218 34 60 www.titck.gov.tr



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : YnUyak1UQ3NRM0FyQ3NRyYnUyak1U

Ek-13: Dijital Makbuz



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Nadir Yalçın
 Ödev başlığı: Yenidoğan Hastalarda İlaç Kaynaklı Sorunlar
 Gönderi Başlığı: Yenidoğan Hastalarda İlaç Kaynaklı Sorunlar
 Dosya adı: Yenidog_an_Hastalarda_I_lac_Kaynakl_Sorunlar.docx
 Dosya boyutu: 1.46M
 Sayfa sayısı: 100
 Kelime sayısı: 27,076
 Karakter sayısı: 182,339
 Gönderim Tarihi: 27-Eki-2022 02:31 ÖS (UTC+0300)
 Gönderim Numarası: 1936777261

1. GİRİŞ

Doğumun sonraki ilk 28 gün yenidoğan dönemi olarak tanımlanmaktadır. Gebeliğin 37 haftasını (259 gün) tamamlanmasıyla gerçekleşen doğum "preterm doğum", bu süreyle doğan bebekler ise "prematüre" olarak adlandırılmaktadır. Tüm dünyada preterm doğum oranı %11 iken, bu oran Afrika ve Avrupa ülkelerinde sırasıyla %18 ve %4 civarında (1). Bu preterm doğumların %84'i gebeliğin 32-36 haftalarında iken, %10'u 28-32, %6'sı ise 28'den daha önceki haftalarda gerçekleşmektedir. Prematüre bebekler doğumun ilk saatlerinden itibaren yüksek mortalite ve morbidite riski altında olabilmektedir. Dünyada her yıl 15 milyon preterm doğum olmaktadır ve doğum bir milyon bebek prematürüye bağlı komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirmektedir (2). Yenidoğan yenidoğan bakım ünitesinde mortalite oranları son yıllarda sterilite ve sterilizasyon ve/veya onun ile birlikte antenatal steroid ve postnatal surfaktan tedavilerinin kullanımına paralel olarak önemli ölçüde düşmüştür. Bununla birlikte doğum gebelik haftası gibi mortalite üzerine etkili en önemli faktörlerden biridir. Doğum ağırlığı 2500 g ve fazlasında olan bebeklerde mortalite 2/1000 civarında iken, 2500 g'ın altında bu oran tüm 25 kat artmaktadır (3). Aynı şekilde 1500 g ve altındaki bebeklerde mortalite oranı 219/1000 civarında iken, 500 g'ın altında doğan bebeklerde %25'e kadar yükselmektedir (4). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre her yıl altı milyon çocuk 10'den fazla yenidoğan hastalığı yaşamaktadır. Yenidoğan ölümünün %75'i ilk bir hafta içerisinde meydana gelirken, %25-45'i ise ilk gün içerisinde gerçekleşmektedir (5).

Tibbiyette bebek ölümüne neden olan faktörler araştırıldığında, ölümün %59'ununda sorumlu olan prematürite ilk sırada yer almaktadır. İkinci sırada yenidoğanın yaşamı tehdit eden ve buna bağlı olarak çoğu gebeliklerin artan gestasyonel endokrinolojik değişimlere bağlı olarak, maternal beslenme bozuklukları ve risk faktörlerinin artması (annece obezite, hipertansiyon, pre eklampsi, vs.) gebelikle prematürite ve mortalite için birer risk faktörüdür (6).

Prematüre bebekler gebelik haftaları ya da doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılmaktadır. Gebelik haftasına göre:

Yenidoğan Hastalarda İlaç Kaynaklı Sorunlar

ORIJİNALLIK RAPORU

% 4	% 4	% 1	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
3	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	<% 1
5	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
6	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	polen.itu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
9	www.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<% 1

9. ÖZGEÇMİŞ