

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE DAR TERAPÖTİK  
ARALIKLI İLAÇLARIN KAN DÜZEYİ İZLEMİ

Ecz. Deniz YILMAZ

Farmasötik Teknoloji Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2005

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE DAR TERAPÖTİK  
ARALIKLI İLAÇLARIN KAN DÜZEYİ İZLEMİ

Ecz. Deniz YILMAZ

Farmasötik Teknoloji Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Öğr. Gör. Dr. Kutay DEMİRKAN

ORTAK TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Arzu TOPELİ İSKİT

ANKARA

2005

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne:

Bu çalışma jürimiz tarafından Farmasötik Teknoloji Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Juri Başkanı: Prof. Dr. A. Atilla Hıncal  
Hacettepe Üniversitesi

Danışman: Dr. Kutay Demirkan  
Hacettepe Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Fikret Vehbi İzzettin  
Marmara Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Selma Şahin  
Hacettepe Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Arzu Topeli İskit  
Hacettepe Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hakan S. Ozer  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapılması için olanak sağlayan ve bana yüksek lisans eğitimim konusunda yol gösteren Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. A. Atilla Hıncal'a, Eczacılık Teknolojisi Bölüm Başkanı Prof. Dr. M. Murat Şumnu'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimdeki ve tezin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı danışmanım Dr. Kutay Demirkan'a, bu çalışmanın yapılması konusunda bize destek olan ve tezin hazırlanması süresince bilgisine başvurduğum Doç. Dr. Arzu İskit Topeli'ye, tezin her aşamasında benden bilgilerini ve önerilerini esirgemeyen Dr. Aygin Bayraktar'a destekleri için saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimime olan katkıları ve tezin değerlendirilme sürecinde gösterdikleri ilgi için Prof. Dr. Fikret Vehbi İzzettin ve Doç. Dr. Selma Şahin'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırladığım süre boyunca bana her konuda anlayış gösteren ve destek olan Uzm. Ecz. Yasemin Karabey'e ve Turgay Öngün'e, tezin son aşamalarında yaşadığım stresi en aza indirmeye çalışan Uzm. Ecz. İrem Yenice'ye, bitmek bilmeyen sorularıma, usanmadan cevap veren Yrd. Doç. Dr. Erem Memişoğlu Bilensoy'a ve Dr. Yeşim Aktaş'a, dostlukları ve her ihtiyacım olduğunda yanımda oldukları, beni hiçbir konuda yalnız bırakmadıkları için M.Gürol Gür, Elif Özdemir ve Feridun Teker'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez çalışmalarım sırasında da sorgusuz ve sınırsız sevgi ve desteğiyle yanımda olan aileme gösterdikleri sabır, anlayış ve sevgi için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezimi hazırlama sürecinde gösterdikleri hoşgörü için Ecz. Münip Üstündağ ve Ecz. Gülten Dener'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.



## ÖZET

**Yılmaz, D. Yoğun bakım ünitesinde dar terapötik aralıklı ilaçların kan düzeyi izlemi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2005.** İlaç kan düzeylerini terapötik aralıkta tutarak, tedaviden optimum verim alınması ve muhtemel ilaç toksisitesi riskinin minimuma indirilmesi hedeflenir. Bu çalışmada, klinik eczacı tarafından doktorlara eğitim verilerek terapötik ilaç izleminin uygun şekilde yapılması ve klinik eczacının katkısı ile terapötik ilaç izleminde yapılan hataların önlenmesi sonucu, hastaların tedavi maliyetinin düşürülmesi amaçlanmıştır. Çalışma, 9 yataklı Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'nde, 1 Şubat - 31 Temmuz 2004 tarihleri arasında 3'er aylık iki periyot halinde yapılmıştır. Bu çalışmada, eğitim öncesi 110 ve eğitim sonrası 90 kan düzeyi izlemi yapılmıştır. Kan düzeyi takip edilen hasta sayısı, eğitim öncesi 30 ve eğitim sonrası 21'dir. Eğitim öncesi ve eğitim sonrası kan düzeyi bakılması için öngörülen kriterler olmadan bakılan kan düzeyi sayısı sırasıyla, 39 (%35.5) ve 15'tir (%16.7) ( $p<0.05$ ). Tedavi masrafları açısından sonuçlar değerlendirildiğinde, klinik eczacının yoğun bakım ünitesinde bulunması ile kan düzeyi takibi için yapılan tedavi masraflarında yıllık 3636.36 YTL düşüş olacağı hesaplanmıştır. Sağlık personeline verilecek olan eğitim ile ilaç kan düzeyi izleminin daha etkin ve akılcı bir şekilde yapılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, hasta bakımı konusunda, doktorların iş yoğunluğu göz önünde tutulduğunda, klinik eczacıların desteği ile doktorların iş yükü azaltılabilecek, uygun ilaç izlemi ile hastaların tedavilerinde olumlu yönde iyileşme sağlanabilecek ve tedavi masrafları azaltılabilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Terapötik ilaç izlemi, farmasötik bakım, klinik eczacılık.

## SUMMARY

**Yılmaz D. Therapeutic drug level monitoring of narrow therapeutic range drugs in intensive care units. Hacettepe University Institute of Health Sciences, Pharmaceutical Technology Master Program Thesis, Ankara, 2005.** Maintaining serum drug concentrations within a therapeutic range and minimizing the potential toxicity are common goals of the therapeutic drug level monitoring. The purpose of this study is to determine whether a pharmacy-based educational intervention and the participation of a clinical pharmacist to physicians rounds, could positively influence the performance of therapeutic drug monitoring, in terms of reducing unnecessary or improperly sampled drug levels and the cost in intensive care unit setting. This study is conducted in 9 bed Medical Intensive Care Unit (setting) of the Hacettepe University Hospital in a period of February 1 to July 31, 2004 for two periods (3 months each). There were 110 and 90 serum drug levels analyzed and drug levels were sampled from 30 and 21 patients during the pre- and post-intervention phases, respectively. Of those, improperly sampled drug levels in pre- and post-intervention phases were 39 (35.5%) and 15 (16.7%), respectively ( $p < 0.05$ ). Considering the treatment costs, cost-savings associated with the involvement of a clinical pharmacist in therapeutic drug monitoring was 3636.36 YTL. Therefore, it is suggested that therapeutic drug monitoring would be more efficient and rational with education of healthcare professionals. Additionally, working with a clinical pharmacist in health care settings would reduce the workload of physicians and as a result of the implementation of this teamwork; it would have positive influence on patient treatment and health care expenses.

Key words: Therapeutic drug monitoring, pharmaceutical care, clinical pharmacy.

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Klinik Eczacılık ve Farmasötik Bakım	3
2.1.1. Tarihsel Gelişim	3
2.1.2. Farmasötik Bakımın Uygulamaya Geçirilmesi	4
2.2. Terapötik İlaç İzlemi	6
2.2.1. Tanım	6
2.2.2. Terapötik İlaç İzlemi ve Dar Terapötik Aralıklı İlaçlar	8
2.2.3. Terapötik İlaç İzleminde Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar	18
2.2.4. Terapötik İlaç İzleminin Tedavi Masraflarına Etkisi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Gereçler	24
3.2. Yöntemler	24
3.2.1. Asistanlara Eğitim Verilmesi	24
3.2.2. Hasta Bilgilerinin Kaydı	25
3.2.3. Yapılan Örneklemlerin Kaydedilmesi	25
3.2.4. Yapılan Örneklemlerin Değerlendirilmesi	26
3.2.5. İstatistiksel Analiz Yöntemi	28
3.2.6. İlaç Kan Düzeylerinin Analiz Yöntemi	28
3.2.7. Çalışmanın Ekonomik Etkisinin Değerlendirilmesi	29
4. BULGULAR	30
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	30

4.2. Kan Düzeylerinin İzlenmesi	30
4.2.1. Digoksinin Kan Düzeylerinin İzlenmesi	32
4.2.2. Teofilinin Kan Düzeylerinin İzlenmesi	34
4.2.3. Fenitoinin Kan Düzeylerinin İzlenmesi	36
4.2.4. Vankomisin Kan Düzeylerinin İzlenmesi	38
4.2.5. Amikasinin Kan Düzeylerinin İzlenmesi	39
4.2.6. Çalışma Sonucu Elde Edilen Toplam Veriler	41
5. TARTIŞMA	43
5.1. Hastaların Genel Özellikleri	44
5.2. Eğitim Öncesi ve Eğitim Sonrası Elde Edilen Sonuçların Değerlendirilmesi	45
5.2.1. Digoksinin Terapötik İzlemi ile İlgili Değerlendirmeler	45
5.2.2. Teofilinin Terapötik İzlemi ile İlgili Değerlendirmeler	47
5.2.3. Fenitoinin Terapötik İzlemi ile İlgili Değerlendirmeler	48
5.2.4. Vankomisin Terapötik İzlemi ile İlgili Değerlendirmeler	49
5.2.5. Amikasinin Terapötik İzlemi ile İlgili Değerlendirmeler	50
5.3. Klinik Eczacının Rolü	50
5.4. Terapötik İlaç İzleminin Tedavi Masraflarına Etkisi	52
5.5. Çalışmanın Eksik Yönleri ve Sonucu Etkileyebilecek Faktörler	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	57
EKLER	
Ek 1: Hasta Takip Formu 1	
Ek 2: Hasta Takip Formu 2	
Ek 3: APACHE II Skorlama Sistemi	
Ek 4: Özgeçmiş	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

CrCl	Kreatinin Klerens
DTA	Dar Terapötik Aralıklı
EÖ	Eğitim Öncesi
ES	Eğitim Sonrası
İH	İç Hastalıkları
KES	Klinik Eczacılık Servisleri
RNA	Ribonükleik Asit
SCr	Serum Kreatinin
Tİİ	Terapötik İlaç İzlemi
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

## ŞEKİLLER

4.1. Eğitim öncesi yapılan örneklemelerin (n=110) ilaçlara göre dağılım grafiği	31
4.2. Eğitim sonrası yapılan örneklemelerin (n=90) ilaçlara göre dağılım grafiği	31
4.3. Digoksin örneklemelerinde öngörülen kriterlere uymayan örnekleme, görüş farklılığı gözlenen örnekleme ve klinik eczacı tarafından yapılan müdahale yüzdelerinin eğitim öncesi (n=48) ve eğitim sonrası (n=36) karşılaştırılması (EÖ: Eğitim öncesi, ES: Eğitim sonrası)	33
4.4. Teofilin örneklemelerinde öngörülen kriterlere uymayan örnekleme, görüş farklılığı gözlenen örnekleme ve klinik eczacı tarafından yapılan müdahale yüzdelerinin eğitim öncesi (n=27) ve eğitim sonrası (n=34) karşılaştırılması (EÖ: Eğitim öncesi, ES: Eğitim sonrası)	35
4.5. Fenitoin örneklemelerinde öngörülen kriterlere uymayan örnekleme, görüş farklılığı gözlenen örnekleme ve klinik eczacı tarafından yapılan müdahale yüzdelerinin eğitim öncesi (n=11) ve eğitim sonrası (n=5) karşılaştırılması (EÖ: Eğitim öncesi, ES: Eğitim sonrası)	37
4.6. Vankomisin örneklemelerinde öngörülen kriterlere uymayan örnekleme, görüş farklılığı gözlenen örnekleme ve klinik eczacı tarafından yapılan müdahale yüzdelerinin eğitim öncesi (n=15) ve eğitim sonrası (n=14) karşılaştırılması (EÖ: Eğitim öncesi, ES: Eğitim sonrası)	39
4.7. Amikasin örneklemelerinde öngörülen kriterlere uymayan örnekleme, görüş farklılığı gözlenen örnekleme ve klinik eczacı tarafından yapılan müdahale yüzdelerinin eğitim öncesi (n=9) ve eğitim sonrası (n=1) karşılaştırılması (EÖ: Eğitim öncesi, ES: Eğitim sonrası)	40
4.8. Tüm ilaçlar için yapılan örneklemelerde öngörülen kriterlere uymayan örnekleme, görüş farklılığı gözlenen örnekleme ve klinik eczacı tarafından yapılan müdahale yüzdelerinin eğitim öncesi (n=110) ve eğitim sonrası (n=90) karşılaştırılması (EÖ: Eğitim öncesi, ES: Eğitim sonrası)	42

## TABLÖLAR

3.1 İlaç kan düzeyleri için terapötik aralıklar ve uygun örnek alma zamanları	27
4.1 Eğitim öncesi ve eğitim sonrası dönemde hastalara ait özellikler	30

## 1. GİRİŞ

Eczacılığın sağlık sektöründeki yeri 1960'lerden itibaren alışlagelmiş sistemden uzaklaşarak, artık eczacının hasta bakımında diğer sağlık çalışanları ile sorumluluğu paylaştığı bir sisteme doğru gelişme göstermiştir. Bu doğrultuda farmasötikler, ilaçlar hakkında danışmanlık hizmeti, klinik eczacılık ve eczacılık uygulaması gibi konular da eczacılık mesleğinin bir parçası haline gelmiştir (1).

Klinik Eczacılık Servisleri (KES), ilaç kullanımında optimum fayda sağlanması ve dolayısıyla ilaç kullanım hatalarından kaynaklanan klinik ve ekonomik sorunların azaltılması amacıyla, hastaneler, ameliyathaneler ve toplum eczanelerinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. KES'nin yararlarını belirten uluslararası alanda birçok literatür olmasına rağmen (2-6), tüm ülkelerde uygulamaya geçilmesini hızlandırmak için yerel araştırmacılar tarafından klinik çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir.

Genel olarak; Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ), hastaların durumunun değişken olması nedeniyle çoklu ilaç tedavisi uygulanmaktadır ve tedavi sürekli gözden geçirilerek gereken değişiklikler yapılmaktadır. Hastalara sunulan bakımın devamlı olması, hastalarda sıklıkla komplikasyonların ortaya çıkması, çok sayıda ilaç kullanılması gibi nedenler dolayısıyla ilaçlar ile ilgili sorunlara sıkça rastlanmaktadır (7).

Hastaların tedaviden en iyi şekilde cevap almalarını sağlamak ve tedavi kalitesini yükseltmek amacıyla, ilaçlar konusunda yoğun eğitim almış klinik eczacılar, hasta bakım sürecinde hekimlerle işbirliği yapmaktadırlar (8). Farmasötik bakım çerçevesinde, klinik eczacılar tarafından hekimlere sunulan bilgi hizmetlerinin başında, "ilaç kan düzeyi izlemi ve gerekli farmakokinetik hesaplamaların yapılması" gelmektedir. Böylece, ilaç kan düzeylerini terapötik aralıkta tutarak, hem tedaviden optimum verim alınması hem de muhtemel ilaç toksisite riskinin minimuma indirilmesi hedeflenmektedir (9,10). Tedaviden olumlu sonuç alabilmek için, özellikle dar terapötik aralıklı (DTA) ilaçların kan düzeylerinin izlemi gerekmektedir.

İlaç kan düzeyi izleminde sıkça yapılan hatalar arasında, uygun bir endikasyon olmaksızın kan düzeyi bakılması, hatalı örnekleme zamanı (vadi veya tepe düzeylerine yanlış zaman dilimi içinde bakılması, kararlı duruma ulaşılmadan düzey bakılması gibi) ve kan düzeylerinin hekimler tarafından hatalı değerlendirilmesi sayılabilir. Bu hatalar sonucu, gereksiz kan düzeyi izlemine bağlı olarak tedavi masrafları artmakta veya sonuçların hatalı değerlendirilmesi nedeniyle tedaviden yetersiz cevap alınmakta, ilaca bağlı toksisite ortaya çıkmaktadır. Bu doğrultuda, kan düzeyi izlemi için gerekli endikasyonlar, kan düzeyi izlemi için uygun örnek alma zamanı ve sonuçların değerlendirilmesi ya da yorumlanması gibi konularda klinik eczacılar tarafından hekimlere verilen eğitimlerden olumlu sonuçlar alındığı belirtilmiştir (11).

Bu doğrultuda, bu tez çalışmasında klinik eczacı tarafından verilecek eğitimin hasta bakımına ve ilaç tedavisine olan etkisi değerlendirilmiştir. Klinik eczacılık, Türkiye’de henüz hastanelerde yaygın olarak uygulamaya geçirilmiş bir kavram olmadığından, çalışma yeri olarak Hacettepe Üniversitesi’nde klinik eczacı ile işbirliği halinde çalışan tek bölüm olan "Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi" seçilmiştir.

Bu tez çalışmasındaki birincil amaçlar; klinik eczacı tarafından doktorlara eğitim verilmesi ile DTA ilaçlar için, terapötik ilaç izleminin (Tİİ) uygun şekilde yapılmasının sağlanması ve klinik eczacının katkısı ile Tİİ’nde yapılan hataların önlenmesi sonucu, hastaların bakım kalitesinin yükseltilmesi olarak, ikincil amaç olarak ise sürekli kurum içi eğitimlerin gerekliliğini vurgulamak ve tedavi maliyetinin düşürülmesi belirlenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Klinik Eczacılık ve Farmasötik Bakım

#### 2.1.1. Tarihsel Gelişim

20. yüzyılın başlarında eczacılar, ilaçların hazırlanması ve maliyetinin belirlenmesinden sorumlu kişilerdi. Eczacı, sattığı ürünlerin uygun şekilde hazırlanmış olmasından ve reçetesiz satılan ilaçları satın alacak hastaları bilgilendirmekten sorumlu kişiydi. Bu geleneksel rol, ilaçların üretiminin ilaç endüstrisine geçmesi ve tedavide kullanılacak ilaçların doktorlar tarafından belirlenmeye başlaması ile zamanla kaybolmaya başlamıştır. Bunun sonucunda, eczacının sağlık sektöründe profesyonel olarak rol aldığı alan giderek daralmıştır (12).

Eczacılığın sağlık sektöründeki yeri, 1960'larda Amerika'daki hastanelerde klinik eczacılık uygulamasının başlaması ile eczacının hasta bakımında diğer sağlık çalışanları ile sorumluluğu paylaştığı bir sisteme doğru gelişme göstermiştir. Klinik eczacılık, yoğun eğitim almış bir eczacının, hastaların ilaçlarına ait sorunlarını çözmek amacı ile doktor, hemşire, diğer sağlık personeli ve hastalara sunduğu bilgi hizmetidir. Hizmet kapsamı, hem yatan hastalara hem de ayakta tedavi gören hastalara yöneliktir. Farmasötik bakım ise, klinik eczacılık hizmetlerine ek olarak, hastanın yaşam kalitesine olumlu katkılarda bulunan, doğrudan sonuçlara yönelik bir uygulamadır (13).

Genel olarak, eczacılık uygulamasındaki amacın, ilaçların güvenilirliğinin ve etkinliğinin sağlanması olduğu bilinmektedir. Bu açıdan bakıldığında, ilaç tedavilerinin belirlenmesi, hastaların tedavi sonuçlarının izlenmesi ve eczacılara daha fazla sorumluluk verilmesi gündeme gelmiştir (1).

Eczacılıkta *farmasötik bakım* kavramı, ilk olarak Mikeal ve diğ. tarafından 1975'lerde, "*güvenilir ve uygun ilaç tedavisi için hastanın ihtiyaç duyduğu bakım*" olarak tanımlanmıştır. 1988 yılında Hepler konuya daha sosyolojik bir açıdan yaklaşarak farmasötik bakımı "*eczacının hasta yararını ve ihtiyaçlarını göz önünde tutarak ilaç kullanımını yönlendirdiği karşılıklı*

*hasta-eczacı ilişkisi"* olarak tanımlamıştır (14). Hepler ve Strand, (15) 1990'da yayınladıkları makalede, Hepler tarafından tanımlanmış olan sosyolojik yaklaşım ve daha önce Strand, Cipolle ve Morley (16) tarafından geliştirilmiş olan pratik kavramları birleştirmişlerdir. Bu makale ile, uzun süredir tartışılmakta olan farmasötik bakım kavramsallaşmış ve eczacılığın kapsamı konusunda bir fikir birliğine varılmıştır. Buna göre; farmasötik bakım, *"hastanın ilaç ile ilgili her türlü gereksiniminin karşılanması için eczacının hasta ile direkt iletişimini gerektiren bir eczacılık uygulaması biçimidir"* şeklinde tanımlanmıştır.

Eczacılar, ilaçlar ile ilgili problemleri belirlerken ve tedavi planını düzenlerken hastalar ve doktorlar ile birlikte çalışmaktadırlar. Bu sistem ciddi bir dokümantasyon ve iletişim gerektirmektedir; bu nedenle toplum ve hastane eczanelerinde farmasötik bakım uygulamaya geçirilmelidir (17).

### **2.1.2. Farmasötik Bakımın Uygulamaya Geçirilmesi**

Günümüzde farmasötik bakım ve klinik eczacılık kavramları bir bütün halinde düşünülmekte ve hasta bakım sürecinde uygulamaya konulmaktadır. Farmasötik bakım, bir sağlık bakımı uygulaması felsefesidir; hasta bakımının ve hasta için uygun ilaç düzenlemelerinin yapılmasını kapsar. Farmasötik bakım, ilaç tedavisine sistematik yaklaşımı, klinik sonuçları değerlendirmesi ve yaşam kalitesini artırıcı sonuçlar üretmesi bakımından geleneksel ilaç tedavisi yöntemlerinden ayrılmaktadır (1).

Uluslararası İlaç Federasyonu'nun (International Pharmaceutical Federation) 1998 yılındaki raporunda, farmasötik bakım için aşağıdaki tanımlamalar yapılmıştır (14):

*"Farmasötik bakım, hastanın yaşam kalitesini artıracak sonuçlar elde etmek amacıyla ilaç tedavisinin düzenlenmesi için gerekli koşulların sağlanmasıdır."*

*"Tıbbi ürünler ve sağlıkla ilgili problemleri önlemeyi ve tanımlamayı sağlayan bir çalışmadır."*

*"Tıbbi ürünlerin kullanımında kalitenin sürekli geliştirilmesi işlemidir."*

Farmasötik bakımın, hastanın yaşam kalitesinin artırılması için gerekli sonuçların elde edilmesini sağlayacak ilaç tedavisi koşullarının sağlanması olduğu düşünülürse, bu sonuçlar:

- hastalığın tedavisi,
- hastadaki semptomların yok edilmesi veya azaltılması,
- hastalığın seyrinin durdurulması veya yavaşlatılması,
- hastalık veya semptomlarının önlenmesi olarak sıralanabilir (18).

Bu süreçte eczacı, hastalar ve diğer sağlık personeli ile birlikte hasta için uygun tedavi planını hazırlar, uygulamaya koyar ve izler. Farmasötik bakım sürecinde tedavi planı 3 ana fonksiyondan oluşur (18):

- potansiyel ve var olan ilaçlar ile ilgili problemlerin tanımlanması,
- ilaçlar ile ilgili var olan problemlerin çözülmesi,
- ilaçlar ile ilgili potansiyel problemlerin çözülmesi.

Tedavi süresince klinik eczacının özenle üzerinde durması ve gözden kaçırmaması gereken ilaç kullanımı hataları arasında aşağıdaki unsurlar sayılabilir (18):

- endikasyon olmasına rağmen ilaç kullanılmaması,
- yanlış ilaç seçimi,
- subterapötik dozlama (terapötik dozun altında doz uygulanması),
- doz aşımı,
- ilaç yan etkileri,
- ilaç etkileşimleri ve
- endikasyon olmadan ilaç kullanımı.

Farmasötik bakımı uygulamaya koyabilmek için eczacı, sadece ilaç dağıtan kişi olmaktan çıkar, bu konu ile ilgili gerekli eğitimi alarak bilgi ve becerilerini uygulamaya koyar. Farmasötik bakım hizmeti verilen yerde, hastaların kaydı tutulmalı ve her hasta bireysel olarak değerlendirilmelidir. Hasta yalnızca tek bir açıdan değil, bir bütün olarak, güvenli ve etkin ilaç kullanımı, ve uyunç sorunları açısından değerlendirilmelidir. Burada eczacının öncelikli görevi, ilaç tedavisi ile ilgili problemleri önlemek, ikincil

olarak da hastanın tedavisine katkıda bulunmaktır. Farmasötik bakım uygulaması hastanelerde, ameliyathanelerde ya da toplum eczanelerinde hayata geçirilebilir (14, 19).

İlaçlar, uygun kullanılmadıkları takdirde tehlikeli olabilen kimyasal maddeler olduklarından, ilaçlar ile ilgili problemlerin gelişme sıklığı yüksektir. Eczacıya düşen en önemli rol, ilaç tedavisi sonuçlarını iyileştirmek, hastanın yaşam kalitesini yükseltmek ve ilaçlar ile ilgili hastalıkların oluşma riskini düşürmektir (18).

## **2.2. Terapötik İlaç İzlemi**

### **2.2.1. Tanım**

Tİİ, özellikle DTA ilaçların kan konsantrasyonlarının izlenmesi ve yorumlanması ile optimum etkinlik ve minimum toksisiteyi sağlamak amacıyla geliştirilmiş olan bir sağlık hizmetidir (20).

Tİİ, hastanın ilaca verdiği cevabı tespit etmenin güç olduğu, tedavi esnasında hayatı tehdit eden bir hastalık söz konusu olduğu veya dozaj değişimlerdeki herhangi bir hatanın hasta tarafından tolere edilemediği durumlarda, optimum terapötik ilaç konsantrasyonunun sağlanması amacıyla kullanılır. Kronik ilaç kullanımının gerekli olduğu durumlarda, etkin hedef ilaç kan konsantrasyonunun sağlanması için Tİİ'ne başvurulur. Kronik ilaç kullanımı süresince hedef ilaç kan konsantrasyonu, hastalık, çevresel faktörler, yaş ve ilaç etkileşmelerine bağlı olarak değişebilir. İlaç izlemi ayrıca, terapötik yetersizlik ya da yan etkiler nedeniyle tedaviye yeterli cevap alınıp alınmadığının izlenebilmesini de sağlar (21).

Tİİ ile takip edilmesi gerekli olan ilaçlar (21):

1. Tanımlanması güç, ciddi toksik reaksiyonlar gözlenebilecek ilaçlar (örneğin, antikonvülsanlar ve siklosporin);
2. Dozdaki küçük bir yükselmenin, hastanın ilaca verdiği cevapta belirgin artışlara neden olabileceği, kademeli doz-cevap eğrilerine sahip olan ilaçlar (örn, teofilin);
3. DTA ilaçlar (örn, digoksin);

4. Bireysel farmakokinetik farklılıkların doz ve kan ilaç konsantrasyonu arasındaki ilişkinin değişkenliğini artırdığı ilaçlar (örn, fenobarbital);
5. İlaçların birikerek toksik konsantrasyonlara ulaşmasına (örn, fenitoin) ve ilaç etkileşmelerine bağlı beklenmeyen toksisiteler gözlenmesine neden olan non-lineer farmakokinetiğe sahip ilaçlardır.

Hastadan hastaya değişen farmakokinetik parametreler, kan ilaç konsantrasyonlarında büyük değişikliklere neden olurlar (20). Bu faktörler arasında başlıca yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, böbrek fonksiyonu, karaciğer fonksiyonu, ilaç etkileşmeleri ve diğer faktörler sayılabilir (22).

Optimum terapötik cevabı sağlamak ve hastada toksisite gözlenmesini önlemek için kan konsantrasyonlarının ölçülmesi ve bu ölçümler sonucu elde edilen değerler dikkate alınarak, ilaçların dozlarının ayarlanması gerekmektedir. Tüm ilaçlar için Tİİ gerekli değildir ancak, özellikle DTA ilaçların kan konsantrasyonlarının izlenmesi ve dozların kişiselleştirilmesi gerekmektedir. Terapötik aralığı geniş olan ve önerilen dozun üzerine çıktığında dahi toksik belirtilerin gözlenmediği ya da gözlenen toksik etkilerin klinik belirtiler ile kolaylıkla izlenebildiği ilaçlar için Tİİ gerekli değildir (23).

Tİİ için örneklemeler, kan ilaç konsantrasyonu kararlı duruma ulaşmadan yapılmamalıdır. Alınan ve atılan ilaç miktarı (metabolizasyon ve atılım) eşitlendiğinde, kan ilaç konsantrasyonu kararlı duruma ulaşmış olur ve konsantrasyon sabit hale gelir. Çoklu ilaç dozlamasında, kan ilaç konsantrasyonu, bir yarı-ömürde kararlı durum konsantrasyonunun %50'sine, 2 yarı-ömürde %75'ine, 3 yarı-ömürde %87.5'ine ulaşır ve bu şekilde devam eder. İlaçtan bağımsız olarak, sabit bir dozaj rejimi ile tedaviye başlandıktan sonra 4-5 yarılanma ömrünün geçmesiyle kararlı duruma ulaşılır. Dozaj rejiminde bir değişiklik yapıldığında da kararlı duruma ulaşılması için yine 4-5 yarı-ömrün geçmesi gerekmektedir.

Doza başlandıktan sonra kararlı duruma ulaşma süresi, ilacın yarılanma ömrüne göre değişir. İlaçların kararlı duruma ulaşma süreleri bir günden kısa olabileceği gibi, 3 aydan uzun da olabilir. Kararlı duruma ulaşılmadan ilacın etkinliği ile ilgili yorum yapılması uygun değildir ve tedavi

ile ilgili yanlış kararlar verilmesine neden olabilir. Yarılanma ömrü uzun olan ilaçlar için ilaç birikimi kritik sonuçlar oluşturabileceğinden, bu ilaçların da izlemi önem taşımaktadır (16).

### **2.2.2. Terapötik İlaç İzlemi ve Dar Terapötik Aralıklı İlaçlar**

DTA ilaçlar, klinik toksisitenin oluştuğu en düşük konsantrasyonun terapötik etkinlik sağlayan konsantrasyona olan oranının 2'den küçük veya eşit olduğu ilaçlar olarak tanımlanmıştır (24). DTA ilaçlara bir örnek fenitoindir (minimum toksik konsantrasyon [20mcg/ml] : orta etkin konsantrasyon [10 mcg/ml] = 2). Dolayısıyla uygulanan DTA ilaç dozundaki küçük değişiklikler, ilacın kan konsantrasyonlarında büyük değişimler ile sonuçlanabilir.

Tİİ maliyeti yüksek bir çalışmadır. Maliyet/etkinlik oranı açısından değerlendirildiğinde digoksin, fenitoin, teofilin, lityum, aminoglikozitler, vankomisin ve bazı antiaritmik ajanların (digoksin, amiodaron, kinidin, prokainamid ve lidokain gibi) kan düzeylerinin takip edilmesi gerekmektedir (25).

#### **2.2.2.1. Digoksin**

##### *Farmakodinamik Özellikler*

Digoksin kalp kasında  $Na^+$  ve  $Ca^{++}$  iyon akımlarını etkileyerek atriyal ve ventriküler miyokardın kasılma gücünü artırması nedeniyle, kalp yetmezliğinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir dijitaldir. Etkisini, sodyum-potasyum adenozin trifosfataz ( $Na^+/K^+$ -ATPaz) enzimini inhibe ederek gösterir (26-29).

##### *Farmakokinetik Özellikler*

Digoksin, genel olarak ince bağırsağın proksimal kısmından absorbe olmakla birlikte midenin de, az da olsa absorpsiyonda rol oynadığı belirtilmektedir. Gastrik boşalma hızı ya da gastrik pH'da değişikliklere neden olan maddeler digoksinin absorpsiyonunu değiştirmez. Midenin dolu olması pik kan konsantrasyonlarını düşürebilir, ancak ilacın total absorpsiyonunu etkilememektedir. Bununla birlikte, fenitoin, sülfasalazin, neomisin, antiasitler

veya kaolin-pektin gibi ilaçlar ile birlikte uygulandığında digoksin tabletlerinin biyoyararlanımında belirgin düşüş olduğu bildirilmiştir (30).

Digoksinin absorpsiyonu, uygulanan farmasötik dozaj şekline ve hastanın durumuna göre %40 ile %100 arasında değişmektedir.

Digoksinin dağılma hacmi genellikle 5-7.3 L/kg aralığındadır. Birçok faktör ilacın dokulara bağlanmasını etkileyerek, dağılma hacminde değişikliğe neden olur.

Digoksin yaklaşık %20–25 oranında plazma proteinlerine bağlanır (30, 31).

Elektrolit düzeylerindeki değişimler de digoksinin miyokardiyal dokulara bağlanması üzerinde etkilidir. Digoksinin  $Na^+/K^+$ -ATPaz reseptörüne bağlanması, kan potasyum konsantrasyonları ile doğrudan ilişkilidir. Kan potasyum düzeylerinin düşmesi ile, digoksinin hedef organ olan miyokardiyal dokulara bağlanma oranında belirgin bir yükselme olurken, potasyum düzeylerinin yükselmesi ile bir düşüş gözlenmektedir (27).

Digoksin, %60-80'i değişmeden olmak üzere, neredeyse tamamen böbreklerden, bir kısmı da safra ve feçes yoluyla atılmaktadır. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda, digoksinin yarılanma ömrü yaklaşık 1.6 gündür (28-30).

Digoksin büyük oranda böbreklerden atıldığından, kreatinin klerensi (CrCl) ve kararlı durum kan digoksin konsantrasyonları arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Bu kriterler, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda uygun dozlamının yapılabilmesi açısından önem taşımaktadır (27).

Digoksinin terapötik aralığı literatürlerde değişmekle birlikte, yapılan çalışmalarda, alınan terapötik cevaba ve toksisiteye bağlı olarak digoksinin terapötik aralığının 0.5-2 ng/ml arasında olduğu bildirilmiştir. Erişkinlerde digoksin toksisitesi, genellikle kararlı duruma ulaşıldıktan sonra digoksin konsantrasyonunun 2 ng/ml'nin üzerine çıkmasıyla gözlenir (27, 29).

#### *Digoksin için Terapötik İlaç İzlemi*

Hasta için uygun digoksin dozunun belirlenmesinde ve digoksin kan düzeyinin takibinde dikkat edilmesi gerekenler aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

1. Genel olarak, periyodik ölçümlerde digoksin kan konsantrasyonlarının ölçülmesi tavsiye edilmemektedir. Ancak ilacın etkinliği ya da hastanın durumu (böbrek fonksiyonlarında meydana gelen bir bozukluk gibi) ile ilgili değişimler ya da toksisite şüphesi gözleendiğinde, ilaç kan konsantrasyon ölçümü istenmelidir (28, 32-34)
2. Digoksinin kan düzeyi takibinin uygun şekilde yapılabilmesi için aşağıdaki üç kriterin sağlanması gerekmektedir (28, 32, 34).
  - Digoksin düzeyi izlenmesi için uygun bir endikasyon olmalıdır.
  - Kararlı duruma ulaşılması için, kan örneği, ilaca başlandıktan 6 gün (4 yarılanma ömrü) sonra ve dağılma fazının tamamlanması için son dozdan en az 8 (tercihen 12) saat sonra alınmalıdır.
  - Laboratuvar sonuçları, hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.
3. Digoksinin terapötik aralığı 0.5-2 ng/ml'dir (27).
4. Digoksin, adipoz dokuya dağılım göstermediğinden ve böbrekler tarafından elimine edildiğinden, doz hesaplaması ideal vücut ağırlığına ve böbrek fonksiyonlarına göre yapılmalıdır (27, 31).

#### **2.2.2.2. Teofilin**

##### *Farmakodinamik Özellikler*

Teofilin, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılan etkin bir bronkodilatördür (35). Uzun yıllardır klinik kullanımda olmasına rağmen, etki mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir (36).

##### *Farmakokinetik Özellikler*

Teofilinin sıvı oral formları ve tabletleri hızla ve tamamen absorbe olur ve pik kan düzeylerine 1-2 saat içinde ulaşır (37). Enterik kaplı tabletlerde disolüsyon geciktiğinden, absorpsiyon hızında ve/veya yüzdesinde değişiklikler gözlenir. Tamamen absorbe olan ürünlerde bile, absorpsiyon hızındaki farklılıklar, kan konsantrasyonlarında değişikliklere neden olabilir. Ancak dozlama, ürünün absorpsiyon hızı ve hastanın eliminasyon hızına

uygun şekilde yapıldığında kan konsantrasyonlarını terapötik aralıkta tutmak mümkün olabilmektedir (38, 39).

Teofilin sistemik dolaşıma geçtiğinde %20-60'ı plazma proteinlerine bağlanırken, geri kalan kısmı vücut sıvılarına dağılır (40). Dağılıma hacmi 0.3-0.7 L/kg'dır (37, 40).

Teofilinin %10'u böbrekler tarafından değişmemiş halde, geri kalan kısmı ise karaciğerdeki sitokrom P-450 enzimleri tarafından inaktif metabolitlerine dönüştürülerek elimine edilir (39, 40). Teofilinin yarılanma ömrü 7-9 saattir (41). Teofilin klerensi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Kişilere göre farklı dozlama gerekmesinin nedeni eliminasyon hızındaki farklılıklardır. Total vücut klerensi, dağılıma hacmi ve eliminasyon hız sabiti, teofilinin vücuttan atılımını etkileyen faktörlerdir. Yaş, hastalıklar, tiroit fonksiyonu, sigara, diyet ve diğer ilaçlar nedeniyle değişen hepatik biyotransformasyon hızı, hastalar arası klerens değişikliklerine neden olmaktadır (38, 39).

Teofilin eliminasyonu doza bağımlı olduğundan, dozda yapılacak olan küçük değişimler teofilinin kan düzeylerinde önemli değişimlere neden olabilir. Yaş (<1 veya >65), konjestif kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, sigara kullanımı gibi birçok faktör, teofilinin yarılanma ömrünü değiştirerek kan düzeylerinin belirgin şekilde değişmesine neden olur (35).

Çeşitli hastalıkların teofilinin klerensi ve kan konsantrasyonu üzerinde önemli etkileri vardır. Konjestif kalp yetmezliği, siroz, viral hepatit, pnömoni, viral solunum yolu hastalıkları ve hipotiroidizm kan teofilin konsantrasyonlarında yükselmeye neden olmaktadır. Kistik fibrozis ve hipertiroidizmin ise teofilin klerensini artırdığı ve kan konsantrasyonlarını düşürdüğü bildirilmiştir (41, 42).

Teofilin klerensinin kişiye göre değişmesi nedeniyle kan teofilin konsantrasyonunun 5-15 µg/ml terapötik aralığında tutulabilmesi ancak dozlamada ayarlamalar yapılması ile mümkündür (41-43).

### *Teofilin için Terapötik İlaç İzlemi*

Hasta için uygun teofilin dozunun belirlenmesinde ve teofilin kan düzeyinin takibinde dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

1. Teofilin, dar terapötik aralığı nedeni ile ciddi yan etkilere neden olabileceğinden, ilacı kullanan hastaların kararlı durum kan düzeyleri dikkatle izlenmelidir (41, 42, 44).
2. Anlamlı kan düzeyleri elde edebilmek için kan düzeyi, teofilinin kararlı duruma ulaşması için gerekli olan 2-3 günlük süre sonunda ölçülmelidir (41).
3. Teofilin tedavisi alan hastalarda yapılacak olan doz değişiklikleri, klinik cevap ve kan teofilin konsantrasyonları dikkate alınarak yapılmalıdır (27).
4. Kronik solunum yolu hastalıklarında ulaşılmak istenen terapötik aralık 5-15 µg/ml'dir (41-43).
5. Hastada, ilacın klerensini etkileyecek bronkospazm gelişimi veya hastanın sağlık durumunda bozulma gibi özel durumlar olmadığı sürece, tekrar tekrar kan düzeylerine bakılması gereksizdir.

### **2.2.2.3. Fenitoin**

#### *Farmakodinamik Özellikler*

Fenitoin, tonik-klonik ve fizikomotor (grand-mal ve temporal lop) nöbet kontrolü ile, nörocerrahi sırasında veya sonrasında gelişen nöbetlerin önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır (45). Sinapslar arası iletimi etkileyerek, posttetanik potansiyalizasyonu bloke eder ve nöbetleri baskılar. Fenitoin bu etkiyi, depolarizasyon, repolarizasyon ve membran stabilitesi ile ilgili iyon akımını değiştirerek, presinaptik terminallerdeki kalsiyum Emilimini değiştirerek, kalsiyuma bağımlı sinaptik protein fosforilasyonu ve transmitter salınımını etkileyerek, sodyum-potasyum ATP-bağımlı iyonik membran pompasını değiştirerek ve siklik nükleotid oluşumu ve serebellar dolaşımı etkileyerek göstermektedir (27).

### *Farmakokinetik Özellikler*

Fenitoinin absorpsiyonu, bazı fizikokimyasal özelliklere göre değişmekle birlikte, genellikle %80-95 civarındadır. İlacın oral absorpsiyon hızı ve miktarı, partikül büyüklüğüne göre değişmektedir. Non-lineer farmakokinetik özellikleri gösterdiğinden, biyoyararlanımdaki küçük bir değişim kan düzeylerinde belirgin değişimler oluşmasına neden olur (45).

Fenitoinin dağılıma hacmi 0.6-0.8 L/kg'dır (27). Fenitoin %90-95 oranında albumin, lipoprotein ve alfa-1 asit glikoproteinlere bağlanır. Yüksek oranda albumine bağlandığından albumin düzeyindeki düşüşlerin, fenitoinin serbest fraksiyonu üzerinde belirgin etkisi vardır (46). Fenitoinin kan konsantrasyonu değerlendirilirken bu durum göz önünde bulundurulmalı ve hipoalbuminemi için düzeltilmiş fenitoin düzeyi hesaplanarak (Formül 2.1), yorumlar bu düzey üzerinden yapılmalıdır.

Hipoalbuminemi için düzeltilmiş fenitoin düzeyinin hesaplanması (27):

#### Ölçülen Düzey

$$\text{Düzeltilmiş düzey} = \frac{\text{Ölçülen Düzey}}{(\text{Albumin düzeyi} \times 0.25) + 0.1} \quad (2.1)$$

Hipoalbuminemi ile birlikte böbrek yetmezliği olan hastalarda ise fenitoinin serbest fraksiyonu artacağı ve atılımı azalacağı için yine düzeltilmiş fenitoin düzeyi hesaplanmalıdır (Formül 2.2). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, fenitoini albumin üzerinde bağlı olduğu bölgelerden ayırma kapasitesine sahip, bazı yüksek molekül ağırlıklı moleküller vücutta tutulur.

Hipoalbuminemi ve böbrek yetmezliği olan hastalar için fenitoin düzeyinin hesaplanması (27):

#### Ölçülen Düzey

$$\text{Düzeltilmiş düzey} = \frac{\text{Ölçülen Düzey}}{(\text{Albumin düzeyi} \times 0.1) + 0.1} \quad (2.2)$$

Fenitoinin yaklaşık %5'i değişmeden böbreklerden atılır. Geri kalan kısmı ise, karaciğerde metabolizasyon yoluyla vücuttan uzaklaştırılır (47). Yarılanma ömrü ortalama 22 saat olmakla birlikte, 7 ila 42 saat arasında değişebileceği belirtilmiştir (27).

Alınan terapötik cevaba ve toksisiteye bağlı olarak, fenitoinin terapötik aralığının 10-20 µg/ml arasında olduğu bildirilmiştir. Uygulanan doz, ilacın etkinlik gösterebileceği en düşük düzeyde tutularak, hem nöbet kontrolü sağlanmış, hem de doza bağımlı yan etkiler minimumda tutulmuş olur (48).

#### *Fenitoin için Terapötik İlaç İzlemi*

Hasta için uygun fenitoin dozunun belirlenmesinde ve fenitoin kan düzeyinin takibinde dikkat edilmesi gerekenler aşığıdaki şekilde sıralanabilir:

1. Dar terapötik aralığa sahip olması ve olası ilaç etkileşmeleri nedeniyle, total kan konsantrasyonları ve, bazı durumlarda (terapötik aralıkta yan etki gözleendiğinde), serbest fenitoin fraksiyonu izlenmelidir (27, 49, 50).
2. Kan fenitoin konsantrasyonunun anlamlı olması için ölçümlerin uygulamayı takiben kararlı duruma ulaşıldıktan (yaklaşık 7 gün) sonra yapılması gerekmektedir. Kararlı duruma ulaşıldıktan sonra 2-4 haftada bir kan düzeyleri kontrol edilmelidir (27).
3. Yükleme dozu verildikten 24 saat sonra, yükleme dozunun yeterli olup olmadığının belirlenmesi için kan düzeyi kontrol edilmelidir.
4. Fenitoinin terapötik aralığı 10-20 µg/ml'dir (27).

#### **2.2.2.4. Vankomisin**

##### *Farmakodinamik Özellikler*

Vankomisin, birçok gram-pozitif bakteri üzerinde etkinliğe sahip olan bakterisidal etkili bir glikopeptittir (51). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve direnç geliştirmiş diğer birçok mikroorganizmadan kaynaklanan, klinik açıdan önemli durumlarda etkindir (51, 52).

Vankomisin, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek ve bunun yanında bakteri hücre zarı geçirgenliğini artırıp, ribonükleik asit (RNA) sentezini inhibe ederek etki gösterir (51).

### *Farmakokinetik Özellikler*

Gastrointestinal sistemden absorpsiyonu zayıftır. İntramüsküler yolla verildiğinde lokal ağrıya neden olduğundan, parenteral uygulama için ancak intravenöz yol kullanılabilir (27).

Vankomisin yaklaşık %55 oranında plazma proteinlerine bağlanır (51). Yavaş bir dağılma fazına sahiptir (52).

Vankomisinin kararlı durum dağılma hacmi değişkendir (ortalama 0.5-0.9 L/kg) ve yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı gibi faktörlerden etkilenmektedir (53).

Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda ilacın eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir. Anüri varlığında ise bu sürenin 7.5 güne kadar uzayabildiği gözlenmiştir (53).

İntravenöz uygulama sonrasındaki 24 saat içinde ilacın %70-90'ı değişmemiş şekilde glomerüler filtrasyonla atılır (51,53). Vankomisin dispozisyonunda karaciğerin de etkisi olduğundan, ileri karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekmektedir (53).

Vankomisin terapötik aralığı, pik kan düzeyleri için 20-40 µg/ml ve vadi düzeyleri için ise 5-10 µg/ml olarak belirtilmiştir (51, 52, 54).

### *Vankomisin için Terapötik İlaç İzlemi*

Hasta için uygun vankomisin dozunun belirlenmesinde ve vankomisin kan düzeyinin takibinde dikkat edilmesi gerekenler aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

1. Genel olarak periyodik ölçümlerde vankomisin kan konsantrasyonlarının ölçülmesi gerekli değildir. Ayrıca, kan pik konsantrasyonları ve ortalama kararlı durum vankomisin konsantrasyonları vadi düzeylerine bağlı olarak hesaplanabildiğinden, bazı özel durumlar dışında (geçişin zor olduğu bölgelerde gözlenen menenjit ve endokardit gibi enfeksiyonlarda, hasta tedaviye cevap vermediğinde) pik konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilmemektedir (55).

2. Kan vankomisin konsantrasyonunun anlamlı olması için ölçümlerin, kararlı duruma ulaşıldıktan sonra yapılması gereklidir. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda, kan konsantrasyonları 3. dozdan sonra ölçülmelidir (52).
3. Anlamlı kan düzeyleri elde edebilmek için, pik düzeyine, infüzyonun bitiminden sonraki bir saat içinde, vadi düzeyine ise bir sonraki dozun verilmesinden yarım saat önce bakılmalıdır (27).
4. Vankomisin vadi konsantrasyonu için terapötik aralık 5-10 µg/ml, pik konsantrasyonu için terapötik aralık 20-40 µg/ml'dir (51, 52, 54).
5. Hastanın vücut ağırlığına ve CrCl'ne bağlı olarak vankomisin doz ayarlanması yapılmalıdır (55).

#### **2.2.2.5. Amikasin**

##### *Farmakodinamik Özellikler*

Amikasin, birçok gram-negatif basil (özellikle enterik bakteri) ve gram-pozitif koklar (özellikle *Staphylococcus aureus*) üzerinde in vitro bakterisidal etki göstermektedir (56).

##### *Farmakokinetik Özellikler*

Amikasinin oral yoldan absorpsiyonu zayıf olduğundan, istenen kan konsantrasyonlarına ulaşılabilmesi için, parenteral yoldan uygulama yapılmaktadır (57). İntramüsküler uygulandığında, tamamına yakını hızla absorbe olarak, uygulama sonrasında 60-90 dakika içinde pik kan konsantrasyonlarına ulaşmaktadır. İntravenöz infüzyonu takiben ise pik kan düzeylerine, hızlı bir dağılma fazı sonrası, infüzyon bitiminden yaklaşık 30-45 dakika sonra ulaşıldığı bildirilmiştir (58).

Amikasin, parenteral uygulamanın ardından hemen hemen tüm ekstrasellüler boşluğa dağılır. Ekstrasellüler sıvı kompartmanındaki değişimler (assit, konjestif kalp yetmezliği veya dehidrasyon gibi durumlar) ilacın dağılma hacminde değişikliğe neden olur ve dolayısıyla doz değişiklikleri yapılmasını gerektirir (57).

Amikasin vücuttan glomerüler filtrasyonla değişmeden uzaklaştırılır (59). Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda, uygulamadan yaklaşık 24 saat sonra, ilacın %95'inin idrarla atıldığı gözlenmiştir (58).

İlacın 2-3 saat olan yarılanma ömrü böbrek yetmezliği olan hastalarda belirgin bir şekilde (30-86 saat) uzamaktadır. İlacın farmakokinetiğinde oluşan bu gibi önemli değişimler nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun kişiye göre ayarlanması gerekmektedir (58).

Amikasin dar terapötik aralığa sahiptir ve optimum etkinlik için gereken konsantrasyon ile yüksek toksisite riskine neden olan konsantrasyon arasındaki fark çok azdır (56). En sık nefrotoksisite ve ototoksisiteye rastlanmaktadır. Standart dozlama (günde iki defa) uygulamasına kıyasla günde tek doz amikasin uygulanması ile toksisite azalmaktadır. Standart dozlama veya günde tek doz ilaç uygulamasına bağlı olarak da ilacın terapötik aralıkları değişmektedir. Standart dozlama için hedef terapötik vadi aralığı 5-10 µg/ml, pik kan konsantrasyonu ise 20-30 µg/ml'dir (57). Günde tek doz uygulamada ise, hedef terapötik vadi düzeyi <5 µg/ml olmalıdır. Günde tek doz uygulamada pik düzeyi takip edilmemektedir (60)

#### *Amikasin İçin Terapötik İlaç İzlemi*

Hasta için uygun amikasin dozunun belirlenmesinde ve amikasin kan düzeyinin takibinde dikkat edilmesi gerekenler aşağıdaki şekilde sıralanabilir (27):

1. Aminoglikozit dozunun belirlenmesinde, konjestif kalp yetmezliği, assit, böbrek yetmezliği gibi aminoglikozitlerin farmakokinetiğini etkileyebilecek olan hastalıkların değerlendirmesi yapılmalıdır. Ayrıca hastanın kullandığı diğer ilaçlar ve dozları da gözden geçirilmelidir. Aminoglikozit kullanılırken amaç, hem tedavi edici hem de toksik olmayan dozun seçilmesidir.
2. İdame dozları assitli ve obez hastalarda ideal vücut ağırlığına göre hesaplanmalıdır (Formül 2.3, Formül 2.4).

Erkeklerde İdeal Vücut Ağırlığı = 50 kg + 2.3x(150 cm üzerindeki her 2.5 cm)  
(2.3)

Kadınlarda İdeal Vücut Ağırlığı = 45 kg + 2.3x(150 cm üzerindeki her 2.5 cm)  
(2.4)

3. Pik konsantrasyonuna infüzyondan sonra ilk 30-60 dakika içinde, vadi konsantrasyonuna ise bir sonraki dozdan ½ saat önce bakılmalıdır. Pik ve vadi kan konsantrasyonlarına kararlı duruma ulaşıldıktan sonra (3. dozdan sonra) bakılmalıdır. Kan düzeyleri 3-4 gün arayla kontrol edilmelidir.
4. Amikasin için standart dozlamada önerilen vadi kan konsantrasyonu 5-10 µg/ml, pik kan konsantrasyonu ise 20-30 µg/ml'dir (57). Günde tek doz uygulama için ise önerilen vadi konsantrasyonu <5 µg/ml olmalıdır (60).

### **2.2.3. Terapötik İlaç İzleminde Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar**

İlaç konsantrasyonları, genellikle kanda veya kan örneklerinin toplanmasının güç olduğu durumlarda; tükürükte (bağlı olmayan ilaç konsantrasyonu hakkında bilgi verir) ölçülmektedir. İlaçların kan düzeylerinin ölçülmesinin başlıca nedeni, ilaçların absorpsiyonlarının ve atılımlarının kişiden kişiye önemli derecede değişiyor olmasıdır.

Örnek alma zamanı, ölçülen ilaç konsantrasyonunun yorumlanmasında önemlidir. Çoğu ilaç için alınan cevap ve konsantrasyon arasındaki ilişki, dozdan belirli bir zaman sonra ölçülen kararlı durum konsantrasyonlarına bağlıdır (20). Vadi konsantrasyonu bir sonraki dozdan hemen önceki konsantrasyondur ve ilacın vücuttaki en düşük konsantrasyonunu gösterir. Benzer şekilde pik konsantrasyonları da, ilaç dağılımı sonrası en yüksek konsantrasyonu verir. Ancak pik konsantrasyonlarının, uygulama yolu (intravenöz veya oral), ürün formülasyonu (hızlı salım veya yavaş salım), hastalıklar ve farmakokinetik özellikler gibi çeşitli faktörlerden etkilenmesi, doğru zamanda ölçüm yapılmasını zorlaştırmaktadır (25). İlaç konsantrasyonlarının değerlendirilmesinde, genellikle vadi konsantrasyonlarından

yararlanılmaktadır. Ancak, antibiyotiklerde pik konsantrasyonlarının takibi de tercih edilebilmektedir. Konsantrasyon ve alınan cevap arasındaki ilişki bazı durumlarda bir eşik değere; örneğin minimum inhibitör konsantrasyona göre tanımlanmaktadır (20).

Tİİ'nde dikkat edilmesi gereken bir nokta da, hastanın diğer hastalıklarının ya da kullandığı diğer ilaçların, aldığı ilaçların etkinliğini değiştirebilecek özellikte olup olmadığıdır. YBÜ gibi bazı bölümlerde yatan hastalar, tanısı konmuş olan bir hastalığın tedavisi veya profilaksisi amacıyla, genellikle birçok ilacı bir arada kullanmaktadırlar. Bu durumda da doktorlar, bu ilaçlarda optimum terapötik etkiyi sağlamak ve ilaçlara bağlı yan etki gelişme sıklığını en aza indirmek için gereken ilaçların düzeylerini takip etmektedirler (25).

İlaçların dozlamasında değişiklik yapılmasını gerektiren en önemli iki durum, hastada böbrek veya karaciğer yetmezliği olmasıdır. Böbrekler yoluyla atılan ilaçlarda izlenen en önemli parametrelerden biri glomerüler filtrasyon hızıdır ve genellikle CrCl'nin hesaplanması yoluyla izlenir (25). Kreatinin klerens değerleri aşağıdaki şekilde hesaplanır.

$$\text{CrCl} = \frac{(140 - \text{Yaş}) \times \text{Kilo}}{72 \times \text{SCr}} \times [0.85 \text{ (bayanlarda)}]$$

(2.5)

CrCl: kreatinin klerens

SCr: serum kreatinin

Tİİ'nin uygun yapılması, ilaç kan konsantrasyonunun ölçülüp hedef aralık ile karşılaştırılmasından daha fazlasını gerektirmektedir. Hastanın klinik durumu (yaş, ağırlık, böbrek yetmezliği vs.) ve beraber aldığı ilaçlar değerlendirilerek gerekli başlangıç dozuna ve daha sonraki doz değişikliklerine karar verilmelidir. Doğru ve klinik açıdan anlamlı ilaç konsantrasyonları ancak doktor, hemşire ve eczacıların (Tİİ ekibi) birlikte çalışması ile elde edilebilir.

İdeal bir Tİİ ekibi, klinik farmakolog, klinik eczacı ve analitik uzmanlarından oluşmalıdır (61). Bu ekip, Tİİ'nde dikkat edilmesi gereken konular konusunda hastayı, hastanın bakımından sorumlu hemşireleri, eczacıları ve doktorları ve testlerin yapılacağı laboratuvarların sorumlularını bilgilendirmelidir.

DTA ilaçlarda Tİİ'nin kullanılmasını gerektiren durumlar;

- Toksikite şüphesi,
- Tedaviye yetersiz cevap alınması,
- Tedavi rejimine uyuncun değerlendirilmesi,
- Doz rejiminde herhangi bir değişiklik yapılmasının ardından tedavinin yeniden değerlendirilmesi,
- Hastanın klinik durumundaki değişiklikler,
- Potansiyel ilaç etkileşimleri olarak belirtilmiştir (62).

Hastaların tedavisine katkıda bulunmak amacıyla Tİİ'nin doğru şekilde uygulanabilmesi için aşağıdaki parametrelerin tam ve doğru olarak yerine getirilmesi gerekmektedir.

- Testin istenmesi için uygun sebep,
- Kararlı duruma ulaşıldıktan sonra doğru örnekleme zamanı (kararlı duruma ulaşılması için gereken 5 yarılanma ömrünün geçmiş olmasına dikkat edilmelidir),
- Doğru ve tam analiz,
- Sonuca göre uygun değerlendirme (61).

Kan konsantrasyon ölçümlerinin doğru yorumlanabilmesi için örnek alınırken aşağıdaki bilgilerin net olarak sağlanması gerekmektedir (25):

- Konsantrasyonun örneklendiği zaman,
- Son ilaç dozunun verildiği zaman,
- Yakın zamanda atlanan doz olup olmadığı,
- İntravenöz uygulanan ilaçlar için infüzyon süresi.

Bu bilgilerin, klinik eczacı tarafından her hasta için bireysel olarak kaydedilmesi ve yukarıdaki bilgiler doğrultusunda uygun zamanlarda kan ilaç konsantrasyonlarının izlenerek yorumlanması ile doğru ve uygun Tİİ uygulamaya konulmuş olur. Böylece tüm sağlık çalışanlarının katkısı ile optimum ilaç tedavisi ve hasta bakımı sağlanır.

#### 2.2.4. Terapötik İlaç İzleminin Tedavi Masraflarına Etkisi

Tİİ, hasta bakımı kalitesinin yükseltilmesinde farmakoekonomiye olan katkıları göz önüne alındığında, günümüzde önemle üzerinde durulması gereken bir konudur. Optimum terapötik cevap ve minimum toksisitenin sağlanması için, kan konsantrasyonlarının ölçülmesi yoluyla doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Kan konsantrasyonları için doğru ölçüm zamanlarının tespiti ve sonuçlarının doğru olarak değerlendirilebilmesi ihtiyacı, hastanelerde farmakokinetik servislerinin bulunması gerekliliğini ortaya koymuştur. Yapılan bir çalışmada 1989'da klinik farmakokinetik servisi bulunan hastanelerin oranı % 40 iken, 1992'de bu oranın ancak % 57'ye ulaştığı bildirilmiştir (63).

Destache ve diğ. (64) prospektif, randomize bir çalışmada aminoglikozit tedavisi almakta olan ve klinik farmakokinetik servisi tarafından takip edilen 110 hastayı incelemiştir. Bu çalışmanın sonucunda, klinik farmakokinetik servisinin önerileri dikkate alındığında, hastaların hastanede kalış süresinde belirgin bir düşüş olduğu bildirilmiştir. Aynı araştırmacının diğer bir çalışmasında ise, aminoglikozit tedavisi alan ve klinik farmakokinetik servisi tarafından izlenen 75 hasta ile kontrol grubu olarak 70 hasta takip edilmiştir (65). Çalışma sonucunda farmakokinetik servisi hastalarında, hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu ( $322.67 \pm 270.28$  saat; kontrol grubu  $442.89 \pm 538.81$ ,  $p= 0.087$ ) ve bu hastaların sağlık durumlarında daha az alevlenmeler ( $50.05 \pm 70.38$  saat; kontrol grubu  $92.23 \pm 122.50$ ,  $p<0.05$ ) gözlemlendiği bulunmuştur. Servisteki hasta başına maliyet 85\$ olarak bildirilmiştir. 500 hasta için klinik farmakokinetik servisi ile sağlanacak karın yıllık 2.220.540\$ olduğu hesaplanmıştır.

Yine aynı çalışmada, tedavi süresince nefrotoksisite görülme sıklığı, klinik farmakokinetik servisi tarafından takip edilen hastalarda %7 iken, servis tarafından izlenmeyen hastalarda %14.7 olduğu bildirilmiştir (65). Eisenberg ve diğ. (66) tarafından yapılan bir çalışmada ise, nefrotoksisite gelişmesinin maliyetinin, her vaka için, 2501\$ olduğu gösterilmiştir. Bu iki çalışma

nefrotoksisite gelişiminin önlenmesinde klinik farmakokinetik servisinin etkisini açıkça ortaya koymaktadır.

Burton ve diğ. (67), enfeksiyon hastalarında aminoglikozit tedavisinin sonuçlarını incelemişlerdir. Hastalar bir kontrol grubu (dozlama doktorlar tarafından yapılmıştır; n= 75) ve bir deney grubu (dozlama farmakokinetik programına göre yapılmıştır; n= 72) şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Her iki grupta da, dozlama değişiklikleri yapılırken kan aminoglikozit konsantrasyonları esas alınmıştır. Tedaviye verilen cevabın, deney grubunda (%60, 42/68) kontrol grubuna (%48, 36/68) göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Toksisite görülme sıklığı, istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte kontrol grubunda (7/75; %9.7) deney grubuna (4/72; %5.1) göre yüksek bulunmuştur. Hastanede kalış süresinin ise, kontrol grubunda (20.3 gün) deney grubuna (16 gün) göre yüksek olduğu gözlenmiştir. Hastanede kalış süresi göz önünde tutulduğunda, deney grubunda hasta başına 1311\$ değerinde bir kazanç olduğu bildirilmiştir.

Wade ve diğ. (68) tarafından teofilin tedavisinde kan konsantrasyonunun takibinin önemi konusunda bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, klinik eczacılar tarafından, doktorların teofilin kan düzeylerini takip ederken, dozun verilmesinden sonra geçen zamana dikkat etmeksizin örnekleme istedikleri gözlenmiştir. Bir yıllık bir süre içinde 348 hastada 595 teofilin kan düzeyi ölçülmüştür. Bu kan konsantrasyonlarının 259'u (%43.5) yanlış zamanda örneklenmiş ve 12.419 \$ laboratuvar masrafına neden olmuştur. Uygun olmayan ölçüm yapılması sonucu, 147 hastadan elde edilen teofilin düzeylerine bağlı olarak 73 (%49.7) hastada uygun olmayan dozaj değişimleri yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, bu hastanede teofilinin kan konsantrasyonlarının takibinde klinik eczacı desteğine ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Tİİ yeni gelişmekte olan bir kavramdır ve ilaç tedavisinde yerini hızla almaktadır. Kan düzeyleri takip edilmesi gereken hastaların doğru seçimi, gereksiz harcamalar yapılmaması açısından oldukça önemlidir (23).

Yanlış zamanda ölçülen kan düzeylerine bakılarak yapılacak hatalı bir doz değişimi, hastada toksisiteye varabilecek ciddi sonuçlar doğurabileceği

gibi, hastanın hastanede kalış süresini ve dolayısıyla hastane masraflarını artırabilecektir. Hastanede kalış süresinin uzaması ise, hem doğrudan hem de dolaylı olarak hastane enfeksiyonlarına yakalanma riskinin artmasına ve böylece hasta maliyetinin artmasına neden olacaktır. Tİİ ile doğru zamanlarda ilaçların kan düzeylerinin ölçülmesi, hem gereksiz yere yapılacak laboratuvar masraflarını, hem de elde edilen yanlış sonuçların değerlendirilmesi ile verilebilecek hatalı kararları önlemiş olacaktır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Gereçler**

Çalışma süresince Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'nde (İH-YBÜ) yatan tüm hastaları, kullandıkları ilaçları ve bu ilaçların düzeylerine bakılmak için yapılan örnekleme takibi amacıyla 'Hasta Takip Formları' kullanılmıştır. Digoksin, teofilin ve fenitoin için ayrı bir form (Ek 1); vankomisin ve amikasin için ayrı bir form (Ek 2) olmak üzere toplam iki tip 'Hasta Takip Formu' kullanılmıştır.

Bu çalışmada hastaların hastalık durumunun ciddiyetini değerlendirmek amacıyla APACHE II skorlama sistemi kullanılmıştır (69) (Ek 3).

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'nun 25.03.2004 tarih ve HEK 04/29-22 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

#### **3.2. Yöntemler**

Bu klinik çalışma 1 Şubat 2004 – 31 Temmuz 2004 tarihleri arasında 3'er aylık periyotlar halinde yapılmıştır.

##### **3.2.1. Asistanlara Eğitim Verilmesi**

Bu çalışmada, İH-YBÜ'nde her üç ayda bir rotasyon yapan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli birinci yıl asistanları ile birlikte çalışılmıştır. Çalışma 1 Şubat 2004 – 30 Nisan 2004 ve 1 Mayıs 2004 – 31 Temmuz 2004 tarihleri arasında 3'er aylık iki periyot halinde yapılmıştır. Çalışma süresince 3 kişiden oluşan asistan gruplarına, her iki rotasyonun başlamasından 45 gün sonra (16 Mart ve 17 Haziran) aynı ünite görev yapan klinik eczacı tarafından "DTA İlaçlar ve Kan Düzeylerinin İzlemi" başlıklı, 1 saat süreli bir seminer verilmiştir. Bu seminerde, eğitim öncesi karşılaşılan başlıca problemler esas alınarak, DTA ilaçlardan digoksin, teofilin, fenitoin, amikasin ve vankomisin hakkında genel bilgilerin yanısıra,

ilaç etkileşmeleri, kan düzeylerinin izlemi, kan düzeylerini etkileyen faktörler, örnek alma zamanı ve doz ayarlanması konuları hakkında bilgi verilmiştir.

### **3.2.2. Hasta Bilgilerinin Kaydı**

İH-YBÜ'nde yapılan çalışma süresince (6 ay) yoğun bakımda tedavi gören hastalardan, çalışma kapsamındaki 5 ilaçtan (digoksin, teofilin, fenitoin, vankomisin, amikasin) herhangi birini ya da birkaçını kullanan hastalar ile ilgili aşağıdaki bilgiler hasta takip formlarına kaydedilmiştir.

- Hastanın demografik bilgileri (yaş, kilo, cinsiyet, boy),
- Hastanın hastaneye yatış nedeni,
- Hastanın İH-YBÜ'ne yatış nedeni,
- Hastanın İH-YBÜ'nde kalış süresi (İH-YBÜ'ne yatış ve çıkış tarihleri),
- APACHE II skoru,
- İlacın endikasyonu,
- İlacın dozu ve veriliş yolu,
- Bakılan kan düzeyi, tarih ve alınan örnek zamanı,
- Kan düzeyini etkileyen faktörler (ilaçlar, enteral beslenme, böbrek fonksiyonu ve laboratuvar değerleri),
- İlaç intoksikasyonu söz konusu ise neden olan ya da şüphelenilen faktör,
- Bakılan kan düzeyi sonucuna göre asistanlar tarafından yapılan müdahale veya değişiklikler.

### **3.2.3. Yapılan Örneklemelerin Kaydedilmesi**

Eğitim öncesi ve eğitim sonrasında çalışma kapsamındaki 5 ilaç için kan düzeyleri takip edilmiş ve doktorlar tarafından yapılan örneklemeler hasta takip formlarına kaydedilmiştir. Örneklemelerin doğru şekilde izlenebilmesi için, örneğin alındığı zaman ve bununla ilişkili olarak son dozun verildiği zaman düzenli olarak kaydedilmeye çalışılmıştır.

### 3.2.4. Yapılan Örneklemelerin Değerlendirilmesi

Çalışma süresince alınan her bir kan düzeyi için örnek alma zamanının uygunluğu, kan düzeyi ile ilgili olarak doktorun yorumu ve klinik eczacının yorumu değerlendirilmiştir. Kan düzeyi bakılması için gerekli endikasyon, kan düzeyi bakılması için doğru zamanlama ve uygun müdahale gibi kriterler bu güne kadar konu ile ilgili yayınlanan literatürlerden edinilen bilgiler doğrultusunda belirlenmiştir.

Hastaların kan düzeylerine bakılması için, hastanın durumunun veya zamanın uygun olup olmadığı aşağıdaki 7 değerlendirme kriteri üzerinden değerlendirilmiştir.

1. Kan ilaç konsantrasyonu bakılması için endikasyon yoktur;
2. İlaça başladıktan sonra kararlı duruma ulaşıldığı için kan ilaç konsantrasyonu bakılmıştır;
3. Doz değişikliği sonrası, tekrar kararlı duruma ulaşıldığı için kan ilaç konsantrasyonu bakılmıştır;
4. Toksikite şüphesi olduğu için kan ilaç konsantrasyonu bakılmıştır;
5. İlaç klerensinde meydana gelen bir değişiklikten şüphelenildiği için kan ilaç konsantrasyonu bakılmıştır;
6. Uygulanan ilaç tedavisinden yetersiz cevap alındığı için kan ilaç konsantrasyonu bakılmıştır;
7. Yeni yatan hastanın uyunç sorunu olduğundan şüphelenildiği için kan ilaç konsantrasyonu bakılmıştır.

Örnek alma zamanı ve ilacın kan düzeyinin uygun olup olmadığı değerlendirilirken Tablo 3.1 esas alınmıştır.

**Tablo 3.1.** İlaç kan düzeyleri için terapötik aralıklar ve uygun örnek alma zamanları (27, 28, 41, 51, 53, 60).

İLAÇLAR	Terapötik Aralık	Kararlı Duruma Ulaşma Zamanı	Örnek Alma Zamanı
<b>DİGOKSİN</b>	0.5-2 ng/ml	5-7 gün	Dozdan 12 saat sonra
<b>TEOFİLİN</b>	5-15 µg/ml	2-3 gün	Vadi düzeyi
<b>FENİTOİN</b>	10-20 mg/L	7-14 gün	Vadi düzeyi
<b>VANKOMİSİN</b>	20-40 mg/L (Tepe düzeyi) 5-10 mg/L (Vadi düzeyi)	30 saat 14-28 gün (anefrik hastalarda)	Vadi düzeyi
<b>AMİKASİN</b>	15-35 mg/L (Tepe düzeyi) <5 mg/L (Vadi düzeyi)	12-14 saat 6-12 gün (anefrik hastalarda)	Vadi düzeyi

İH-YBÜ'ne rotasyona gelen dahiliye asistanlarının ilaç kan düzeyleri izlemi ve bakılan kan düzeyleri ile ilgili olarak yaptıkları müdahale ve değişikliklerin eğitim öncesi (rotasyonun ilk 45 günlük süresi) ve eğitim sonrası (rotasyonun ikinci 45 günlük süresi) karşılaştırma ve değerlendirmesinin yapılabilmesi için İH-YBÜ'ndeki klinik eczacı tarafından asistanlara, istisnai durumlar dışında herhangi bir müdahale ve öneri yapılmamıştır. Ancak, hastanın sağlık durumunu ciddi bir şekilde etkileyebileceği düşünülen durumlarda, hastaları günlük olarak takip eden klinik eczacı tarafından müdahalede bulunulmuştur. Klinik eczacı tarafından yapılan müdahaleler ayrı olarak değerlendirilmiştir.

Kan düzeyi bakılmasını takiben doktorların yaptığı ve klinik eczacının yapılması gerektiğini gördüğü müdahaleler ise aşağıdaki 7 madde üzerinden değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır.

1. Aynı doza devam edilmeli;
2. İlaç kesilmeli (endikasyon uygun değil);
3. Doz değiştirilmeli;
4. İlaç kesilmeli (toksikite söz konusu);
5. Kan düzeyi bakılmalı;
6. Doz atlanmalı;
7. Doz verilmeli.

### **3.2.5. İstatistiksel Analiz Yöntemi**

Eğitim öncesi ve eğitim sonrası uygun olmayan örnekleme zamanının, doktorlar ile klinik eczacının görüş birliğinde olmadığı durumların (farklı görüş) ve yapılan müdahalelerin karşılaştırılması için gereken yerlerde Fisher Kesin Ki-Kare Testi ve Student t-Testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS 11.0 programı kullanılmıştır. Sonuçlar gerektiği yerlere göre, ortalama±standart sapma veya sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir. Güven aralığı %95 olarak seçilmiş ve sonuçlar p değerinin  $\alpha$  yanılma düzeyinden büyük ( $p>0.05$ , gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız) veya küçük ( $p<0.05$ , gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı) olmasına göre değerlendirilmiştir.

### **3.2.6. İlaç Kan Düzeylerinin Analiz Yöntemi**

Çalışmada izlemi yapılan ilaçların kan düzeyleri Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarları'nda ölçülmüştür. Digoksin ve fenitoin kan düzeyleri Abbott AXSYM System® cihazı ile spektrofotometrik yöntem kullanılarak tayin edilmiştir. Amikasin kan düzeyleri, spektrofotometrik yöntem ile Abbott TDX® cihazı tarafından ölçülmüştür. Teofilin ve vankomisin düzeylerinin tayininde ise tubulidimetrik yöntemi esas alan Roche Cobas Integra 800® cihazı kullanılmıştır.

### **3.2.7. Çalışmanın Ekonomik Etkisinin Değerlendirilmesi**

Bu klinik çalışma, kan düzeyi bakılmasının maliyeti açısından da değerlendirilmiştir. Hesaplamalar, öngörülen kriterler olmadığı durumlarda yapılan örneklemelemlerden yola çıkılarak yapılmıştır. Klinik eczacının yoğun bakımda bulunması ile elde edilecek yıllık kazanç, bir ay içinde bakılan uygun olmayan kan düzeyleri üzerinden hesaplanarak bulunmuştur. Aylık kazanç, toplam 3 aylık eğitim öncesi süreç üzerinden değerlendirilmiştir.

Bir ilaç kan düzeyi bakılmasının (çalışmadaki tüm ilaçlar için) hastaneye maliyeti 23.310 YTL' dir. Bunun dışında hastanede kalış süresi, bu süre boyunca hasta için yapılan harcamalar (kullandığı ilaçlar, sağlık çalışanlarının hastaya harcadığı zaman) gibi faktörler de hastanın hastaneye olan maliyetini etkilemektedir. Ancak yoğun bakımdaki hastalar, çalışmada takip edilen ilaçlar dışında birçok ilaç kullandıklarından ve farklı hastalıkları olduğundan, bu faktörlerin değerlendirilmesi zor ve yanıltıcı olacaktır. Bu nedenle bu gibi faktörlerin değerlendirilmesi çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya eğitim öncesi 30, eğitim sonrası 21 hasta katılmıştır. Eğitim öncesi ve eğitim sonrası periyotlar arda ardına olduğu için, 6 hastanın hem eğitim öncesinde hem de eğitim sonrasında izlemi yapılmıştır. Bu hastalara ait ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Eğitim öncesi ve eğitim sonrası dönemde hastalara ait özellikler.\*

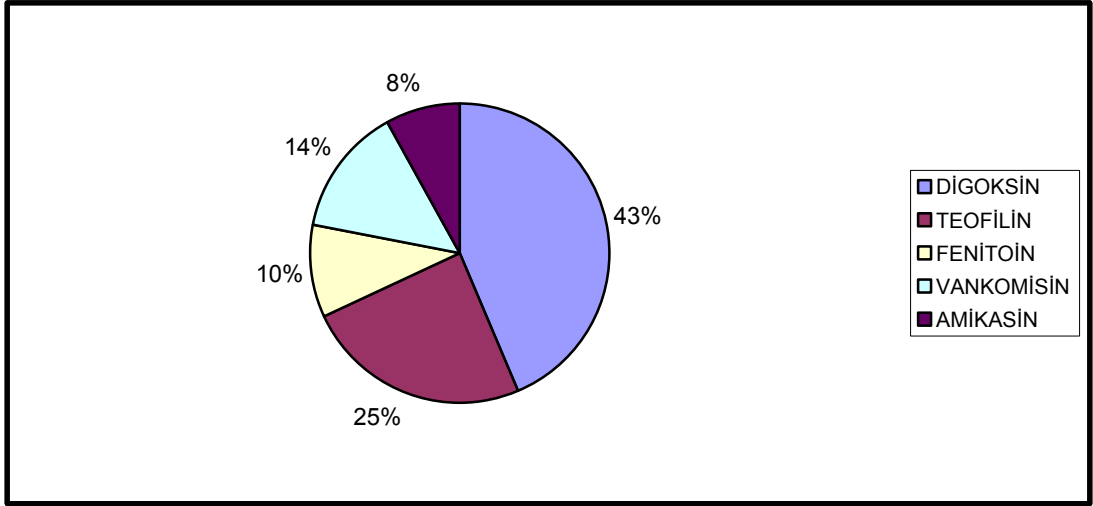
	Eğitim Öncesi N=30	Eğitim Sonrası n=21	p değeri
Yaş (yıl) (ortalama $\pm$ SS)	67.3 $\pm$ 19.2	65.1 $\pm$ 16.0	0.66
Cinsiyet			
Kadın	14	13	0.43
Erkek	16	8	
APACHE-II Skoru (ortalama $\pm$ SS)	21.6 $\pm$ 10.0	21.3 $\pm$ 7.3	0.89
Hastanede Yatış Süresi (gün) (ortalama $\pm$ SS)	19.2 $\pm$ 18.7	22.8 $\pm$ 23.6	0.55

n: örnekleme sayısı; SS: standart sapma

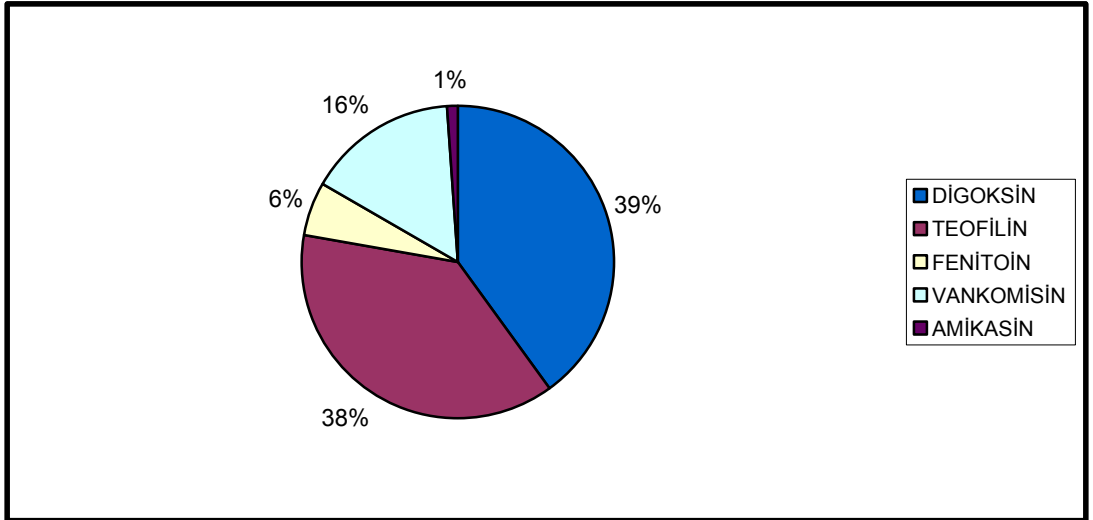
### 4.2. Kan Düzeylerinin İzlenmesi

Bu çalışmada, eğitim öncesi 110 ve eğitim sonrası 90 olmak üzere toplam 200 kan düzeyi izlemi yapılmıştır. Kan düzeyi takip edilen hasta sayısı, eğitim öncesi 30 ve eğitim sonrası 21 olmak üzere, toplam 51'dir.

Çalışmada digoksin, teofilin, fenitoin, vankomisin ve amikasinin kan düzeyleri takip edilmiştir. Eğitim öncesinde ve eğitim sonrasında en çok digoksin örnekleme yapıldığı gözlenmiştir (Şekil 4.1, Şekil 4.2).



Şekil 4.1. Eğitim öncesi yapılan örneklemelerin (n=110) ilaçlara göre dağılım grafiği.



Şekil 4.2. Eğitim sonrası yapılan örneklemelerin (n=90) ilaçlara göre dağılım grafiği.

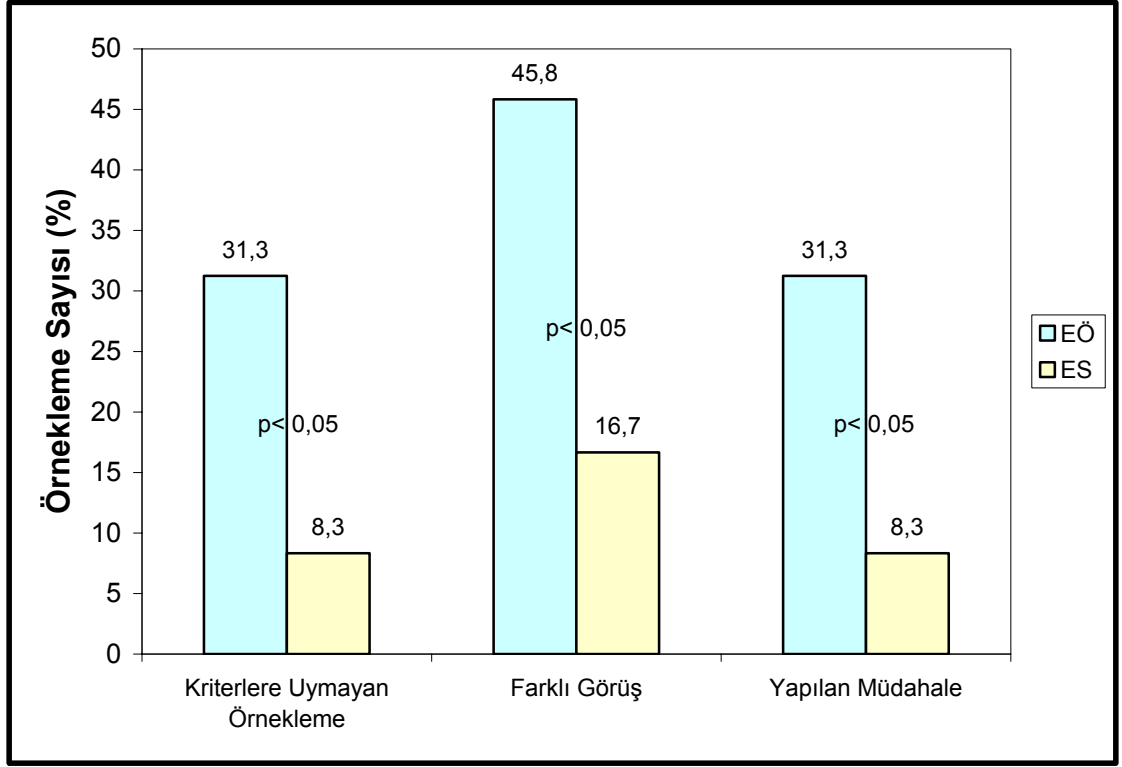
#### 4.2.1. Digoksinin Kan Düzeylerinin İzlenmesi

Eğitim öncesi 48 ve eğitim sonrası 36 olmak üzere toplam 84 digoksin kan düzeyi izlemi yapılmıştır. Digoksin kan düzeyi takip edilen hasta sayısı eğitim öncesi 21 ve eğitim sonrası 15 olmak üzere, toplam 36'dır.

Eğitim 6ncesi 15 (%31.3) 6rneklemede, eğitim sonrası ise 3 (%8.33) 6rneklemede digoksin kan d6zeyi bakılması için gerekli kriterler olmadan kan d6zeyi bakıldığı g6zlenmiştir (şekil 4.3). Bu kan d6zeylerinden, eğitim 6ncesi kararlı duruma ulaşılmadan bakılan kan d6zeyi sayısı 8 (%16.7) iken, yoğun bakım doktorlarına verilen eğitim sonrası bu sayı 1'e (%2.8) d6řm6řt6r. Geri kalan d6zeyler ise kararlı duruma ulaşıldıktan sonra bakılmış olmalarına rağmen, hastanın genel durumunda bir değişiklik olmaması (klerens değişikliği, toksisite belirtileri, tedaviden yanıt alınamaması) ve ilaç rejiminde bir değişiklik yapılmaması nedeniyle çalışmada 6ng6r6len değerlendirme kriterlerini sağlayamamıştır. Eğitim 6ncesi ve eğitim sonrası 6ng6r6len kriterlere uymayan d6zey sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Bu çalışmada, digoksin için kan d6zeyi izlemi gerektiren kriterlerden en sık rastlanılan ilk 66, ilaç klerensinde değişiklikten, toksisiteden ve yeni yatan hastanın uyunç sorunu olduğundan ř6phenilmesi olmuştur.

Klinik eczacı tarafından, eğitim 6ncesi 22 (%45.8) 6rnekleme, eğitim sonrasında ise 6 (%16.7) 6rnekleme sonrasında, doktorların ilaç ile ilgili yaptığı m6dahalenin uygun olmadığı saptanmıştır (şekil 4.3). Bu 6rneklemeleden eğitim 6ncesi 15 (%31.3), eğitim sonrası ise 3'6nde (%8.3) kritik bir sonuç oluşabileceği d6ř6n6ld6đ6 için, klinik eczacı tarafından m6dahalede bulunulmuştur (şekil 4.3). Eğitim 6ncesi ve eğitim sonrası farklı g6r6ř g6zlenen 6rnekleme sayıları ve yapılan m6dahaleler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).



Şekil 4.3. Digoksin örneklemelerinde öngörülen kriterlere uymayan örnekleme, görüş farklılığı gözlenen örnekleme ve klinik eczacı tarafından yapılan müdahale yüzdelerinin eğitim öncesi (n=48) ve eğitim sonrası (n=36) karşılaştırılması (EÖ: Eğitim öncesi, ES: Eğitim sonrası).

Eğitim öncesi ve sonrası, digoksin toksisitesi şüphesiyle yoğun bakıma gelen toplam 8 hastanın 7'sindeki toksisite, böbrek fonksiyon bozukluğundan, 1'inde ise ilaç etkileşmesinden (verapamil) kaynaklanmıştır. Yoğun bakımda yatan hastalarda, çalışma süresince digoksin toksisitesi gelişmemiştir.

Eğitim öncesi digoksin ile ilaç etkileşmesine rastlanmamıştır. Eğitim sonrası ise, 3 ayrı hastada digoksin ile etkileşen ilaçların birlikte (eritromisin, amiodaron ve spironolakton) kullanıldığı gözlenmiştir.

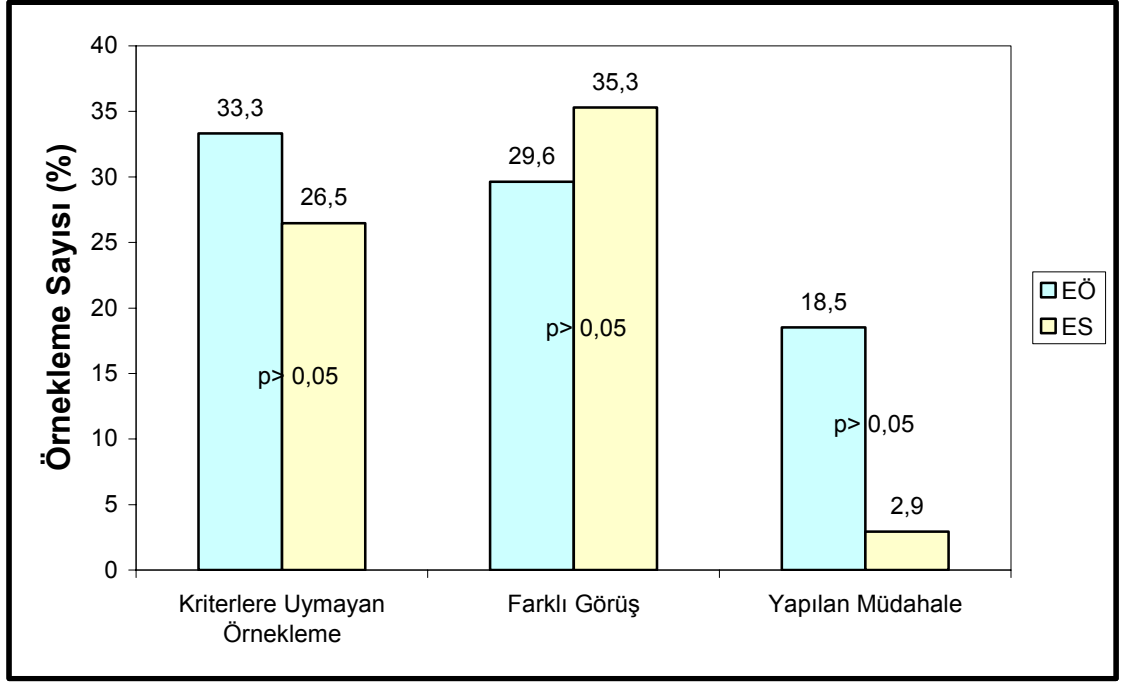
#### 4.2.2. Teofilinin Kan Düzeylerinin İzlenmesi

Eğitim öncesi 27 ve eğitim sonrası 34 olmak üzere toplam 61 teofilin kan düzeyi izlemi yapılmıştır. Teofilin kan düzeyi takip edilen hasta sayısı eğitim öncesi 9 ve eğitim sonrası 7 olmak üzere, toplam 16'dır.

Eğitim öncesi ve eğitim sonrası 9'ar (sırasıyla %33.3, %26.5) örneklemede teofilin kan düzeyi bakılması için öngörülen kriterler olmadan kan düzeyi bakıldığı gözlenmiştir (Şekil 4.4). Bakılan bu kan düzeylerinden, eğitim öncesi kararlı duruma ulaşılmadan bakılan kan düzeyi sayısı 4 (%14.8) iken, eğitim sonrası bu sayı 1'e (%2.9) düşmüştür. Geri kalan düzeyler ise kararlı duruma ulaşıldıktan sonra bakılmış olmalarına rağmen, hastanın genel durumunda bir değişiklik olmaması (toksikite belirtileri, tedaviden yanıt alınamaması, ilaç etkileşmesi) ve ilaç rejiminde bir değişiklik yapılmaması nedeniyle çalışmada öngörülen kriterleri sağlayamamıştır. Çalışma sonucunda eğitim öncesi ve eğitim sonrası öngörülen kriterlere uymayan düzey sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Bu çalışmada, teofilin için kan düzeyi izlemi gerektiren kriterlerden en sık rastlanılan ilk ikisi, ilaç klerensinde değişiklikten şüphelenilmesi ve ilaca başlandıktan sonra kararlı duruma ulaşılmaması olmuştur.

Klinik eczacı tarafından, eğitim öncesi 8 (%29.6) örnekleme sonrasında, eğitim sonrasında ise 12 (%35.3) örnekleme sonrasında, doktorların ilaç ile ilgili yaptığı müdahalenin uygun olmadığını saptanmıştır. Eğitim öncesi ile eğitim sonrası karşılaştırıldığında klinik eczacının müdahalesini gerektiren olgu sayısı 5'den (%18.5) 1'e (%2.9) düşmüştür (Şekil 4.4). Eğitim öncesi ve eğitim sonrası farklı görüş gözlenen örnekleme sayıları ve yapılan müdahaleler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).



Şekil 4.4. Teofilin örneklemelerinde öngörülen kriterlere uymayan örnekleme, görüş farklılığı gözlenen örnekleme ve klinik eczacı tarafından yapılan müdahale yüzdelerinin eğitim öncesi (n=27) ve eğitim sonrası (n=34) karşılaştırılması (EÖ: Eğitim öncesi, ES: Eğitim sonrası).

Teofilin toksisitesi eğitim öncesi 1 hastada gözlenmiştir. Bu hasta yüksek teofilin kan düzeyi ile yoğun bakıma yatırılmış, hastaya gerekli müdahale yapılmıştır. Yoğun bakımda yatan hastalarda çalışma süresince teofilin toksisitesi gözlenmemiştir.

Eğitim öncesi ve eğitim sonrası 1'er hastada siprofloksazin ile ilaç etkileşmesine rastlanmıştır. İlaç kan düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığından klinik açıdan müdahale edilmesini gerektiren bir durum oluşmamıştır.

### 4.2.3. Fenitoinin Kan Düzeylerinin İzlenmesi

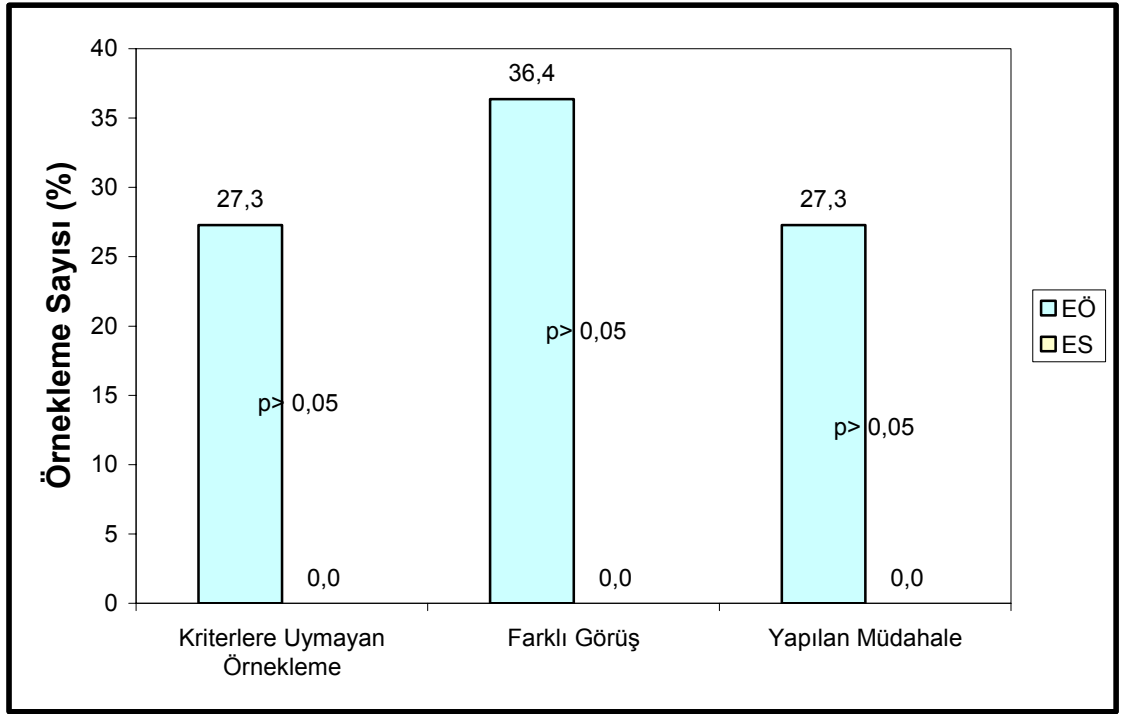
Eğitim öncesi 11 ve eğitim sonrası 5 olmak üzere toplam 16 fenitoin kan düzeyi izlemi yapılmıştır. Fenitoin kan düzeyi takip edilen hasta sayısı eğitim öncesi 4 ve eğitim sonrası 3 olmak üzere, toplam 7'dir.

Eğitim öncesi 3 (%27.3) örneklemede fenitoin kan düzeyi bakılması için öngörülen kriterler olmadan kan düzeyi bakıldığı gözlenmiştir (Şekil 4.5). Bu kan düzeylerinden, kararlı duruma ulaşılmadan bakılan kan düzeyi sayısı 2'dir (%18.2). Geri kalan 1 düzey ise kararlı duruma ulaşıldıktan sonra bakılmış olmasına rağmen, hastanın genel durumunda bir değişiklik olmaması (toksikite belirtileri, tedaviden yanıt alınamaması) ve ilaç rejiminde bir değişiklik yapılmaması nedeniyle çalışmada öngörülen kriterleri sağlayamamıştır. Çalışma sonucunda eğitim öncesi ve eğitim sonrası öngörülen kriterlere uymayan düzey sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Bu çalışmada, fenitoin için kan düzeyi izlemi gerektiren kriterlerden en sık rastlanılan ilk ikisi, ilaç klerensinde değişiklikten şüphelenilmesi ve yeni yatan hastanın uyunç sorunu olup olmadığının incelenmesidir.

Klinik eczacı tarafından tüm fenitoin düzeyleri için düzeltilmiş fenitoin düzeyleri hesaplanmıştır ve bunlar esas alınarak müdahalelerde bulunulmuştur.

Klinik eczacı tarafından, eğitim öncesi 4 (%36.4) örnekleme sonrasında, doktorların ilaç ile ilgili yaptığı müdahalenin uygun olmadığı saptanmıştır. Bunlardan 3'ünde (%27.3) kritik bir sonuç oluşabileceği düşünüldüğünden, klinik eczacı tarafından müdahalede bulunulmuştur (Şekil 4.5). Eğitim öncesi ve eğitim sonrası farklı görüş gözlenen örnekleme sayıları ve yapılan müdahaleler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).



Şekil 4.5. Fenitoin örneklemelerinde öngörülen kriterlere uymayan örnekleme, görüş farklılığı gözlenen örnekleme ve klinik eczacı tarafından yapılan müdahale yüzdelerinin eğitim öncesi (n=11) ve eğitim sonrası (n=5) karşılaştırılması (EÖ: Eğitim öncesi, ES: Eğitim sonrası).

Yoğun bakıma yatırılan hastalarda fenitoin toksisitesine rastlanmamıştır.

Sadece eğitim öncesi 1 hastada fenitoin ile ilaç etkileşmesine (flukonazol) rastlanmıştır.

Eğitim sonrası toplam 3 hasta fenitoin kullandığından, yapılan 5 örneklemede kriterlere uymayan bir durum, farklı görüş ya da müdahale yapılmasını gerektiren bir durum oluşmamıştır (Şekil 4.5).

#### 4.2.4. Vankomisin Kan Düzeylerinin İzlenmesi

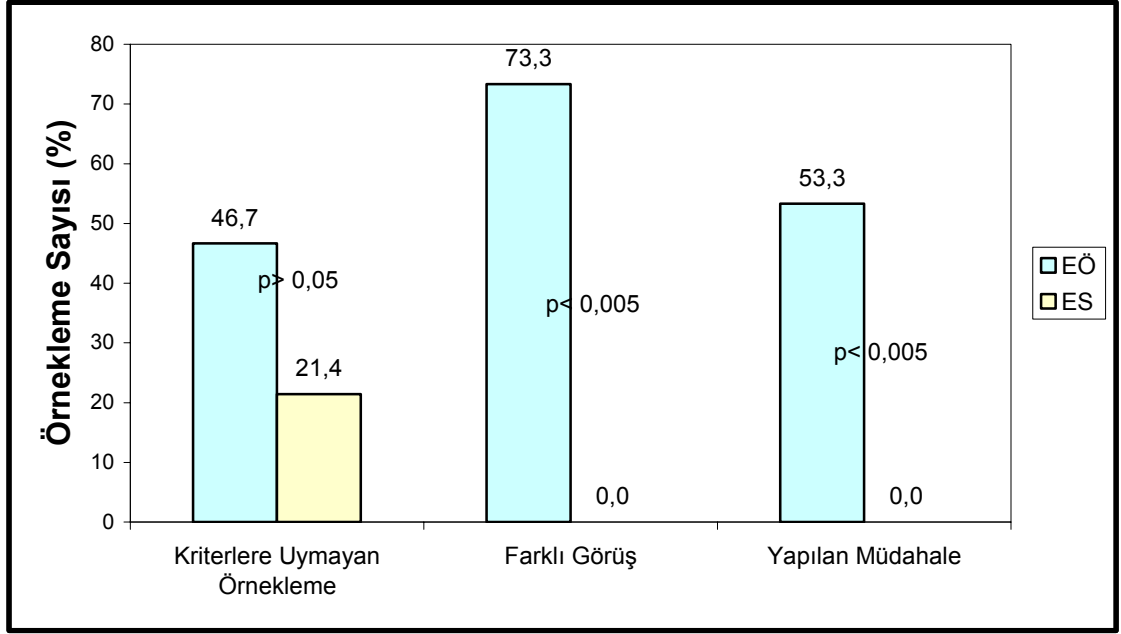
Eğitim öncesi 15 ve eğitim sonrası 14 olmak üzere toplam 29 vankomisin kan düzeyi izlemi yapılmıştır. Vankomisin kan düzeyi takip edilen hasta sayısı eğitim öncesi 6 ve eğitim sonrası 6 olmak üzere, toplam 12'dir.

Eğitim 6ncesi 15 6rneklemenin 7'sinde (%46.7), eğitim sonrası ise 14 6rneklemenin 3'6nde (%21.4), vankomisin kan d6zeyi bakılması için gerekli s6re kriterleri (bir sonraki dozdan ½ saat 6nce) sağlanmadan d6zey bakılmıştır. Çalışma sonucunda eğitim 6ncesi ve eğitim sonrası 6ng6r6len kriterlere uymayan d6zey sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Bu çalışmada, vankomisin için kan d6zeyi izlemi gerektiren kriterlerden en sık rastlanılan ilk ikisi, ilaç klerensinde değişiklikten ř6phenilmesi ve ilaca başlandıktan sonra kararlı duruma ulaşılması olmuştur.

Eğitim 6ncesi vankomisin tedavisi alan 6 hastanın 5'inde, eğitim sonrası ise 6 hastanın 4'6nde b6brek fonksiyonlarında azalma ( $CrCl<50$ ) g6zlenmiştir. Çalışma s6resinde yoğun bakım hastalarında toksik vankomisin d6zeyi g6zlenmemiştir.

Klinik eczacı tarafından, eğitim 6ncesi 11 (% 73.3) 6rnekleme sonrasında, doktorların ilaç ile ilgili yaptığı m6dahalenin uygun olmadığı saptanmıştır (şekil 4.6). Bunlardan 8'inde (%53.3) kritik bir sonuç oluşabileceği d6ř6n6ld6đ6nden, klinik eczacı tarafından m6dahalede bulunulmuştur. Eğitim sonrasında klinik eczacının fikir birliğinde olmadığı ya da m6dahale etmesini gerektiren bir durum oluşmamıştır. Eğitim 6ncesi ve eğitim sonrası farklı g6r6ř g6zlenen 6rnekleme sayıları ve yapılan m6dahaleler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).



Şekil 4.6. Vankomisin örneklemelerinde öngörülen kriterlere uymayan örnekleme, görüş farklılığı gözlenen örnekleme ve klinik eczacı tarafından yapılan müdahale yüzdelerinin eğitim öncesi (n=15) ve eğitim sonrası (n=14) karşılaştırılması (EÖ: Eğitim öncesi, ES: Eğitim sonrası).

#### 4.2.5. Amikasinin Kan Düzeylerinin İzlenmesi

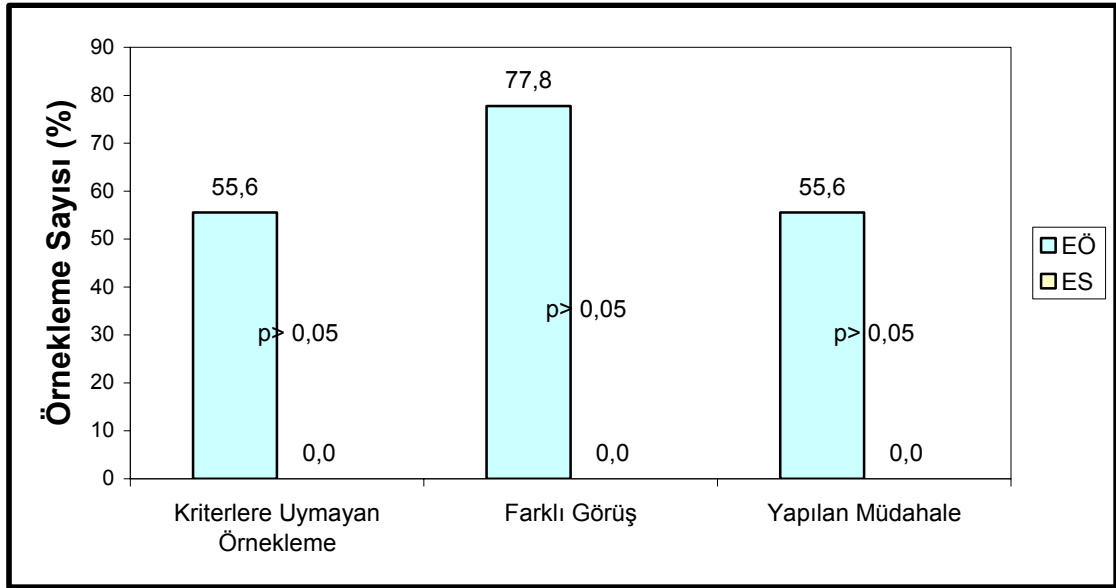
Eğitim öncesi 9 ve eğitim sonrası 1 olmak üzere toplam 10 amikasin kan düzeyi izlemi yapılmıştır. Amikasin kan düzeyi takip edilen hasta sayısı eğitim öncesi 6 ve eğitim sonrası 1 olmak üzere, toplam 7'dir.

Eğitim öncesi 9 örneklemenin 5'inde (%55.6) amikasin kan düzeyi bakılması için gerekli süre kriterleri (bir sonraki dozdan ½ saat önce) sağlanmadan düzey bakılmıştır (Şekil 4.7). Çalışma sonucunda eğitim öncesi ve eğitim sonrası öngörülen kriterlere uymayan düzey sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Bu çalışmada, amikasin için kan düzeyi izlemi gerektiren kriterlerden en sık rastlanılanı, ilaca başlandıktan sonra kararlı duruma ulaşılması olmuştur.

Eğitim 6 hastanın 3'ünde eğitim sonrası ise tedavi gören tek hastada böbrek fonksiyonlarında azalma ( $CrCl < 50$ ) gözlenmiştir. Çalışma süresince yoğun bakım hastalarından birinde böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle amikasin toksik düzeye ulaşmıştır.

Klinik eczacı tarafından, eğitim öncesi 7 örnekleme (%77,8) sonrasında, doktorların ilaç ile ilgili yaptığı müdahalenin uygun olmadığı saptanmıştır. Bunlardan 5'inde (%55,6) kritik bir sonuç oluşabileceği düşünöldüğünden, klinik eczacı tarafından müdahalede bulunulmuştur. Eğitim sonrasında klinik eczacının fikir birliğinde olmadığı ya da müdahale etmesini gerektiren bir durum oluşmamıştır (Şekil 4.7). Eğitim öncesi ve eğitim sonrası farklı görüş gözlenen örnekleme sayıları ve yapılan müdahaleler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).



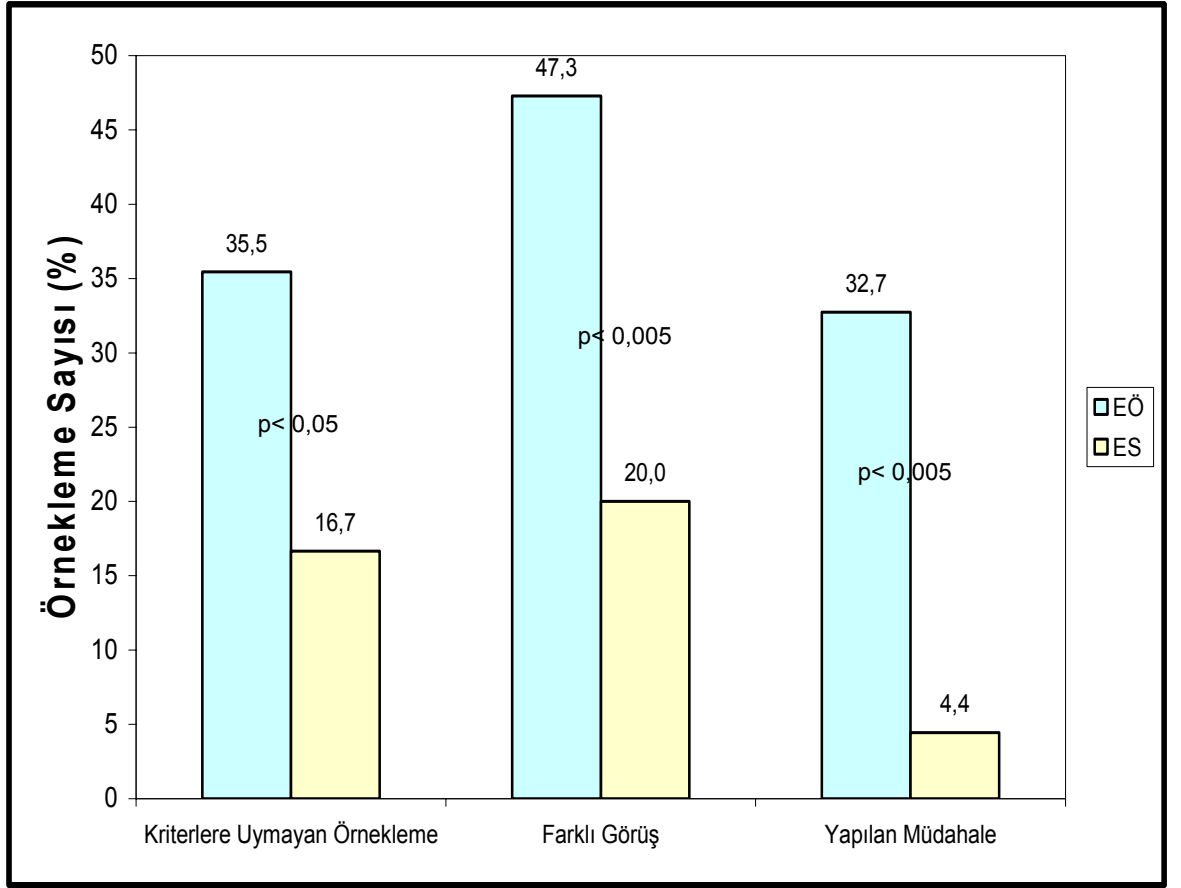
Şekil 4.7. Amikasin örneklemelelerinde öngörölen kriterlere uymayan örnekleme, görüş farklılığı gözlenen örnekleme ve klinik eczacı tarafından yapılan müdahale yüzdelerinin eğitim öncesi ( $n=9$ ) ve eğitim sonrası ( $n=1$ ) karşılaştırılması (EÖ: Eğitim öncesi, ES: Eğitim sonrası).

#### 4.2.6. Çalışma Sonucu Elde Edilen Toplam Veriler

Eğitim öncesi ve eğitim sonrası takip edilen kan düzeyleri ile ilgili veriler Şekil 4.8'de verilmiştir.

Eğitim öncesi 39 (%35.5) örneklemede, eğitim sonrası ise 15 (%16.7) örneklemede kan düzeyi bakılması için öngörülen kriterler olmadan kan düzeyi bakıldığı gözlenmiştir (Şekil 4.8). Kriterler sağlanmadığı halde bakılan bu kan düzeylerinden, eğitim öncesi kararlı duruma ulaşılmadan bakılan kan düzeyi sayısı 12 (%10.9) iken, yoğun bakım doktorlarına verilen eğitim sonrası bu sayı 2'ye (%2.2) düşmüştür. Geri kalan düzeyler ise kararlı duruma ulaşıldıktan sonra bakılmış olmalarına rağmen, hastanın genel durumunda bir değişiklik olmaması ve ilaç rejiminde bir değişiklik yapılmaması nedeniyle çalışmada öngörülen kriterleri sağlayamamıştır. Eğitim öncesi ve eğitim sonrası öngörülen kriterlere uymayan düzey sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Klinik eczacı tarafından, eğitim öncesi 52 (%47.3), eğitim sonrası ise 18 (%20) örnekleme sonrasında, doktorların ilaç ile ilgili yaptığı müdahalenin uygun olmadığı saptanmıştır. Bunlardan eğitim öncesi 36'sında (%32.7), eğitim sonrası ise 4'ünde (%4.4) kritik bir sonuç oluşabileceği düşünüldüğünden, klinik eczacı tarafından müdahalede bulunulmuştur (Şekil 4.8). Eğitim öncesi ve eğitim sonrası farklı görüş gözlenen örnekleme sayıları ve yapılan müdahaleler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).



Şekil 4.8. Tüm ilaçlar için yapılan örneklemelelerde öngörülen kriterlere uymayan örnekleme, görüş farklılığı gözlenen örnekleme ve klinik eczacı tarafından yapılan müdahale yüzdelerinin eğitim öncesi (n=110) ve eğitim sonrası (n=90) karşılaştırılması (EÖ: Eğitim öncesi, ES: Eğitim sonrası).

## 5. TARTIŞMA

KES ilaç kullanımından optimum fayda sağlanması ve dolayısıyla ilaç kullanım hatalarından kaynaklanan klinik ve ekonomik sorunların azaltılması amacıyla geliştirilmiştir. KES'nin yararlarını destekleyen uluslararası alanda birçok literatür olmasına rağmen (2-6), tüm ülkelerde uygulamaya geçilmesini hızlandırmak için yerel araştırmacılar tarafından çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir.

Bu çalışma ile Türkiye'de, İH-YBÜ'nde ilaç kan düzeylerinin uygun şekilde izlemi, doğru zamanda örneklenmesi ve doğru yorumlanması gibi konularda KES'nin, eğitim, tedavi ve hasta bakımına katkısı değerlendirilmiştir.

Tİİ, maliyet/etkinlik oranı açısından değerlendirildiğinde digoksin, fenitoin, teofilin, lityum, aminoglikozitler, vankomisin ve amiodaron, kinidin, prokainamid ve lidokain gibi bazı antiaritmik ajanlarda kan düzeylerinin takip edilmesi önerilmektedir (25). Tez çalışması kapsamına alınacak ilaçlar belirlenirken, çalışmanın yapılacağı İH-YBÜ'nde sıkça kullanılan ilaçlar olması ve bu ilaçların ölçümlerinin Hacettepe Üniversitesi Hastanesi laboratuvarlarında yapıyor olması gibi faktörler göz önünde tutulmuştur. Bu doğrultuda, çalışmada takip edilmek üzere digoksin, teofilin, fenitoin, vankomisin ve amikasin seçilmiştir.

YBÜ'nde yatan hastaların klinik durumlarının sürekli değişkenlik göstermesi ve hastalara çok sayıda ilaç verilmesi gibi nedenlerden dolayı bu çalışma İH-YBÜ'nde yürütülmüştür. Ancak, çalışmanın yürütüldüğü İH-YBÜ dokuz yataklı olduğundan çalışma süresi boyunca sınırlı sayıda hasta takibi yapılabilmektedir.

Çalışma süresince İH-YBÜ'nde, hem eğitim öncesi, hem de eğitim sonrası en sık digoksin düzeyi, bunu takiben sırasıyla teofilin, vankomisin, fenitoin ve amikasin düzeyi izlemi yapılmıştır.

Çalışmada takip edilen ilaçların bazılarında, çalışmada belirlenen kriterlerden birkaçı için, eğitim öncesi ile eğitim sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durumun, çalışmanın YBÜ'ndeki

hastalar üzerinde yapılması, 6 ay süre ile sınırlı olması ve dolayısıyla gruplardaki veri sayısının tüm ilaçlar için yeterli olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

### **5.1. Hastaların Genel Özellikleri**

Çalışmada, eğitim öncesi ve eğitim sonrası periyodlar ardı ardına olduğundan dolayı, 6 hastanın hem eğitim öncesinde hem de eğitim sonrasında izlemi yapılmıştır. Dolayısıyla, bu hastalara ait demografik bilgiler her iki grupta da değerlendirmeye katılmıştır.

Eğitim öncesi ve eğitim sonrası hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında, daha çok geriatrik (65 yaş üstü) hastaların çalışmada yer aldığı görülmektedir (Bkz. Tablo 4.1). Çalışma erişkin hastanesi YBÜ'nde yapıldığı için bu çalışmada pediatrik hastalar yer almamıştır.

Hamileliğe bağlı olarak bazı ilaçların farmakokinetik özellikleri değişkenlik gösterebilmektedir. Ancak bu çalışmada takip edilen hastaların hiçbirinde hamilelik durumu söz konusu olmamıştır.

Çalışmaya katılan hastaların yaş ve cinsiyet gibi genel özelliklerinin iki grup arasında homojen bir dağılım gösterdiği saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.1). Ayrıca hastaların genel klinik durumlarının değerlendirilmesini sağlayan APACHE-II skorları da benzerlik göstermektedir (Bkz. Tablo 4.1). Bu nedenle hastalık derecesi gibi değişkenler veya hastaların demografik bilgileri, eğitim öncesi ve eğitim sonrası karşılaştırılan sonuçları etkilememektedir.

İH-YBÜ'nde ortalama kalış süresi, eğitim sonrası izlenen hastalarda daha uzundur (Bkz. Tablo 4.1), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hastaların tedaviden zarar görmesini önlemek amacı ile klinik eczacı tarafından gerektiğinde müdahalede bulunulduğundan, ilaç advers etkisi veya toksisitesine bağlı olarak hastanede yatış süresinde bir artış görülmemiştir. Bu çalışmada hastaların hastanede kalış süreleri, ilaç kan düzeyleri ile ilişkili değil, hastaların genel durumu ve tedavisi ile ilişkilidir.

## **5.2. Eğitim Öncesi ve Eğitim Sonrası Elde Edilen Sonuçların Değerlendirilmesi**

D'Angio ve diğ. tarafından yapılan çalışmadakine benzer şekilde (11), YBÜ'nde görev alan asistanlara verilen eğitim sonrasında, ilaç kan düzeyi izlemi için örnekleme zamanı ve sonuçların yorumlanması gibi konularda yapılan hatalarda genel olarak bir azalma olduğu gözlenmiştir (Bkz. Şekil 4.8).

Crisp ve diğ. (69) tarafından cerrahi YBÜ'nde yapılan bir araştırmada, Tİİ ile ilgili en sık gözlenen hataların; ilaç dozunda ya da hastanın durumunda herhangi bir değişiklik olmaksızın çok sık kan örneği alınmasının istenmesi ve sıklıkla kararlı duruma ulaşılmadan önce örnek alınması olduğu bildirilmiştir. Çalışmada değerlendirilen ilaçlar için cerrahi YBÜ'nde alınan örneklerin çoğunun öngörülen kriterler olmaksızın alındığı ve dolayısıyla ilaç tedavisinin belirlenmesi için doğru sonuç alınamadığı gözlenmiştir.

İH-YBÜ'nde yapılan bu çalışmada da, Crisp ve diğ. Tarafından bulunan sonuçlara benzer şekilde, en sık yapılan örnekleme hatası, kararlı duruma ulaşılmadan örnek alınması olmuştur. Eğitim öncesi 39 hatalı örneklemenin 12 tanesi (%30.8), eğitim sonrası ise 15 hatalı örneklemeden 2 tanesi (%13.3) kararlı duruma ulaşılmadan yapılmıştır. Sonuçlar, verilen eğitim ile kararlı duruma ulaşılmadan yapılan örnekleme sayısı açısından iyileşme sağlandığını göstermektedir.

### **5.2.1. Digoksinin Terapötik İzlemi ile İlgili Değerlendirmeler**

Digoksin, tedaviye başladıktan 6 gün sonra kararlı duruma ulaşır. Bu nedenle kan konsantrasyonlarına, ilk doz verildikten 6 gün sonra ve dağılma fazının tamamlanması için son dozdan 12 saat sonra bakılması gerekmektedir (32). İH-YBÜ'nde yapılan çalışmada eğitim öncesi yapılan 48 örneklemeden 8'inin (%16.7) kararlı duruma ulaşılmadan yapıldığı görülmüştür. Eğitim sonrası ise bu sayı 36 örneklemede 1'e (%2.8) düşmüştür. Dolayısıyla, eğitim sonrası, digoksinin kararlı duruma ulaşmasından sonra örnekleme yapılması konusunda önemli bir gelişme sağlanmıştır.

Benzer şekilde, Matzuk ve diğ. (32) tarafından yapılan bir çalışmada da, digoksinin Tİİ ile ilgili olarak en sık yapılan hatanın, kararlı duruma ulaşılmadan düzey bakılması olduğu görülmüştür. Çalışmada ayrıca, yanlış zamanda yapılan örneklemeler nedeniyle doktorların verdiği yanlış kararların hastanın tedavisine olan olumsuz etkilerine ve tedavi maliyetine de değinilmiştir. Pensilvanya Üniversite Hastanesinde yapılan bu çalışmada, hastaların digoksin kan örneklerinin ilaç uygulandıktan ya da dozda değişiklik yapıldıktan sonra kararlı duruma ulaşılması için yeterli zaman geçmeden (<12 saat) alındığı gözlenmiştir. Digoksinin intravenöz dozundan 1 saat sonra kan düzeyinin 3.3 µg/ml olarak ölçüldüğü ve kararlı duruma ulaşılmadan bakılan bu kan düzeyinin yüksek olması nedeniyle doktorun tedaviyi 24 saat süre ile durdurmasına neden olduğu bildirilmiştir.

İH-YBÜ'nde digoksin tedavisi alan hastaların ilaçları, her gün akşam 18:00 civarında verilip kan örnekleri rutin olarak her sabah 07:00-08:00 civarında alınmaktadır. Böylece, örnekleme yapıldığında digoksin dozu verildikten sonra 12 saat geçmiş olmaktadır. Hastanedeki bu genel uygulama nedeni ile örnekleme zamanının uygunluğu konusunda bir hata yapılmamıştır.

Genel olarak, digoksin tedavisi sırasında yapılan diğer bir hata ise, öngörülen kriterler olmaksızın örnekleme yapılmasıdır. Hastanın kullandığı ilaç dozunda değişiklik yapılmadığı veya klerenste herhangi bir değişiklik gözlenmediği sürece, periyodik ölçümlerde digoksin kan konsantrasyonuna bakılmasına gerek yoktur (28, 34).

İH-YBÜ'nde yapılan çalışmadaki digoksin kan düzeylerinin takibi için yapılan örneklemeler incelendiğinde, yoğun bakım asistanlarına verilen eğitim sonrası, öngörülen kriterler olmadan yapılan örnekleme sayısında eğitim öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu gözlenmiştir (Bkz. Şekil 4.3).

Klinik eczacının farklı görüşe sahip olduğu durumlarda ve klinik eczacı tarafından hastanın sağlık durumunu olumsuz etkileyebileceği düşünülerek yapılan müdahalelerde eğitim öncesi ve eğitim sonrası arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Bkz. Şekil 4.3). Digoksinin rutin

kullanımı esnasında, digoksinin klerensini etkileyen ilaçlar, hastalıklar (böbrek yetmezliği gibi) ve laboratuvar değerleri (potasyum, magnezyum gibi) klinik eczacı tarafından yakından takip edildiğinden, bu gibi durumlarda tedaviye müdahale etme gereksinimi ortaya çıkmıştır.

### **5.2.2. Teofilinin Terapötik İzlemi ile İlgili Değerlendirmeler**

Teofilin, tedaviye başlandıktan 2-3 gün sonra kararlı duruma ulaşır ve dolayısıyla ilacın kan konsantrasyonlarına, ilk doz verildikten 2-3 gün sonra bakılmalıdır. Bu çalışmada, yoğun bakımda eğitim öncesi 27 örneklemeden 4'ü (% 14.8) eğitim sonrası ise 34 örneklemeden 1'inde (% 2.9) kararlı duruma ulaşılmadan kan düzeyi bakılmıştır.

Teofilin ile ilgili alınan örnekleme sonuçlarında, öngörülen kriterler olmadan bakılan düzey sayısı, farklı görüş sayısı ve müdahale sayısı karşılaştırıldığında eğitim öncesi ve eğitim sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sonuçların bu şekilde olmasında, hastalardan birinin teofilin kan düzeylerinde sürekli kararsız değişimler olduğu için teofilin dozunun sık değiştirilmesinin ve düzensiz bir şekilde kan düzeylerinin takip edilmesinin büyük etkisi olmuştur. Özellikle farklı görüş sayısında, eğitim sonrasında gözlenen yükselme tamamen bu hasta için yapılan düzensiz kan düzeyi ölçümlerine bağlıdır. Çalışmada takip edilen beş ilaç için yapılan toplam değerlendirme incelendiğinde de, bu hastadan kaynaklanan düzensizlik, özellikle farklı görüş sayılarının karşılaştırmasında kendini göstermektedir.

Teofilin kan düzeyleri birçok faktörden etkilenmektedir. Yoğun bakım servisinde yatan hastalar birçok ilacı bir arada kullanmaktadırlar. Teofilin, sitokrom P-450 enzim sistemi ile metabolize edildiğinden bu enzim sistemini inhibe eden veya indükleyen diğer ilaçlar, teofilinin klerensini etkilemektedirler. Bu nedenle, İH-YBÜ'nde yapılan çalışmada teofilinin ilaç izlemi için en önemli kriter, ilaç klerensinde değişiklikten şüphelenilmesi olmuştur.

### 5.2.3. Fenitoinin Terapötik İzlemi ile İlgili Değerlendirmeler

Fenitoinin kan konsantrasyonunun anlamlı olması için ölçümlerin, doz verildikten sonra kararlı duruma ulaşılması için gerekli süre olan 7 gün geçtikten sonra alınması gerekmektedir. Kararlı duruma ulaşıldıktan sonra 2-4 haftada bir kan düzeyleri kontrol edilmelidir (27).

Çalışma süresince yoğun bakım servisinde fenitoin kullanan hasta sayısı yeterli olmadığından, eğitim öncesi toplam 11, eğitim sonrası ise 5 fenitoin kan düzeyi bakılmıştır (Bkz. Şekil 4.5). Bu örneklemelerden, eğitim sonrası öngörülen kriterler olmadan bakılan düzey, farklı görüş veya müdahale gözlenmediğinden eğitim öncesi ile eğitim sonrası arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunamamıştır. Gerek yan etki ve toksisite gerekse etkileşim açısından güvenlik profili daha iyi olan ve kan düzeyi takibi gerektirmeyen levetirasetam kullanımının artmaya başlaması ile fenitoin kullanan hasta sayısı azaldığı için bu çalışmada fenitoin kan düzeyine ait çok fazla veri toplanamamıştır.

Fenitoin yüksek oranda plazma proteinlerine bağlandığı için, hipoalbuminemi gözlenen hastalarda fenitoinin serbest fraksiyonu artacaktır. Bu nedenle hipoalbuminemili hastalarda kan konsantrasyonlarının yorumlanması için düzeltilmiş fenitoin düzeyinin hesaplanması gerekmektedir. Ancak bu çalışmada, eğitim öncesi doktorların bu konuda yeterli bilgisi olmadığı ve iş yükünün fazlalığı nedeniyle bu düzeltmenin göz ardı edildiği gözlenmiştir. Bu durum da, hasta tedavisinde hatalı müdahaleler yapılmasına yol açmıştır.

Örneğin, fenitoin tedavisi alan bir hastada kan konsantrasyonu bakılmış ve fenitoin düzeyinin 12.6 µg/ml olduğu gözlenmiştir. Fenitoinin terapötik aralığı 10-20 µg/ml olduğundan çalışmaya katılan doktorlar tarafından, düzeyin terapötik aralıkta olduğu görülerek doza devam edilmesi kararı alınmıştır. Ancak hastada hipoalbuminemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu olduğundan düzeltilmiş fenitoin düzeyi hesaplanmalı ve değerlendirme bu düzeltilmiş değer üzerinden yapılmalıdır (Bkz. Formül 2.1). Aslında, bu hasta için düzeltilmiş fenitoin düzeyi hesaplandığında, kan

düzeyinin 38.1 µg/ml olduğu ve terapötik aralığın üzerinde olduğu görülmektedir.

Dolayısıyla, fenitoin kullanan hastalarda, sadece fenitoin kan düzeyi takibi yeterli değildir. Beraberinde, albumin düzeyi ve böbrek fonksiyonları da yakından takip edilerek, düzeltilmiş fenitoin düzeyi hesaplanmalı ve yorum ve müdahaleler düzeltilmiş fenitoin düzeyi üzerinden yapılmalıdır.

#### **5.2.4. Vankomisin Terapötik İzlemi ile İlgili Değerlendirmeler**

Eğitim öncesi (n=15) ve eğitim sonrası (n=14) bakılan vankomisin düzeyleri sayısı düşük olduğundan, eğitim öncesi ve eğitim sonrası, öngörülen kriterlerin olmadığı düzey sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Farklı görüş ve müdahale sayıları karşılaştırıldığında, eğitim sonrasında gözlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Bkz. Şekil 4.6).

Kan vankomisin konsantrasyonunun anlamlı olması için ölçümlerin üçüncü doz verildikten sonra yapılmaya başlanması gerekmektedir. Pik düzeyine infüzyonun bitiminden sonraki bir saat içinde, vadi düzeyine ise bir sonraki dozun verilmesinden yarım saat önce bakılmalıdır (27). Bu çalışmada vadi düzeylerinin takibi esas alınmıştır. Ancak, vankomisin kan düzeyi takibi için dozun verildiği zamanın düzgün şekilde kaydedilmesi ve bir sonraki doz verilmeden yarım saat önce vadi konsantrasyonu için ölçüm yapılması gerekmektedir (11). Bu zorluklar nedeni ile, vankomisin için öngörülen kriterler olmadan bakılan düzey sayısı eğitim öncesi 7 (% 46.7) olmuştur. Asistanlara verilen eğitim sonrasında ise bu sayı 3'e (%21.4) düşmüştür.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, vankomisinin yarılanma ömrü uzadığı için, kan düzeyi takibi ve uygun dozlama normalden daha fazla önem kazanmaktadır. Vankomisin tedavisi alan, eğitim öncesi 6 hastanın 5'inde ve eğitim sonrası 6 hastanın 4'ünde böbrek yetmezliği görülmüştür. Bu nedenle, bu hastalar klinik eczacı tarafından gözlem altında tutulmuş ve gerektiğinde tedavilerine müdahalede bulunulmuştur.

### **5.2.5. Amikasinin Terapötik İzlemi ile İlgili Değerlendirmeler**

Hacettepe Üniversitesi hastanesinde tek bakılan aminoglikozit düzeyi amikasin olduğu için, bu çalışmada aminoglikozitlerden sadece amikasin düzeyi için Tİİ yapılmıştır.

Eğitim öncesi (n=9) ve eğitim sonrası (n=1) bakılan amikasin düzeyleri sayısı az olduğundan, incelen kriterler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Bkz. Şekil 4.7). Ancak öngörülen kriterler olmadan bakılan düzey, farklı görüş ve müdahale sayıları karşılaştırıldığında eğitim sonrasında eğitime öncesine göre düşüş olduğu görülmektedir.

Aminoglikozitler ile tedavide, kan konsantrasyon verilerinin doğru şekilde değerlendirilebilmesi için örnekleme zamanı, infüzyon zamanı ve en son dozun verildiği zamanın tam olarak biliniyor olması gerekmektedir. Ancak kliniklerde bu bilgilerin net ve düzenli bir şekilde kaydedilmesi oldukça güçtür ve ekstra dikkat gerektirir (11). Örnekleme ya da infüzyon zamanı ile ilgili uygun olmayan veriler, kan konsantrasyonlarının yanlış değerlendirilmesine neden olur ve başarılı bir Tİİ yapılmasını engeller.

Amikasinin Tİİ'nde karşılaşılan bu gibi güçlükler nedeni ile eğitim öncesi öngörülen kriterler olmadan bakılan düzey yüzdesi % 55.6 olmuştur. Ayrıca, örnekleme sayısı yetersiz olduğundan, eğitim öncesi ve eğitim sonrasına ait sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, amikasinin yarılanma ömrü uzadığından, kan düzeyi takibi ve uygun dozlama daha da önem taşımaktadır. Amikasin tedavisi alan, eğitim öncesi 6 hastanın 3'ünde ve eğitim sonrası çalışmadaki tek bir hastada böbrek yetmezliği görülmüştür. Gereken durumlarda klinik eczacı tarafından müdahalede bulunulmuştur.

### **5.3. Klinik Eczacının Rolü**

McMullin ve diğ. tarafından büyük bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada, eczacıların hastaların tedavisine yaptıkları müdahaleler 30 gün boyunca takip edilmiştir. Eczacılar tarafından yapılan bu müdahalelerin

%79'unun, tedavinin kalitesini artırmaya yönelik olduğu ve müdahaleler sonucunda ilaç tedavisi harcamalarında düşüş olduğu gözlenmiştir (8).

Tez çalışmasında, eğitim öncesi ve eğitim sonrası bakılan toplam 200 kan düzeyinin 70'inde (%35), doktorlar ile İH-YBÜ'nde rutin hasta takibi yapan klinik eczacı, kan düzeyi bakılması sonrasında hastaya yapılacak müdahaleler konusunda aynı görüşte olmamıştır. Bu 70 kan düzeyinin 40'ında (%57.1), bu durumun hastalarda kritik bir sonuca neden olabileceği düşünüldüğünden, ilaç tedavisine klinik eczacı tarafından müdahalede bulunulmuştur. Farklı bir ifadeyle, bu çalışmada, ilaç kan düzeyi izleminde, bakılan kan düzeylerinin %35'inin (n=200) yorumlanmasında doktorlar ile klinik eczacılar farklı görüşte olmuştur, %20'sinde (n=200) ise klinik eczacılar tarafından kritik bir sonuç oluşabileceği düşünülerek müdahalede bulunulmuştur. Klinik eczacı tarafından yapılan müdahalelerin hepsi doktorlar tarafından onaylanmıştır.

Bond ve diğ. (4) tarafından yapılan bir çalışmada ise, hasta bakımını olumsuz yönde etkileyen tüm tedavi hatalarının azaltılmasındaki en önemli iki değişkenin, eczacı tarafından hastaların sağlık geçmişlerinin incelenmesi ve klinik eczacı sayısının hasta sayısına oranı olduğu bildirilmiştir.

Ried ve diğ. (70) tarafından Tİİ'nin, ilaç kan düzeyleri için yapılan örnekleme sayısına olan etkisinin araştırıldığı, 16 çalışmayı kapsayan bir meta analiz yapılmıştır. Kan ilaç analizlerinin yapılacağı zamanın ve hastaya uygulanacak dozun eczacılık bölümü tarafından belirlendiği durumlarda, Tİİ yapılan hastalarda daha az sayıda kan ilaç düzeyi analizi yapılmıştır. Ancak bu parametreler eczacılık bölümü tarafından izlenmediğinde, Tİİ yapılan hastalarda bakılan ilaç kan düzeyi sayısının, yapılmayanlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

İH-YBÜ'nde yapılan bu çalışmada, kan düzeylerinin eğitim öncesi %35.5'ı ve eğitim sonrası %16.7'si öngörülen kriterler olmadan bakılmıştır. Klinik eczacının katkısı ile öngörülen kriterler olmadan kan düzeyi bakılması önlenebileceğinden, tedavi masraflarında düşüş söz konusu olacaktır. Bu konu daha sonra (Bkz. 5.4. Terapötik İlaç İzleminin Tedavi Masraflarına Etkisi) tartışılacaktır.

Bond ve diğ. (71) tarafından yapılan bir çalışmada hastanede çalışan personel sayısı ile ölüm yüzdeleri karşılaştırılmış ve ölen hasta sayısı ile hastanede bulunan eczacı sayısı arasında belirgin bir ters orantı olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma eczacıların hasta bakımındaki önemini göstermektedir. Aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, hasta ölüm yüzdeleri ile klinik eczacılık servisleri arasındaki ilişki araştırılmış ve Amerikan hastanelerinde KES uygulaması sonucu ölüm yüzdelerinde düşüş olduğunu gösterilmiştir (72).

Çalışma süresince 8'i digoksin, 1'i teofilin, 1'i amikasin düzeyleri ile ilgili olarak toplam 10 hasta, toksisite belirtileri ve yüksek ilaç kan düzeyleri ile yoğun bakıma gelmişlerdir. Bu hastaların dozaj rejimleri uygun şekilde ayarlanmıştır. Çalışma süresince klinik eczacı, toksisite gelişmesi olasılığı bulunan durumlarda tedaviye müdahalede bulunduğundan, yoğun bakımda yatan hastalarda, tedavi süresince toksisite gelişmemiştir. Ancak hastanenin diğer bölümlerinden gelen hastalarda toksisite gözlenmiş olması hastanenin diğer bölümlerinde klinik eczacı bulunmasının gerekliliğini düşündürmektedir.

Çalışma süresince birbiriyle etkileşen bazı ilaçlar bir arada kullanılmıştır. Düzenli olarak Tİİ yapıldığında ilaç etkileşmelerinde hastaların tedavisine müdahale edilmesini gerektirecek bir durum oluşmamıştır.

#### **5.4. Terapötik İlaç İzleminin Tedavi Masraflarına Etkisi**

Tİİ'nde, uygun zamanda ilaç kan düzeylerinin ölçülmesi ile hem gereksiz yere yapılan laboratuvar harcamaları, hem de elde edilen yanlış sonuçların değerlendirilmesi ile verilebilecek hatalı kararlar önlenir. Uygun olmayan zamanda ölçülen kan düzeylerine bakılarak yapılacak hatalı doz değişimleri, hastada toksisiteye varabilecek ciddi sonuçlar oluşturabilir ve hastanın hastanede kalış süresini, dolayısıyla hastane masraflarını artırabilir. Yapılan birçok çalışma ile, hastanelerde klinik eczacılık hizmetlerinin verilmesinin farmakoekonomiye olan katkısı ve gerekliliği gösterilmiştir (65, 66, 69).

Eisenberg ve diğ. (67) tarafından yapılan bir çalışmada, 1756 hasta incelenmiş, %7.3 ünde aminoglikozit kaynaklı nefrotoksisite gözlenmiştir.

Aminoglikozitlere bağlı olarak gelişen nefrotoksisitenin hastaya maliyetinin 2501\$ olduğu bildirilmiştir.

İH-YBÜ'nde yapılan çalışmada, üç aylık eğitim öncesi dönemde 39 ve üç aylık eğitim sonrası dönemde 15 kan düzeyine öngörülen kriterler olmaksızın bakılmıştır.

Bu durum göz önüne alındığında, yoğun bakımda devamlı hasta takibi yapan bir klinik eczacının bulunması ile kan düzeyi takibi için yapılan tedavi masraflarında 909,09 YTL düşüş olacağı hesaplanmıştır. Bu değerlerin 1 yıl için ekstrapolasyonu sonucu, tedavi masraflarında 3636,36 YTL düşüş olacağı görölmektedir.

Doktorların eğitimi ile gereksiz ilaç kan düzeyi izleminin önlenmesi sonucu ise tedavi masraflarında bir yılda 2237.76 YTL'lik bir azalma sağlanabilmektedir.

Tedavi masraflarındaki bu azalmanın, sadece 9 yataklı tek bir İH-YBÜ'ne ait olduğu düşünülürse, bu veriler Türkiye'deki tüm yoğun bakım üniteleri göz önünde tutularak hesaplandığında, ciddi rakamlara ulaşılacağı düşünölmektedir. Türkiye'deki tüm yoğun bakım üniteleri veya yoğun bakım yataklarının sayısına ait kesin bilgi veren bir dokümana ulaşılamadığı için bu hesaplama yapılamamıştır. Ancak, ilaçların kan düzeylerine öngörülen kriterler olmaksızın bakılmasının getirdiğı maliyet, Türkiye'deki tüm hastaneler göz önünde tutularak hesaplandığında, Türkiye'nin genel sağlık giderlerine ciddi oranda bir yük getireceğı düşünölmektedir.

Dooley ve diğ. (5) tarafından yapılan bir çalışmada, klinik eczacıların katkısı ile, optimum ilaç tedavisinin sağlanması, ilaç yan etkilerinden doğacak komplikasyonların önlenmesi ve tedavinin etkinliğinin artırılması sonucu, tedaviden doğacak advers etki ve toksisite gibi problemlere bağlı olarak hastanede yatış süresinin kısaldığı ve büyük miktarda kar elde edildiğı bildirilmiştir.

Aminoglikozit tedavisinde KES'nin öneminin araştırıldığı diğer bir çalışmada, vadi konsantrasyonlarının istenen aralıkta tutulması ile hastanede kalış süresi ve enfeksiyon tedavisi süresinin kısalması arasındaki ilişki incelenmiştir. Aminoglikozit tedavisi gören sepsis ve pnömoni hastalarında

yapılan çalışma sonucunda, her iki grupta da KES varlığında hastanede kalış süresinde  $322.67 \pm 270.28$  saat (ortalama  $\pm$  SS) kısalma olduğu gözlenmiştir (65).

Bu çalışmada, hastaların toksisite ve advers etki gibi nedenlere bağlı olarak zarar görmesini önlemek amacı ile klinik eczacı tarafından gerekli müdahaleler yapıldığı için, eğitim öncesi ve eğitim sonrası hastanede yatış süreleri arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Ancak müdahale edilmemesi durumunda yukarıdaki çalışmalardaki veriler ışığında, hastanede yatış süresinin uzayabileceği ve buna bağlı olarak da tedavi masraflarında ekstra bir artış olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Dolayısıyla, doktorların eğitimi ve klinik eczacının rutin hasta izlemi sayesinde tedavi masraflarındaki artış, sadece gereksiz ilaç kan düzeyi izleminin önlenmesi ile değil, aynı zamanda da hastanede yatış süresinin tedaviye bağlı problemlerden dolayı uzamasının önlenmesi ile de azaltılmış olmaktadır.

##### **5.5. Çalışmanın Eksik Yönleri ve Sonucu Etkileyebilecek Faktörler**

Bu çalışma, her ne kadar İH-YBÜ'nde yatan hastalar ve tedavileri ile ilgili veri toplama şeklinde olsa da, çalışma esnasında hasta takibi yapan doktorlar dolaylı olarak çalışmadan haberdar olmuşlardır. Ancak bu durumun çalışma sonuçları üzerinde belirgin bir etkisi olduğu söylenemez.

Bu çalışma, sadece 9 yataklı İH-YBÜ'nde ve 6 ay süre ile sınırlı olduğundan, bazı ilaç kan düzeyleri için veri sayısının az olması, eğitim öncesi ve eğitim sonrası değerlendirmede belirgin bir fark yaratmamıştır.

Çalışma sadece İH-YBÜ'nde yapıldığından, bulunan sonuçlar hastanenin genel durumu hakkında detaylı bilgi vermemektedir. Ayrıca, çalışmanın, üniversite hastanesinde yapılmış olmasından dolayı, bulunan sonuçlar, diğer hastanelerdeki ilaç kan düzeyi izleminin genel durumunu da yansıtmamaktadır.

Etik olarak, hasta sağlığı birinci derecede önemli olduğundan, bu çalışmada toksisite ve advers etki gibi nedenlere bağlı olarak hastaların zarar görmesini önlemek amacı ile klinik eczacı tarafından gerekli müdahaleler

yapılmış ve dolayısıyla, hastanede yatış süresi üzerindeki etki değerlendirilememiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

DTA ilaçlarda, doz verildikten sonra ilacın kan düzeyi sürekli değiştiiğinden, Tİİ'nin yorumlanması, diğer ilaçlar için yapılan testlerin yorumlanmasına göre daha karmaşıktır. Yanlış zamanlarda yapılan örneklemeler, doktorların kan düzeylerini yanlış yorumlamasına ve buna bağlı olarak hastanın tedavisinde yanlış müdahalelere neden olabilmektedir. Bununla birlikte kararlı duruma ulaşmadan veya uygun örnekleme yapılmadan bakılan kan düzeyleri, hastane için gereksiz harcamalara neden olmaktadır.

Gerektiğinde sağlık personeline verilecek olan eğitim ile ilaç kan düzeyi izleminin daha etkin ve akılcı bir şekilde yapılabileceği düşünölmektedir. Ayrıca, hasta bakımı konusunda, doktorların iş yoğunluğu göz önünde tutulduğunda, klinik eczacıların desteği ile doktorların iş yükü azalacak, uygun ilaç izlemi ile hastaların tedavilerinde olumlu yönde iyileşme ve tedavi masraflarında azalma sağlanabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Bootman, J.L., Harrison, D.L., Pharmacoeconomics and therapeutic drug monitoring, *Pharm. World Sci.*, 19, 178-181, 1997.
2. Blakey, S.A., Hixson-Wallace, J.A., Clinical and economic effects of pharmacy services in a geriatric ambulatory clinic, *Pharmacother.*, 20, 1198-1203, 2000.
3. Schumock, G. T., Methods to assess the economic outcomes of clinical pharmacy services, *Pharmacother.*, 20, 243S-252S, 2000.
4. Bond, C.A., Raehl, C.L., Franke, T., Clinical pharmacy services, hospital pharmacy staffing, and medication errors in United states hospitals, *Pharmacother.*, 22, 134-147, 2002.
5. Dooley, M.J., Allen, K.M., Doecke, C.J., Galbraith, K.J., Taylor, G.R., Bright, J., Carey, D.L., A prospective multicenter study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 57, 513-521, 2003.
6. Fairbanks, R.J., Hays, D.P., Webster, D.F., Spillane, L.L., Clinical pharmacy services in an emergency department, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 61, 934-937, 2004.
7. Leape, L.L., Cullen, D.J., Clapp, M.D., Burdick, E., Demonaco, H.J., Erickson, J.I., Bates, D.W., Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit, *JAMA*, 282, 267-270, 1999.
8. McMullin, S.T., Hennenfent, J.A., Ritchie, D.J., Huey, W.Y., Lonergan, T.P., Schaiff, R.A., Tonn, M.E., Bailey, T.C., A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist-initiated interventions, *Arch. Intern. Med.*, 159, 2306-2309, 1999.

9. McCoy, H.G., Cipolle, R.J., Toward optimal drug therapy, benefits of therapeutic drug monitoring, *Postgrad. Med.*, 74, 121-126, 131-134, 1983.
10. Ried, L.D., Horn, J.R., McKenna, D.A., Therapeutic drug monitoring reduces toxic drug reactions: a meta-analysis, *Ther. Drug. Monit.*, 12, 72-78, 1990.
11. D'Angio, R.G., Stevenson, J.G., Lively, B.T., Morgan, J.E., Therapeutic Drug Monitoring: Improved performance through educational intervention, *Ther. Drug Monit.*, 12, 173-181, 1990.
12. Berenguer, B., La Casa, C., de la Matta, M.J., Martin-Calero, M.J., Pharmaceutical care: Past, Present and Future, *Curr. Pharm. Des.*, 10, 3931-3946, 2004.
13. Demirkan, K., Yoğun Bakımda Klinik Eczacının Rolü, *Yoğun Bakım Dergisi*, 3, 182-188, 2003.
14. Tanna, N., Progress made towards implementing pharmaceutical care, *Pharm. J.*, 269, 166-169, 2002.
15. Hepler, C.D., Strand, L.M., Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 47, 533-543, 1990.
16. Cipolle, R.J., Strand, L.M., Morley, P.C., *Pharmaceutical Care Practice*, McGraw-Hill, USA, 1998.
17. Martin-Calero, M.J., Machuca, M., Murillo, M.D., Cansino, J., Gastelurrutia, M.A., Faus, M.J., Structural process and implementation programs of pharmaceutical care in different countries, *Curr. Pharm. Des.*, 10, 3969-3985, 2004.
18. Plumridge, R.J., Wojnar-Horton, R.E., A review of the pharmacoeconomics of pharmaceutical care, *Pharmacoeconomics*, 14, 175-189, 1998.

19. Sokar-Todd, H.B., Einarson T.R., Community pharmacy practice research: A systematic review of the past 32 years, CPJ/RPC, 136, 26-38, 2003.
20. Thomson, A., Why do therapeutic drug monitoring, PJ, 273, 153-155, 2004.
21. Boothe, D.M., Therapeutic Drug Monitoring [online]. [http://www.vetmed.auburn.edu/index.pl/therapeutic\\_drug\\_monitoring2](http://www.vetmed.auburn.edu/index.pl/therapeutic_drug_monitoring2) [16/08/2005]
22. Thomson, A., Variability in drug dosage requirements, PJ, 272, 806-808, 2004.
23. Brodie, M.J., McIntosh, M.E., Hallworth, M., Therapeutic Drug Monitoring – The need for audit, Scott. Med. J., 30, 75-82, 1985.
24. Colwell, E., Jamali, F., Dryden, W., Friesen, E., Koven, S., Mohamed, I., Osmond, B., Alessi-Severini, S., Sheldon, L., Sheldon, R., Tam, Y., Tsuyuki, R., Zhanel, G., Bioequivalence and interchangeability of narrow therapeutic range drugs, Canadian Society for Pharmaceutical Sciences Discussion, J. Pharm. Pharmaceut. Sci., 1, 2-7, 1998.
25. Cuddy, P.G., Monitoring drug therapy in the intensive care unit, Crit. Care Nurs. Q., 22, 14-22, 2000.
26. Bobik, A., Pharmacological considerations in digoxin therapy, Med. J. Aust., 159, 678-681, 1993.
27. Garnett, W.R., Therapeutic drug monitoring, Appleton & Lange, 1995.
28. Eichhorn, E.J., Gheorghide, M., Digoxin, Prog. Cardiovasc. Dis., 44, 251-266, 2002.
29. Campbell, T.J., MacDonald, P.S., Digoxin in heart failure and cardiac arrhythmias, MJA, 179, 98-102, 2003.

30. Mooradian, A.D. Digitalis, An update of clinical pharmacokinetics, therapeutic monitoring techniques and treatment recommendations, *Clin. Pharm.*, 15, 165-179, 1988.
31. Cauffield, J.S., Gums, J.G., Grauer, K., The serum digoxin concentration, ten questions to ask, *Am. Fam. Physician*, 56, 495-503, 1997.
32. Matzuk, M.M., Scломchik, M., Shaw, L.M., Making digoxin therapeutic drug monitoring more effective, *Ther. Drug Monit.*, 13, 215-219, 1991.
33. Bernard, D.W., Bowman, R.L., Grimm, F.A., Wolf, B.A., Simson, M.B., Shaw, L.M., Nighttime dosing assures postdistribution sampling for therapeutic drug monitoring of digoxin, *Clin. Chem.*, 42, 45-49, 1996.
34. Mordasini, M.R., Kräbenbühl, S., Schlienger, R.G., Appropriateness of digoxin level monitoring, *Swiss. Med. Wkly*, 132, 506-512, 2002.
35. Bukowsky, M., Theophylline, an overview, *Rat. Drug Ther.*, 22, 1-5, 1988.
36. Barnes, P.J., Theophylline, new perspectives for an old drug, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 167, 813-818, 2003.
37. Stegeman, C.A., Jordans, J.G.M., Theophylline intoxication, clinical features, treatment and outcome, a case report and a review of the literature, *NJM*, 39, 115-125, 1991.
38. Hendeles, L., Massanari, M., Weinberger, M., Update on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of theophylline, *Chest*, 88, 103S-111S, 1985.
39. Bierman, C.W., Williams, P.V., Therapeutic monitoring of theophylline, *Clin. Pharmacokinet.*, 17, 377-384, 1989.
40. Mouine, J., Richard, L., Ribon, B., Hersant, J., Sarmini, H., Houin, G., Methods of theophylline assay and therapeutic monitoring of the drug, *Ann. Biol. Clin.*, 48, 287-293, 1990.

41. Ohnishi, A., Kato, M., Kojima, J., Ushiyama, H., Yoneko, M., Kawai, H., Differential pharmacokinetics of theophylline in elderly patients, *Drugs Aging*, 20, 71-84, 2003.
42. Self, T.H., Chafin, C.C., Soberman, J.E., Effect of disease states on theophylline serum concentrations, are we still vigilant, *Am. J. Med. Sci.*, 319, 177-182, 2000.
43. Weinberger, M.M., Hendeles, L., Reassessing the therapeutic range for theophylline, another perspective, *Pharmacother.*, 13, 598-601, 1993.
44. Tsiu, S.J., Self, T.H., Burns, R., Theophylline toxicity, update, *Ann. Allergy*, 64, 241-257, 1990.
45. Cacek, A.T., Review of alterations in oral phenytoin bioavailability associated with formulation, antacids, and food, *Ther. Drug Monit.*, 8, 166-171, 1986.
46. Bachmann, K.A., Belloto, R.J., Differential kinetics of phenytoin in elderly patients, *Drugs Aging*, 15, 235-250, 1999.
47. Winkler, S.R., Luer, M.S., Antiepileptic drug review, part 1, *Surg. Neurol.*, 49, 449-52, 1998.
48. Hayes, G., Kootsikis, M.E., Reassessing the lower end of the phenytoin therapeutic range: a review of the literature, *Ann. Pharmacother.*, 27, 1389-1392, 1993.
49. Levine, M., Chang, T., Therapeutic drug monitoring of phenytoin, *Clin. Pharmacokinet.*, 19, 341-358, 1990.
50. Burt, M., Anderson, D.C., Kloss, J., Apple, F.S., Evidence-based implementation of free phenytoin therapeutic drug monitoring, *Clin. Chem.*, 46, 1132-1135, 2000.
51. Palmer-Toy, D.E., Therapeutic monitoring of vancomycin, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 124, 322-323, 2000.

52. Tobin, C.M., Darville, J.M., Thomson, A.H., Sweeney, G., Wilson, J.F., MacGowan, A.P., White, L.O., Vancomycin therapeutic drug monitoring, is there a consensus view? The results of a UK National External Quality Assessment Scheme (UK NEQAS) for antibiotic assay questionnaire, *J. Antimicrob. Chem.*, 50, 713-718, 2002.
53. Wilhelm, M.P., Lynn, E., Vancomycin, *Mayo. Clin. Proc.*, 74, 928-935, 1999.
54. Machado, J.K., Feferbaum, R., Diniz, E.M., Okay, T.S., Ceccon, M.E., Costa Vaz, F.A., Monitoring the treatment of sepsis with vancomycin in term newborn infants, *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 56, 17-24, 2001.
55. Orrick, J.J., Vancomycin dosing and monitoring in adults, *Drugs & Therapy*, 16, 3-4, 2002.
56. Bressolle, F., Gouby, A., Martinez, J.M., Joubert, P., Saissi, G., Guillaud, R., Gomeni, R., Population pharmacokinetics of amikacin in critically ill patients, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 40, 1682-1689, 1996.
57. Edson, R.S., Terrell, C.L., The aminoglycosides., *Mayo. Clin. Proc.*, 74, 519-528, 1999.
58. Ristuccia, A.M., Cunha, B.A., An overview of amikacin, *Ther. Drug Monit.*, 7, 12-25, 1985.
59. Kornguth, M.L., Kunin, C.M., Distribution of gentamicin and amikacin in rabbit issues, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 11, 974-977, 1977.
60. Preston, S.L., Briceland, L.L., Single daily dosing of aminoglycosides, *Pharmacother.*, 15, 297-316, 1995.
61. Gross, A.S., Best practice in therapeutic drug monitoring, *J. Clin. Pharmacol.*, 52, 5S-10S, 2001.

62. Warner, A., Setting standards of practice in therapeutic drug monitoring and clinical toxicology, a North American view, *Ther. Drug Monit.*, 22, 93-97, 2000.
63. Destache, C.J., Use of therapeutic drug monitoring in pharmacoeconomics, *Ther. Drug Monit.*, 15, 608-610, 1993.
64. Destache, C.J., Meyer, S.M., Rowley, K.M., Does accepting pharmacokinetic recommendations impact hospitalization? A cost benefit analysis, *Ther. Drug Monit.*, 12, 427-433, 1990.
65. Destache, C.J., Meyer, S.M., Bittner, M.J., Hermann, K.G., Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients with aminoglycosides: A cost benefit analysis, *Ther. Drug Monit.*, 12, 419-427, 1990.
66. Eisenberg, J.M., Koffer, H., Glick, H.A., Connell, M.L., Loss, L.E., Talbot, G.H., Shusterman, N.H., Strom, B.L., What is the cost of nephrotoxicity associated with aminoglycosides, *Ann. Int. Med.*, 107, 900-909, 1987.
67. Burton, M.R., Ash, C.L., Hill, Jr. D.P., Handy, T., Shepard, M.D., Vasko, M.R., A controlled trial of the cost benefit of the computerized bayesian aminoglycoside administration, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 49, 685-694, 1991.
68. Wade, W.E., Waite, W.W., McCall, C.Y., Evaluation of empiric dosing of theophylline by physicians in a nontertiary care regional referral center, *Curr. Ther. Res.*, 47, 1009-1016, 1990.
69. Crisp, C.B., Lane, J.R., Murray, W., Audit of serum drug concentration analysis for patients in the surgical intensive care unit, *Crit. Care Med.*, 18, 734-737, 1990.
70. Ried, L.D., McKenna, D.A., Horn, J.R., Effect of therapeutic drug monitoring services on the number of serum drug assays ordered for patients: a meta-analysis, *Ther. Drug Monit.*, 11, 253-263, 1989.

71. Bond, C.A., Raehl, C.L., Pitterle, M.E., Franke, T., Health care professional staffing, hospital characteristics, and hospital mortality rates, *Pharmacother.*, 19, 130-138, 1999 (abstract).
72. Bond, C.A., Raehl, C.L., Franke, T., Clinical pharmacy services and hospital mortality rates, *Pharmacother.*, 19, 556-564, 1999.

## **EKLER**

**EK 1: İLAÇ KAN DÜZEYİ İZLEME FORMU (Fenitoin - Teofilin - Digoksin)**

**EK 2: İLAÇ KAN DÜZEYİ İZLEME FORMU (Vankomisin - Amikasin)**

**EK 3: APACHE II FORMU**

**EK 4: ÖZGEÇMİŞ**

## EK-I

### İLAÇ KAN DÜZEYİ İZLEME FORMU (Fenitoin - Teofilin - Digoksin)

Adı-Soyadı \_\_\_\_\_ Dosya No \_\_\_\_\_ Yatak # \_\_\_\_\_

Yaş \_\_\_\_\_ Cinsiyet \_\_\_\_\_ Boy \_\_\_\_\_ Kilo \_\_\_\_\_

DYBÜ Yatış Tarihi \_\_\_\_\_ DYBÜ Çıkış Tarihi \_\_\_\_\_

Hastaneye Yatış Nedeni \_\_\_\_\_ DYBÜ Yatış Nedeni \_\_\_\_\_

Komorbiditeler: \_\_\_\_\_

İlacın Endikasyonu: \_\_\_\_\_

APACHE II Skoru: \_\_\_\_\_

Doz			Başlama Tarihi	Bitiş Tarihi
Tarih	Doz Zamanı	Kan Düzeyi ve Zamanı	Kan Düzeyi Endikasyonu*	
İlgili Laboratuvar Değerleri			Etkileşen Faktörler	
Yükleme Dozu	Yükleme Dozu Tarihi	Örnek Alma Zamanı Uygun mu?	Ne Yapıldı?***	Yapılması Gereken**

Doz			Başlama Tarihi	Bitiş Tarihi
Tarih	Doz Zamanı	Kan Düzeyi ve Zamanı	Kan Düzeyi Endikasyonu*	
İlgili Laboratuvar Değerleri			Etkileşen İlaçlar	
Yükleme Dozu	Yükleme Dozu Tarihi	Örnek Alma Zamanı Uygun mu?	Ne Yapıldı?***	Yapılması Gereken**

Doz			Başlama Tarihi	Bitiş Tarihi
Tarih	Doz Zamanı	Kan Düzeyi ve Zamanı	Kan Düzeyi Endikasyonu*	
İlgili Laboratuvar Değerleri			Etkileşen İlaçlar	
Yükleme Dozu	Yükleme Dozu Tarihi	Örnek Alma Zamanı Uygun mu?	Ne Yapıldı?***	Yapılması Gereken**

**\* Kan Düzeyi Endikasyonu:**

1. Kan düzeyi bakılması için endikasyon yok;
2. İlaça başladıktan sonra kararlı duruma ulaşılması;
3. Doz değişikliği sonrası tekrar kararlı duruma ulaşılması;
4. Toksikite şüphesi;
5. İlaç klerensinde değişiklikten şüphelenilmesi;
6. Tedaviden yetersiz cevap alınması;
7. Yeni yatan hastanın uyum sorunu olduğundan şüphelenilmesi

**\*\* Yapılan/Yapılması Gereken:**

1. Aynı doza devam edilmeli;
2. İlaç kesilmeli-endikasyon uygun değil;
3. Doz değiştirilmeli;
4. İlaç kesilemeli- toksisite söz konusu;
5. Kan düzeyi bakılmalı;
6. Doz atlanmalı
7. Doz verilmeli.

## EK-II

### İLAÇ KAN DÜZEYİ İZLEME FORMU (Vankomisin - Amikasin)

Adı-Soyadı \_\_\_\_\_ Dosya No \_\_\_\_\_ Yatak # \_\_\_\_\_

Yaş \_\_\_\_\_ Cinsiyet \_\_\_\_\_ Boy \_\_\_\_\_ Kilo \_\_\_\_\_ Adj. Kilo \_\_\_\_\_

DYBÜ Yatış Tarihi \_\_\_\_\_ DYBÜ Çıkış Tarihi \_\_\_\_\_

Hastaneye Yatış Nedeni \_\_\_\_\_ DYBÜ Yatış Nedeni \_\_\_\_\_

Komorbiditeler:

İlacın Endikasyonu:

APACHE II Skoru: \_\_\_\_\_

Doz			Başlama Tarihi	Bitiş Tarihi
Tarih	Doz Saati	Tepe Düzeyi ve Zamanı	Vadi Düzeyi ve Zamanı	Kan Düzeyi Endikasyonu*
Ekstrapole Tepe/Vadi	SCr/CrCl	Örnek Alma Zamanı Uygun mu?	Ne Yapıldı? **	Yapılması Gereken **

Doz			Başlama Tarihi	Bitiş Tarihi
Tarih	Doz Saati	Tepe Düzeyi ve Zamanı	Vadi Düzeyi ve Zamanı	Kan Düzeyi Endikasyonu*
Ekstrapole Tepe/Vadi	SCr/CrCl	Örnek Alma Zamanı Uygun mu?	Ne Yapıldı? **	Yapılması Gereken **

Doz			Başlama Tarihi	Bitiş Tarihi
Tarih	Doz Saati	Tepe Düzeyi ve Zamanı	Vadi Düzeyi ve Zamanı	Kan Düzeyi Endikasyonu*
Ekstrapole Tepe/Vadi	SCr/CrCl	Örnek Alma Zamanı Uygun mu?	Ne Yapıldı? **	Yapılması Gereken **

**\* Kan Düzeyi Endikasyonu:**

1. Kan düzeyi bakılması için endikasyon yok;
2. İlaça başladıktan sonra kararlı duruma ulaşılması;
3. Doz değişikliği sonrası tekrar kararlı duruma ulaşılması;
4. Toksikite şüphesi;
5. İlaç klerensinde değişiklikten şüphelenilmesi;
6. Tedaviden yetersiz cevap alınması;
7. Yeni yatan hastanın uyunç sorunu olduğundan şüphelenilmesi.

**\*\* Yapılan/Yapılması Gereken:**

1. Aynı doza devam edilmeli;
2. İlaç kesilmeli-endikasyon uygun değil;
3. Doz değiştirilmeli;
4. İlaç kesilemeli- toksisite söz konusu;
5. Kan düzeyi bakılmalı;
6. Doz atlanmalı
7. Doz verilmeli.



## HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ

İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi

## APACHE II SKORLAMA SİSTEMİ

HASTANIN	Apache II Skoru :					Hastalık Tanımları :				Tarih	
	Soyadı, Adı :	2	3	4	5	0	1	2	3		4
Dosya No :	Risk Katsayısı :	2	3	4	5	0	1	2	3	4	SKOR
T °C (rektal)		39 - 40.9	≥ 41	38.5 - 38.9	36 - 38.4	34 - 35.9	32 - 35.9	30 - 31.9	≤ 29.9		
Ortalama Kan Basıncı		130 - 159	≥ 160	70 - 109	70 - 109	50 - 69	55 - 69	40 - 54	≤ 49		
Nabız		140 - 179	≥ 180	25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9	≤ 5			
Solumun Sayısı		35 - 49	≥ 50	< 200	> 70	61 - 70	55 - 60	< 55			
a) FIO2 ≥ 0.5 (A-aDO <sub>2</sub> )		200 - 349	7.5 - 7.59	7.33 - 7.49	7.25 - 7.32	7.15 - 7.24	< 7.15				
b) FIO2 ≥ 0.5 (PaO <sub>2</sub> )		155 - 159	150 - 154	130 - 149	120 - 129	111 - 119	≤ 110				
pH		7.6 - 7.69	≥ 7.7	5.5 - 5.9	3.5 - 5.4	3 - 3.4	2.5 - 2.9	< 2.5			
Na		160 - 179	≥ 180	0.6 - 1.4	0.6 - 1.4	< 0.6					
K		6 - 6.9	≥ 7	46 - 49.9	30 - 45.9	20 - 29.9	< 20				
Kreatinin (2x; ABY)		2 - 3.4	≥ 3.5	15 - 19.9	3 - 14.9	1 - 2.9	< 1				
Hematokrit		50 - 59.9	≥ 60								
BK		20 - 39.9	≥ 40								
<b>TOPLAM</b>											

YAŞ	0	2	3	5	6	SKOR
≤ 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	≥ 75		

GKS	GÖZ YANITI	SÖZEL YANIT	MOTOR YANIT	SKOR
Spontan	4	5	6	
Sözel Uyan	3	4	5	
Ağrılı Uyan	2	3	4	
Yok	1	2	3	
	Yok	1	2	
	Yok	1	2	
<b>15 - GKS</b>				

KRONİK HASTALIK	2	5	5	SKOR
	Elektif Postop	Acil Postop		
			Karaciğer	
			Kardiyak Solunum Sistemi	
			Böbrek İmmün Yetmezlik	

Biyopsi ile kanıtlanmış siroz  
 Dokümanite portal hipertansiyon  
 Portal hipertansiyona bağlı GIS kanama  
 Ensefalopati / koma öyküsü  
 : "New York Heart Association" Sınıf IV  
 Ciddi egzersiz kısıtlayan kronik restriktif / obstrüktif / vasküler hastalık  
 Ev işlerini yapamama veya merdiven çıkamama  
 Kronik hipoksi veya hiperkapni  
 Sekonder polisitemi  
 Ciddi pulmoner hipertansiyon (< 40 mm Hg)  
 Ventilator bağımlılığı  
 : Kronik diyaliz programında olma  
 : İmmünesipresif tedavi (Uzun süreli veya yüksek doz steroid, vb.)  
 Kemoterapi / radyoterapi  
 Enfeksiyona yakınlıkla seyreden hastalık (Lösemi / lenfoma / AIDS)

#### RİSK KATSAYISI

Nonoperative Patients	Postoperative Patients
Solunum Yetmezliği	Multiple trauma
- 2.108	- 1.684
- 0.367	- 1.376
- 0.251	- 1.315
- 0.168	- 1.261
- 0.142	- 1.245
- 0.128	- 1.204
0	- 1.042
0.891	- 0.955
- 1.798	- 0.802
- 1.368	- 0.788
- 0.424	- 0.699
0.493	- 0.682
- 0.191	- 0.617
0.113	- 0.248
0.393	- 0.140
- 0.259	0.060
0.731	0.113
- 1.228	0.393
- 0.517	- 1.150
- 0.584	- 0.797
0.723	- 0.610
- 3.353	- 0.613
- 1.507	- 0.196
0.334	
- 0.759	
0.470	
- 0.890	
0.501	
- 0.885	

#### Nonoperative Patients

Astma / allerji  
 KOAH  
 Kardiyojenik olmayan pulmoner ödem  
 Solunum arresti  
 Aspirasyon / zehirlenme  
 Pulmoner emboli  
 İnfeksiyon  
 Kanser  
 Hipertansiyon  
 Aritmi  
 KKY  
 Hemorajik şok / ihpovolemi  
 KAH  
 Sepsis  
 Postkardiyak arrest  
 Kardiyojenik şok  
 Aort diseksiyonu  
 Multiple  
 Kafa  
 Nöbet  
 Kanama  
 İlaç zehirlenmesi  
 DKA  
 GIS Kanaması  
 Nörolojik  
 Kardiyovasküler  
 Solunumsal  
 Gastrointestinal  
 Metabolik / Renal

#### Postoperative Patients

Kronik kardiyovasküler hastalık  
 Periferik vasküler cerrahi  
 Kalp kapak cerrahisi  
 Kanser nedeniyle kraniyotomi  
 Kanser nedeniyle böbrek cerrahisi  
 Renal transplantasyon  
 Kafa Travması  
 Kanser nedeniyle toraks cerrahisi  
 Kanama nedeniyle kraniyotomi  
 Laminektomi / spinal kanal cerrahisi  
 Hemorajik şok  
 GIS kanaması  
 Kanser nedeniyle GIS cerrahisi  
 Postop solunum yetmezliği  
 GIS perforasyonu veya obstrüksiyonu  
 Sepsis  
 Postarrest  
 Diğer  
 Nörolojik  
 Kardiyovasküler  
 Solunumsal  
 Gastrointestinal  
 Metabolik / renal

## **EK-IV**

### **ÖZGEÇMİŞ**

1980 yılında Samsun'da doğdum. İlköğrenimimi 1991 yılında Özel Meralcan İlkokulu'nda tamamladım. 1998 yılında Samsun Anadolu Lisesi'nden mezun oldum. 1998-2002 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde lisans öğrenimimi tamamladım. 2002 yılında, H.Ü. Farmasötik Teknoloji AD'nda yüksek lisans programına başladım.