

Yrd.Doç.Dr.Kutay DEMİRKAN



1973'te Malatya'da doğdu. Orta ve lise öğretimini Malatya Anadolu Lisesinde tamamladı. 1995 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ni üçüncülükle bitirdi. 1996'da Klinik Eczacılık üzerine ihtisas yapmak için Amerika'ya Tennessee Üniversitesi'ne gitti. 1998'de Tennessee Üniversitesi'nde Pharm. D. derecesini aldı. 1999'da Tennessee Üniversitesi Bowld Hastanesi'nde "Genel Tıp İhtisası"nı tamamladı. 2000'de Memphis-Tennessee'de Baptist Memorial Hastanesi'nde "Yoğun Bakım ve Enfeksiyöz Hastalıklar İhtisası"nı tamamladı.

Ocak 2001'de Türkiye'ye döndü ve halen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde Öğretim Görevlisi olarak çalışmaktadır. Ayrıca, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Dabilye Yoğun Bakım Ünitesinde Aralık 2001 tarihinden itibaren Klinik Eczacılık faaliyetlerini sürdürmektedir.

KLİNİK ECZACILIK UYGULAMALARI

Hekimlerin takip ettikleri hasta sayısının çokluğundan, tıptaki yenilikleri takip etmeleri gerektiğinden, piyasada fazla miktarda ilaç olmasından dolayı eczacıların, ilaçlarla ilgili sorumlulukları hekimlerle paylaşmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Hasta bakımındaki hedef "hastanın yaşam kalitesini ve tedavi sonuçlarını iyileştirmek" olduğundan, hasta bakımı hekim, eczacı, hemşire, diyetisyen, hasta bakıcı ve diğer sağlık personelinin de içinde bulunduğu multidisipliner bir kavram olarak kabul edilmektedir.

Klinik eczacılık uygulamaları ilaçlarla ilgili sorunları çözmek ve sorunların ortaya çıkmasını önlemeye yöneliktir. Klinik eczacılık uygulamaları genel olarak şu başlıklar altında toplanabilir:

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

İlaçlar, çeşitli faktörler tarafından etkilenebilir ve bu etkileşmeye bağlı olarak ilacın etkisi, kan düzeyi, vücuttan atılımı gibi özellikleri artabilir veya azalabilir. Etkileşme sonucu tedaviden yeterli so-

nuç alınmayabilir veya ilaç toksisitesi ortaya çıkabilir. İlaçların birbirleri ile olduğu kadar besinlerle ve hastalıklarla olan etkileşmeleri de göz önünde tutulmalıdır.

* İlaç-İlaç Etkileşmeleri:

İlaçlar arası etkileşmeler başlıca farmakokinetik (absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon üzerine etki) ve farmakodinamik (sinerjistik ve antagonistik etki) etkileşmeler olarak ikiye ayrılır. Hastanın kullandığı ilaçlar arası olası etkileşmeyi değerlendirebilmek için hastanın reçeteli ve reçetesiz kullandığı ilaçların öyküsü tam olarak alınmalıdır. Özellikle, etkileşme riski yüksek olan sitokrom P-450 enzim sisteminin kuvvetli inhibitörü (flukonazol, simetidin, siprofloksazin, eritromisin gibi) ve kuvvetli indükleyicisi (barbitüratlar, karbamazepin, fenitoin gibi) olan ilaçların ve dar terapötik aralıklı ilaçların (varfarin, teofilin, fenitoin, digoksin gibi) kullanımında daha dikkatli olunmalıdır.

İlaçlar arasında etkileşme saptandığı takdirde, etkileşmenin önemi, ne kadar sürede ortaya çıkabileceği, hastayı ne şekilde etkileyeceği ve alternatif olarak ne yapılabileceği araştırılmalı ve gerekirse doktor ile irtibata geçilmelidir.

Eğer hasta etkileşen iki ilacı uzun süre beraber kullanıyorsa ve ilaç dozları etkileşme göz önünde tutularak uygun olarak ayarlanmışsa herhangi bir müdahaleye gerek yoktur. Örneğin varfarin ile aspirin arasında etkileşme olduğu çok iyi bilinmektedir. Varfarin kullanan bir hastanın tedavisine hekim tarafından aspirin eklenirse, pıhtılaşma zamanı (PT, INR) takip edilerek varfarin dozunun yeniden ayarlanması gerekebilir. Dozlar ayarlandıktan sonra bu iki ilacın birlikte kullanılmasının bir sakıncası yoktur. Ancak, aspirin tedavisi kesilecek olursa pıhtılaşma zamanı takip edilerek varfarin dozunun yeniden ayarlanması gerekebilir. Her iki ilacın da düzenli olarak kullanılmasının önemi hastaya iyice açıklanmalıdır.

* İlaç - Besin Etkileşmeleri

Besinlerle ilaçlar arasında da farmakokinetik etkileşmeler söz konusudur. Besinlerle etkileşmeyi önlemek veya minimuma indirebilmek için bazı ilaçların aç karnına alınması tavsiye edilmektedir. Özellikle süt ve süt ürünleri bazı ilaçların (tetrasiklinler, oral kinolonlar [siprofloksazin, levofloksazin] gibi) barsaktan absorpsiyonunu azaltacaklarından, hastaya bu ilaçları aç karnına veya süt ve süt ürünlerinden en az 1 saat önce ya da 2 saat sonra alması söylenmelidir.

Greyfurt suyunun sitokrom P-450 (CYP3A4) enzim sistemini inhibe edici etkisi ile bu enzim sistemi tarafından etkilenen ilaçların (siklosporin, karbamazepin, statinler gibi) kan düzeylerini, dolayısı ile yan etkilerini artırabileceği göz önünde tutulmalıdır. Bu tür ilaçlar kullanan hastaya, ilaçları greyfurt suyu ile almaması önerilmelidir.

Enteral beslenmeler, oral olarak kullanılan fenitoin, kinolonlar gibi bazı ilaçların absorpsiyonunu azalttıklarından, bu ilaçlar ile enteral beslenme aynı anda kullanılmamalıdır. İlaç alındıktan en az 1 saat önce veya 2 saat sonra enteral beslenme alınabilir. Eğer hasta nazogastrik tüp ile sürekli enteral beslenme alıyorsa, etkileşme söz konusu olan ilaç verilmeden en az 1 saat önce enteral beslenme kesilmesi ve ilaç verildikten sonra da minimum 2 saat beklendikten sonra tekrar enteral beslenmeye baş-

lanmalıdır. Enteral beslenme belirli bir süre kesileceğinden, hastanın günlük ihtiyacını karşılayabilmek için enteral beslenmenin verilmiş hızı uygun şekilde hesaplanarak artırılmalıdır. Örneğin 60 cc/saat hızla enteral beslenme alan bir hastaya 2x500 mg oral siprofloksasin başlanacaksa, enteral beslenme günde 2 defa ikişer saatten toplam 6 saat kesilecektir. Hastanın ihtiyacı olan enteral beslenme hızı, günlük enteral beslenme miktarı (24 saat X 60 cc/saat = 1440 cc) ve 6 saatlik kayıp göz önünde tutularak (24-6=18 saat) tekrar hesaplanmalıdır (1440 cc / 18 saat = 80 cc/saat).

Enteral beslenme ile etkileşen ilaçlar için bir diğer çözüm ise ilacın oral yerine intravenöz kullanılması olabilir. Ancak, intravenöz ilacın daha pahalı ve uygulamanın oral şekle göre daha zor olduğu da göz önünde tutulmalıdır.

* İlaç - Hastalık Etkileşmeleri

Özellikle karaciğer, böbrek ve tiroid bezi fonksiyonu bozuklukları, kanser gibi hastalıkların, tedavide bazı ilaçlardan beklenen cevabı pozitif veya negatif yönde etkileyebilecekleri göz önünde tutulmalıdır.

İLAÇ ADVERS VE YAN ETKİLERİ

İlaçların advers ve yan etkileri sonucu bazı hastalıklar ve sistem bozuklukları ortaya çıkabilir ve hatta ölümlerle sonuçlanabilir. Özellikle yaşlılarda, yeni doğanlarda, HIV pozitif hastalarda, karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda advers ilaç etkisi daha sıklıkla görülebilir. Advers ilaç etkileri genelde geri dönüşümlü ve önlenbilir özellikte olduklarından, erken teşhis ve tedavi büyük önem taşır. Advers ilaç etkisi en çok antibiyotikler, antikoagülanlar, antikonvülsanlar, kardiyovasküler ilaçlar, solunum ilaçları ve analjeziklerle görülür. Görülme riski yüksek olan gruplar için bu tür ilaçlar kullanıldığında daha dikkatli olunmalı ve hastalar yakından takip edilmelidir.

Eczacılar, ilaçların advers ve yan etkilerinin minimuma indirilmesi veya önlenmesinde önemli görev düşmektedir. Örneğin inhale kortikosteroid

kullanımı sonucu ağızda pamukçuk, öksürük, ses kısıklığı görülebilir. Hastaya, inhalerle beraber spacer kullanmak veya ilacı kullandıktan sonra ağız çalkalamak tavsiye edilirse, bu yan etkilerin görülme riski azaltılabilir. Bir diğer örnek, uzun süre kullanımda karaciğer fonksiyon testlerini (KFT) bozan ilaçlar (statinler gibi) için hastaya belirli aralıklarla KFT kontrolü yaptırması önerilebilir. Böylece, KFT'de bir bozulma varsa, erkenden fark edilebilmesi ve daha da kötüleşmeden ilacın kesilerek alternatif tedaviye geçilmesi sağlanabilir.

Ayrıca; böbrek yetmezliği digoksin toksisitesine yol açan faktörlerden biri olduğu için, digoksin kullanan bir hastanın böbrek fonksiyonları kötüleşirse, hemen digoksinin kan düzeyine bakılması önerilmelidir. Böylece digoksin toksisitesi ortaya çıkmadan önlenir. Böbrek fonksiyonları tekrar düzene kadar digoksin dozu azaltılmalı ve kan düzeyleri yakın aralıklarla takip edilmelidir.

Hastalar şikayetleri için sıklıkla eczanelere başvurdukları için eczacı, şikayetlerin hastanın kullandığı ilaçlardan kaynaklanabileceğini de göz önünde tutmalıdır. Bu değerlendirmeyi yaparken ilaç prospektüsünden ve kitaplardan olduğu kadar günümüzde kullanımı yaygınlaşan internetten de taranabilir.

Eczacılara bu konuda düşen bir diğer önemli görev de görülen bu advers ve yan etkileri rapor etmektir.

DANIŞMANLIK HİZMETİ

İlaçlar konusunda yapılan danışmanlık hizmeti sadece hastaya yönelik olmayıp, hasta yakını, hemşireyi, diğer sağlık personelinin ve hatta diğer eczacıları da kapsar. Danışmanlık hizmeti yaparken kullanılan dil, tarz ve yaklaşım konusunda dikkatli olunmalıdır. Hizmet verilen kişinin anlayabileceği düzeyde açıklama yapılması da önemlidir.

Eczacıların, danışmanlık hizmetlerini sağlıklı bir şekilde sürdürebilmeleri için ilaçlar konusunda kendilerini sürekli güncel tutmaları gerekmektedir. Bu

amaçla ilaç/zehir bilgi danışma merkezleri, tıp ve eczacılık dergileri, ilgili kitapların son baskıları ve internet kullanılabilir.

HASTALARIN BİLGİLENDİRİLMESİ

Hastaların ilaçları konusunda bilgilendirilmesi sadece ilacı ne zaman ve günde kaç defa alacağı ile sınırlı kalmamalıdır. İlaçla birlikte hastaya sunulan prospektüs bilgileri genelde hastaların anlayabileceği düzeyde olmadığından, hastaların ilaçları konusunda gerekli ve uygun bilgiler eczacılar tarafından sunulmalıdır.

*** İlacın ne için alınacağı:** Özellikle hastanın uyncunu artırabilmek için ilacı niçin kullanması gerektiği, eğer kullanmazsa neler olabileceği ve ilacın düzenli kullanılmasının önemi hastaya açıklanmalıdır.

*** İlacın olası yan etkileri:** Hasta, ilacın en sık görülen yan etkileri konusunda bilgilendirilmelidir. İlacın prospektüsünde yazan her türlü yan etkiyi hastaya anlatmakla hastanın kafası karışabileceğinden, genelde o ilaç ile sık görülen yan etkiler anlatılmalıdır. Örneğin, genelde her ilacın prospektüsünde baş ağrısı yapabileceği yazmaktadır, fakat nitratlar ile genellikle şiddetli baş ağrısı görülmektedir.

*** Hastanın yan etkileri nasıl fark edebileceği:** Hastaya, bazı yan etkilerin ortaya çıkması durumunda bunun nasıl fark edilebileceği açıklanmalıdır. Örneğin, varfarin kullanan hastalarda "kanama" riski yüksek olduğundan, hastaya, dişlerini fırçalarken diş etlerinde kanama görülmesi veya siyah renkli dışkı olması halinde hekime başvurması önerilmelidir.

*** İlacın nasıl kullanılacağı:** Tablet, kapsül gibi konvansiyonel ilaç dozaj formları genelde yaygın olarak kullanıldığından bunlar için hastaya özel bir açıklama yapmak gerekmez. Ancak, supozituar, ovül, inhaler, diskus, transdermal patch gibi dozaj formlarının nasıl kullanılacağı hastaya açıklanmalıdır.

*** ilacı kullanırken dikkat edilmesi gereken hususlar:** İlacın aç veya tok karına, oturarak (dil altı nitratlar gibi) alınması veya alındıktan sonra en az 30 dakika dik pozisyonda (alendronat [Fosamax®]) kalınması gerektiği gibi ilacın kullanımına ait özel durumlar konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

İLAÇ KAN DÜZEYLERİNİN TAKİBİ ve FARMAKOKİNETİK DEĞERLENDİRME

Teofilin, fenitoin, digoksin, barbitüratlar, lityum, varfarin, aminoglikozitler, vankomisin ve siklosporin gibi ilaçların etkili ve güvenli oldukları aralık dar olduğundan ve çeşitli faktörler (ilaçlar, hastalıklar, elektrolit bozuklukları, besinler gibi) tarafından etkilendiklerinden belirli aralıklarla kan düzeyleri takip edilmelidir. Değerlendirme için ilacın sadece kan düzeyine bakmak yeterli değildir. Kan düzeyine ne zaman bakıldığı (kararlı duruma ulaşılması, vadi veya tepe düzeyi bakılması) göz önünde tutularak, gerekiyorsa farmakokinetik hesaplamalar yapılarak, değerlendirilmelidir (**Tablo-1**).

İlaç kan düzeylerine rastgele bakıldığı veya uygun değerlendirme yapılmadığı zaman sonuçlar yanıltıcı olmakta ve hastanın tedavisinde yanlışlıklar yapılmasına yol açabilmektedir. Örneğin, bir ilacın vadi düzeyine bir sonraki dozdan hemen önce değil de 4 saat önce bakılırsa, erken bakıldığı için düzey yüksek olacaktır. Düzeye ne zaman bakıldığı göz önünde tutulmadan sadece sonuca bakarak değerlendirme yapılırsa ya ilacın dozu azaltılacak ya da ilacın verilmiş aralığı artırılabilecektir. Böylece hastaya düşük doz ilaç verilecek ve tedaviden yetersiz sonuç alınacaktır.

Ayrıca fenitoin gibi ilaçlar yüksek oranda proteinlere bağlandığı ve proteinlere bağlanması böbrek yetmezliği tarafından etkilendiği için ilaç kan düzeyi ile beraber albumin düzeyi ve böbrek fonksiyonu da takip edilmelidir. Eğer albumin düzeyi düşükse, düzeltilmiş fenitoin düzeyi hesaplanmalıdır (**Tablo-2**). Örneğin, hastanın kararlı duruma ulaşıldıktan sonra bakılan fenitoin düzeyi 16 mcg/ml ise, düzey normal sınırlar (10-20 mcg/ml) arasındadır olduğundan ilk etapta hastaya verilen fenitoin dozu-

nun uygun olduğu düşünülebilir. Eğer bu hastanın albumin düzeyi 1.8 (normal 3.8-4.5) ve serum kreatinini (SCr) 0.8 mg/dl (normal 0.5-1.2 mg/dl) ise, albumin düzeyi düşük olduğundan, düzeltilmiş fenitoin düzeyi hesaplandığında, fenitoin düzeyinin toksik düzeyde (yaklaşık 29 mcg/ml) olduğu görülmektedir. Bu hastanın fenitoin dozunun azaltılması gerekmektedir.

İlaç kan düzeylerinin takibinde eczacıya düşen bir diğer görev de gereksiz ölçümlerin önlenmesidir (**Tablo - 3**). Böylece, gereksiz masraflar önlenerek, hasta tedavisi maliyetinin azaltılması için katkı sağlanabilir.

AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Akılcı ilaç kullanımı kısaca "gereksinimi olana, gerektiği anda, gerektiği kadar, gerektiği dozaj formunda, maliyet/etkinlik oranı da düşünülerek ilaç sunmaktır" şeklinde tanımlanabilir. Eczacı, ilaçlardan optimum şekilde faydalanmak için ilaç, doz ve dozaj şeklinde yardımcı olmalıdır.

Seçilen ilaç tedavisi bireye özelleştirilmelidir. Örneğin 20 yaşındaki ve 80 yaşındaki iki hastaya, 45 kilo ve 120 kilo olan iki hastaya, organ (böbrek, karaciğer gibi) fonksiyonları tam olarak çalışan ve bozuk olan iki hastaya aynı hastalığın tedavisi için seçilen tedavi (ilaç, doz, dozaj şekli) aynı olmamalıdır.

TEDAVİYE UYUNCUN ARTIRILMASI

Tedaviye uyuncu bozukluğu sıklıkla görülmektedir. Tedaviye uyuncu artırmak için yapılması gerekenlerin başında hasta eğitimi gelmektedir. Tedaviye uyuncu sorununun başlıca nedenleri ve hastanın tedaviye uyuncunu artırabilmek için yapılması gerekenler:

* Hastanın ilaç masraflarını karşılayamaması:

Hastanın maddi durumu ve sosyal güvencesi göz önünde tutularak en uygun tedavi seçilmeli ve önerilmelidir.

Tablo - 1. Terapötik İlaç Kan Düzeyleri ve Örnek Alma Zamanları

İlaç	Terapötik	Kararlı Duruma Aralık	Örnek Alma Zamanı Ulaşma Zamanı
Amikasin	Tepe 15-35 mg/L Vadi " 10mg/L	Normal 12-24 s Anefrık 6-12 g	3. doz öncesi vadi düzeyi
Karbamazepin	4-12 mg/L	60-80 s	Vadi düzeyi
Siklosporin	100-400 mcg/L	80-130 s	Sürekli infüzyon yapılıyorsa 4 gün sonra, ağızdan kullanılıyorsa vadi düzeyi
Digoksin	0,5-2.0 mcg/L	5-7 g	Dozdan 12 saat sonra
Gentamisin/ Tobramisin	Tepe 4-10mg/L Vadi " 2mg/L	Normal 12-24 s Anefrık 6-12 g	3. doz öncesi vadi düzeyi
Lidokain	2-6 mg/L	6-24 s	İnfüzyon başladıktan 6 saat sonra
Lityum	0,8-1,2 mEq/L	100 s	Sabah vadi düzeyi
Fenobarbital	10-30 mg/L	20-30 g	Tedaviye başladıktan 2-3 hafta sonra vadi düzeyi
Fenitoin	10-20 mg/L	7-14 g	Tedaviye başladıktan 5-7 gün sonra vadi düzeyi
Teofilin	5-15 mg/L	2-3 g	İnfüzyon esnasında her hangi bir an, ağızdan kullanımda vadi düzeyi
Valproik Asit	50-100 mg/L	35-60 s	Vadi düzeyi
Vankomisin	Tepe 20-40 mg/L Vadi 5-10 mg/L	Normal 30 s Anefrık 14-28 g	Vadi düzeyi

s = saat, g = gün,

Vadi = Bir sonraki dozdan hemen önce kan düzeyine bakılır.

Tepe = İnfüzyon bitiminden sonra veya ağızdan ilaç verildikten bir saat sonra kan seviyesine bakılır.

Tablo - 2. Düzeltilmiş Fenitoin Düzeyi

Hipoalbuminemiye göre düzeltme	=	$\frac{\text{Ölçülen Fenitoin Düzeyi}}{(\text{Albumin} \times 0,25) + 0,1}$
Hipoalbuminemi+azotemiye göre düzeltme	=	$\frac{\text{Ölçülen Fenitoin Düzeyi}}{(\text{Albumin} \times 0,1) + 0,1}$

* **İlacın yan etkileri:** İlaçların bazı yan etkileri başlangıçta görülürken zamanla hastanın bu yan etkilere tolerans gösterebileceği anlatılmalıdır. Eğer yan etkilere tolerans gelişmiyorsa varsa alternatif tedavi önerilmeli ya da hastaya ilacın yarar/zarar ilişkisi net bir şekilde açıklanmalıdır.

* **Tedaviden fayda görülmemesi:** Bazı ilaçların etkileri, tedaviye başladıktan hemen sonra ortaya çıkmayabilir veya hastanın beklediği ya da fark edebileceği ölçüde cevap görülmeyebilir. Hastaya bu durum açıklanmazsa, hasta tedaviden fayda görmediğini düşünerek ilacı kullanmayabilir. Ayrıca hasta ilacı doğru şekilde kullanmıyorsa (inhaler gibi) ilaçtan yeterli fayda görmeyecektir ve tedaviye uyumsuzluk gelişebilir.

* **Hastalığın tedavisinin öneminin bilinmemesi:** Hastaya ilacı niçin kullandığı, kullanmadığı durumda ne olabileceği, hastalığının önemi açıklanacak olursa tedaviye uyunç da artacaktır.

* **Yaş:** Tedaviye uyunç sorunu özellikle yaşlılarda ve çocuklarda sıklıkla görülmektedir. Yaşlılarda genelde unutkanlığa bağlı olarak görüldüğünden, günde bir defa kullanılacak ilaçlar tercih edilmelidir.

* **İlaca bağlı özellikler:** İlacın fiziksel özellikleri (boyutu, tadı gibi) ve günde 3-4 defa gibi sık kullanım gerekliliği uyunç sorunu yaratan unsurlardır. İlaç seçiminde bireye uygunluk da göz önünde tutulmalıdır.

Tablo - 3

İlaç Kan Düzeyi Bakmak İçin Endikasyonlar

- * İlaç başlandıktan sonra kararlı duruma ulaşılması,
- * İlaç dozunda değişiklik yapıldıktan sonra kararlı duruma ulaşılması,
- * İlacın toksisitesinden şüphelenilmesi,
- * İlacın klerensinde değişiklik olmasından şüphelenilmesi,
- * Tedaviye yetersiz cevap alınması.

SONUÇ

Özet olarak klinik eczacılık uygulamalarının amacı, ilaç kullanımındaki problemleri ortadan kaldırabilmek için doktor, hemşire ve hasta ile işbirliği içinde olarak, hastanın tedavi sonuçlarının ve yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Amaca ulaşabilmek için en önemli unsurları eğitim, iletişim ve işbirliği oluşturmaktadır. Klinik eczacılık uygulamalarında hizmet, hem yatan hastalara hem de ayakta tedavi gören hastalara yöneliktir.

Reçete yazmak ve hastalık teşhisi koymak kesinlikle klinik eczacının görev ve sorumlulukları arasında değildir. Tüm sağlık personeli içinde ilaç konusunda en uzun ve detaylı eğitimi eczacılar aldığı için, ilaçlarla ilgili sorunları çözmek, akılcı ilaç kullanımını sağlamak, hastanın yaşam kalitesini ve tedavi sonuçlarını iyileştirmek amacı ile eczacıların bu bilgisinden faydalanılmalıdır.

KAYNAKLAR

- * DiPiro JT. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 5th ed. 2000.
- * Young LY, Koda-Kimble MA. Applied Therapeutics, 7th Edition. 2001.
- * Hansten PD, Horn JR. Hansten and Horn's Managing Clinically Important Drug Interactions, 2nd Edition. 2002.
- * Dukes MNG, Aronson JK. Meyler's Side Effect of Drugs 14th Edition. 2000.
- * Berardi RR. Handbook of Nonprescription Drugs 13th Edition. 2002.