

Türkiye’de İlaç ve Madde Bağımlılığı Analizlerinde Farmakologların Rolü

**Yusuf Cem Kaplan*, Zafer Güney*, Sabahat Köseoğlu*, Başar Sırmagül*,
Ahmet Akıcı***

**Türk Farmakoloji Derneği Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu 2010-2011 Dönemi
Yürütme Kurulu Üyesi*

Giriş

İlaç tedavisinde hastaya verilecek doz problemi yüzyıllardır deneme-yanılma metoduyla çözülmeye çalışılan bir kavram olmuştur. Ancak 1960’lı yıllarda başlayan farmakokinetik çalışmalar matematiksel modellemeler ile hastada elde edilen cevap arasında bir ilişki kurmaya çalışmış ve doz konusunda süregelen bu belirsiz durum gittikçe genişleyen yelpazedeki ilaçlar için ortadan kalkmaya başlamıştır. Bu çalışmaların sonucunda 1970’li yılların başında “klinik farmakokinetik” bir bilimsel disiplin olarak tanınmaya başlamıştır. Terapötik ilaç düzeyi izlemi (TİDİ) öncelikli olarak advers reaksiyonlar üzerine yoğunlaşmış olup digoksin, fenitoin, lityum ve teofilin gibi ilaçlara dair ortaya çıkan toksik etkilerin, terapötik aralıklar belirlenerek engellenebileceğine açık bir şekilde vurgu yapmıştır. TİDİ diğer analitik testlerden farklı olarak multidisipliner bir yaklaşım gerektiren analizleri kapsar. TİDİ, hastalar için uyuncun değerlendirilmesi, tedavi sonuçlarıyla hastalık seyri ilişkisinin ortaya koyulması, ilaç düzeylerindeki bireysel değişkenliklerin ve ilgili hastalığa bağlı değişkenliklerin saptanması ve düzenlenmesi vb. konularda hekime önemli ipuçları sunar. Doğru yönetilmesi halinde tedavi ile ilgili birçok kritik durumda hayati rol üstlenir (1-9).

TİDİ ile çok yakından ilişkili diğer bir konu da bağımlılık yapıcı maddelerin çeşitli amaçlarla analiz edilmesidir. Madde bağımlılığı analizleri (MBA), ülkemizde bağımlı kişiyi topluma tekrar kazandırmak amacıyla 03.07.2005 tarihinde yürürlüğe giren 5402 sayılı Denetimli Serbestlik ve Yardım Merkezleri İle Koruma Kurulları Kanunu’nun yürürlüğe girmesinden sonra önemi gittikçe artan bir alandır (10). T.C. Sağlık Bakanlığı’na (SB) bağlı faaliyet gösteren Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezleri (AMATEM), Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastaneleri’nin bir kısmında ve Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü’nde (BATI) farmakoloji uzmanları tarafından bu testler yapılabilmektedir.

Ülkemizde 1980’li yıllarda yapılmaya başlanan TİDİ ve MBA işlemleri ile ilgili olarak günümüzde çeşitli sorunlarla karşılaşılmaktadır. Bu problemlerin başında algılama sorunu gelmektedir. Bu tür işlemlerin büyük ölçüde “analitik” birer pratik uygulamadan ibaretmiş

gibi ilgili kamuoyuna yansıtılması, TİDİ ve MBA işlemlerinin yapılma gerekçelerini büyük ölçüde zayıflatmaktadır. Oysa konunun farmakokinetik ve farmakodinamik hassasiyetlerinin göz ardı edilmesi, bu tür işlemlerden beklenen yararı sağlamayacağı gibi aksine telafisi güç zararlı sonuçlar doğurabilir. Bu işlemlerin analiz öncesi, analiz sırası ve analiz sonrası aşamalarının her birinde yeterli farmakokinetik, farmakodinamik ve klinik farmakoloji bilgi birikimine sahip uzman kişilere ihtiyaç bulunmaktadır. Dolayısıyla bilhassa analiz sonrası yorumlanma/raporlanma aşamasında daha fazla olmak kaydıyla her 3 aşamada da bu uzman desteğini sunacak kişinin, yeterli klinik farmakoloji bilgisine sahip farmakolog olması gerektiği şüphe götürmez açıklıktadır. Ne var ki son yıllarda bu gerçek görmezlikten gelinmeye çalışılmakta, bu işlemlere sıradan birer rutin laboratuvar testi gözüyle bakılmaya çalışılmakta, ulusal düzenlemelerde, geri ödeme sisteminde, hastanelerdeki idari işleyişte bu alan farmakologların kontrolünden çıkartılmaya çalışılmaktadır. Her ne kadar Türk Farmakoloji Derneği (TFD), TFD- Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu (KFÇG) ve bu tetkik işlemleri uygulayan çeşitli farmakoloji kürsülerinde / laboratuvarlarda görev yapan farmakologlar ısrarla bu işlemlerin farmakologların kontrolünde yürütülmesi yönünde çeşitli mücadeleler verse de, son birkaç yılda geleneksel nokta son derece üzücü bir boyut kazanmaya başlamıştır. Nitekim her geçen yıl bu işlemlerle aktif uğraşan farmakologların/farmakoloji kürsülerinin/laboratuvarlarının sayısının azalması kaygı vericidir (2,3,5,11-14).

TİDİ ve MBA işlemleri ile ilgili bu olumsuz gelişmeler yaşanırken, farmakologların aleyhine devam etmekte olan bu sürecin değişimine katkı sunmak ve yakın gelecekte konuyla ilgili yeni stratejilerin oluşturulabilmesine yardımcı olmak için 2010 yılı itibarıyla bir durum değerlendirmesine ihtiyaç hasıl olmuştur. Bu çalışmada ülkemizdeki üniversitelerde ve kamu hastanelerinde görev yapmakta olan farmakologların TİDİ ve MBA işlemleri hakkındaki deneyim ve görüşlerinin ortaya çıkartılması amaçlandı.

Yöntem

Araştırmanın verileri, Nisan 2010 - Haziran 2010 tarihleri arasında ülkemizdeki tıbbi farmakoloji anabilim dallarında (TFAD) çalışan farmakologlara ve kamu hastanelerinde çalışan farmakologlara (KHF) e-posta üzerinden gönderilen anketlerin aynı yolla toplanması suretiyle elde edildi. Bu anketin soruları dönemin KFÇG Yürütme Kurulu (YK) tarafından oluşturuldu. Anket sorularında farmakologların TİDİ ve MBA işlemlerini ilgilendiren konulardaki tecrübeleri, yaşadıkları sorunları ve konuyla ilgili özel görüşleri sorgulandı. Anketleri elektronik ortamda toplam 23 TFAD ve 6 KHF cevapladı (Anketlerin cevaplanma oranı sırasıyla, %53 ve %100). Elde edilen verilerde frekans ve yüzde dağılımları hesaplandı.

Sonuçlar

Anketi yanıtlayan toplam 23 TFAD'nin sadece %26,1'inin halen TİDİ ve/veya MBA işlemlerini gerçekleştirdiği saptandı. Bu işlemleri yapmayan 17 TFAD'nin 6'sının ise (ankete katılan TFAD'lerin %26,1'i) "geçmişte TİDİ ve/veya MBA işlemlerini yapmış olmalarına karşın, şu anda yapmadıkları saptandı. Anketi yanıtlayan 6 KHF'nin tamamının da TİDİ ve/veya MBA'yı gerçekleştirdiği bilgisi elde edildi. Halen analiz yapmakta olan 6 TFAD'nin %83,3'ü TİDİ, %50'si ise MBA işlemlerini gerçekleştirmekteydi. Bu oranlar KHF'lerde sırası ile %100 ve %50 olarak tespit edildi.

Halen TİDİ ve/veya MBA işlemlerini gerçekleştirdiğini beyan eden 6 TFAD'nin tamamının mesai saatleri dışında da bu analizleri yapabilme imkanına sahip olduğu saptandı. Bu oranın KHF'lerde ise %33,3 olduğu görüldü.

Anketi yanıtlayanlara "analiz aşamalarının (analiz öncesi, analiz aşaması, analiz sonrası) hangilerini aktif olarak yürüttükleri" sorulduğunda, analizleri halen yapmakta olduğunu beyan eden 6 TFAD'nin tamamının her aşamayı tam olarak yürüttükleri" saptandı. KHF'lerde ise analiz öncesi aşamaya katılım oranı %66,7 iken, diğer aşamalara katılım oranı ise %100 idi.

Halen analiz yapmakta olduğunu beyan eden 6 TFAD'nin %50'si kart test ya da cup test, %83,3'ü herhangi bir çeşit enzim immunoassay, %33'ü *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) ve %33'ü *Gas Chromatography Mass Spectrometry* (GC-MS) ya da *Liquid Chromatography Mass Spectrometry* (LC-MS) yöntemlerini analizlerinde kullandığı saptandı. KHF'lerin analizde kullandıkları yöntemler ise, kart test ya da cup test (%16,7) ve Homojen Enzim Immunoassay (%100) idi. Anket verilerine göre kamu hastanelerinde TİDİ ve/veya MBA işlemleri için HPLC ve GC-MS ya da LC-MS gibi tekniklerin kullanılmadığı saptandı.

Üniversitelerde analiz yapılan yerlerin %50'sinin merkez laboratuvarında ve %16,7'sinin ise enstitü bünyesinde hizmet vermekte olduğu, kamu hastanelerinde analiz yapılan yerlerin ise %50'sinin biyokimya şefliğine, %16,7'sinin mikrobiyoloji şefliğine ve %33,3'ünün hastane başhekimliğine bağlı olarak hizmet verdiği saptandı.

Analizlerin ne kadar zamandır farmakolog sorumluluğunda yürütüldüğü sorusunu, analizleri gerçekleştiren TFAD'lerin %50'si 10 yıldan fazla, %16,7'si 4-6 yıl arası ve %33,3'ü ise 1 yıldan az olarak yanıtladı. KHF'lerin tamamı 6≤ yıldan beri bu hizmeti farmakolog sorumluluğunda yürüttüğünü belirtti. Buna göre KHF'lerinin %33,3'ü 4-6 yıl

arası, %33,3'ü 1-3 yıl arası ve %33,3'ü 1 yıldan az süreden beri bu şekilde hizmet verdiğini beyan etti.

Üniversite hastanelerinin %50'si "geçmişte bu tür analizler ile ilgili olarak farmakolog görev tanımında sorun yaşadıklarını" ifade ederken, %33,3'ü "bu tür sıkıntıları halen aktif olarak yaşadıklarını" ifade etti. Bu konuda "hiç sıkıntı yaşamamış" olanların oranı %16,7 olarak tespit edildi. Kamu hastanelerinde görev tanımında "geçmişte sıkıntı yaşayan" farmakoloji uzmanlarının oranı %83,3, "halen sıkıntı yaşayanlar" %50 olarak belirlendi. Bu konuda hiç problem yaşamamış olanların oranı ise %16,7 idi.

Farmakologlara yönelik düzenlenecek standart bir ilaç düzeyi ve madde bağımlılığı analiz eğitiminin gerekliliği konusunda tüm katılımcıların hemfikir oldukları görüldü. Halen TİDİ ve/veya MBA yapanların hepsi "bu eğitimin uzmanlık ya da doktora eğitimi sırasında verilmesi gerektiğini" bildirdi. Bu yanıt, ankete katılan TFAD'lerin tamamı değerlendirmeye alınarak yeniden incelendiğinde, bu gruptaki oranın %95,8 olduğu görüldü.

Anketin serbest yorum bölümünde TFAD'lerin ve KHF'lerin, TİDİ ve/veya MBA işlemlerinde farmakologların merkezi bir rol üstlenmesi gerektiği görüşünde hemfikir oldukları gözlemlendi.

Tartışma

TİDİ ve MBA analizlerini gerçekleştirme konusunda farmakologların yaşadığı çeşitli sıkıntılar çeşitli platformlarda dile getirilmeye çalışılmaktadır (11). Sorunlar devam ettiği sürece bu işlemleri yapan farmakologların sayısının gittikçe azalacağı öngörülebilir. Nitekim TFAD'lerde TİDİ ve MBA işlemlerini gerçekleştirme oranının çok düşük olması (%26) bu öngörüye desteklemektedir. Ankete katılan KHF'lerin tamamının bu işlemleri yapıyor olması sevindiricidir. KHF'lere kıyasla TFAD'lerde bu oranın neredeyse dörtte bire düşmesi ise oldukça düşündürücüdür. TİDİ ve MBA işlemlerinin farmakologlar tarafından yapılmasına yönelik tartışmaların çoğunlukla üniversitelerde yaşanmış olmasına bağlı motivasyon kaybının da bunda rol oynadığı söylenebilir (11).

KHF'lerin TİDİ ve MBA işlemlerini gerçekleştirmeye başlayalı nispeten kısa zaman dilimi geçmesine (tamamında 6 yıl ve daha kısa süre) ve bu farmakologların sayılarının az olmasına rağmen bu kişilerin kurumlarında çeşitli güçlüklerle oldukça yüksek oranda (%83) karşılaşmış olduklarının tespiti üzerinde durulmalıdır. Daha fazla sorun yaşamamak için henüz sayıları azken KHF'leri ilgilendiren düzenlemelerin yapılmasında yarar vardır. Bu tespiti destekleyen bir diğer bulgu da TİDİ ve MBA yapılan yerlerle ilgilidir. TİDİ ve MBA

yapılan yerlerin oldukça çeşitlilik gösterdiği ve bunun bilhassa KHF'lerde daha fazla dikkat çekici olduğu görülmektedir. Bu durum, analiz yapılan yerler konusunda da bir takım düzenlemelere ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir. Sunulan hizmetin standardizasyonu için bu düzenlemelerin bir an önce yapılması gerekmektedir.

Anketin yapıldığı esnada KHF'lerin tümünün TİDİ ve/veya MBA yapıyor olması, bütün sıkıntılara rağmen bu işlemlerin kamu hastanelerinde özveriyle yapılmaya devam ettiğini göstermektedir. Dikkat çekici bu tespit ilerisi için ümit vericidir. Üstelik bu işlemlerin yapıldığı hastanelerde yıllık işlem hacminin artış kaydetmesi çok önemlidir. Örneğin İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Farmakoloji Laboratuvarı'nın TİDİ sayılarına bakıldığında, 2011 yılında ölçülen örnek sayısının 2008'de ölçülen örnek sayısına göre %36,1 oranında arttığı bildirilmiştir (14).

Bu çalışma, TİDİ ve MBA işlemleri konusundaki görev tanımında yaşanan ciddi sıkıntıları bir kez daha somut şekilde ortaya koymaktadır. Görev tanımında sıkıntı yaşamadan TİDİ veya MBA yapan farmakolog sayısı oldukça azdır (her iki grupta da sadece %16,7). Farmakoloji uzmanları ile yeni tanışan eğitim araştırma ve devlet hastanelerinde bu durum ilk bakışta belki biraz anlayışla karşılanabilir, ancak üniversitelerde analizleri halen gerçekleştiren TFAD'lerin 1/3'ünde halen bu tür sıkıntıların yaşanıyor olması oldukça üzücüdür. TİDİ veya MBA konusunda bir taraftan rutin hizmet, diğer taraftan da mezuniyet öncesi ve sonrasında eğitim sorumluluğu taşıyan TFAD'lerin kendinden beklenen görevleri bu koşulda yapabilmesi zor gözükmektedir. Oysa ankete katılan KHF'lerin tamamının bu işlemleri yapıyor olması, halen farmakoloji uzmanı yetiştiren tek kurum olan TFAD'lerin bu görevi yapmalarının gerekliliğinin bir diğer somut gerekçesi sayılabilir. Nitekim ankete katılan KHF'lerin tamamının ve TFAD'lerin %96'sının (analiz yapan TFAD'lerin hepsi) "bu eğitimin uzmanlık ya da doktora eğitimi sırasında verilmesi gerektiğini" bildirmektedir. Bu tespit TFAD'lerin bu işlemi yürütmelerinin kaçınılmazlığına işaret etmektedir. Günümüz koşullarında performansa dayalı hizmet anlayışında yeterince ekonomik olmaması gibi gerekçeler, ülkemizdeki tüm TFAD'lerde bu işlemlerin yapılmasının önünde engel oluşturabilir. Bu nevi gerekçelerin kabulü halinde de başta dernek yönetimleri ve sağlık otoritesi olmak üzere tüm sorumluların konuyla ilgili iyi bir organizasyon ve planlama içerisine girmesi gerekir. Şayet her TFAD'de bu işlemler yürütülemeyecek ise, bilhassa genç farmakologların konuyla ilgili eğitimlerini aksatmayacak organizasyonlara gidilmesi (bu işlemleri yapan yerlere asistan rotasyonlarının düzenlenmesi vb.) şarttır.

TİDİ ve/veya MBA işlemlerini mesai saati dışında da sürdürebilmek, yeterli insan gücünü ve fiziki mekan güçlüğünü vb. sorunları barındırması bakımından kolay değildir.

Nitekim henüz yeni sayılabilecek geçmişe sahip olan ve sayıları şu anda oldukça sınırlı olan KHF'lerin ancak üçte biri bu hizmetleri mesai dışında da sürdürebildiklerini beyan etmiştir. TİDİ ve/veya MBA işlemlerini yapmaya devam ettiğini beyan eden TFAD'ların tamamının mesai saatleri dışında da bu analizleri yapabilme imkanına sahip olmaları, bütün olumsuz koşulların varlığına rağmen TFAD'lerin konuyla ilgili aslında yeterli insan gücünü halen korumaya çalıştıklarına işaret etmektedir. Sağlık sisteminde hatırı sayılır önem atfedilebilecek bu potansiyelin, daha fazla geç kalınmadan ülke genelinde çok iyi değerlendirilmesinin yolları aranmalıdır.

TİDİ konusunda örneği analiz edilen hastaya gereken ölçüde faydalı olabilmek için bu süreçte analiz öncesi, analiz sırası ve analiz sonrası aşamaların tamamında farmakologlar görev almalı ve bu süreçte yaşanan güçlükleri yönetme becerisine sahip olmalıdırlar. Ankete katılan ve halen bu analizleri yapmakta olanların TFAD'larda tamamının, KHF'lerde ise %66,7'sinin (%33,3'ü analiz öncesi dönemi yapamadığını belirtti) her aşamayı tam olarak yürüttüklerini beyan etmesi memnuniyet verici bulunmuştur. Bu olumlu tespit TİDİ'yi neden farmakologların yapmalarının gerekliliğine somut bir yanıttır. TİDİ için hastadan örnek alım zamanının dikkate alınması, örneğin ölçümü sırasındaki ayrıntılara özen gösterilmesi, farmakokinetik modellemelerden yararlanılması, elde edilen sonucun yeterli farmakoloji bilgisi çerçevesinde doğru yorumlanması, hastanın mevcut klinik bulguları ile çıkan sonuç arasında doğru yorum yapılabilmesi gibi bir çok husus, klinik farmakolojinin TİDİ için ne kadar vazgeçilmez değerde olduğuna işaret etmektedir. Bütün bunlardan habersiz ya da eksik yürütülecek bir TİDİ hizmetinin önemli sağlık sorunlarına yol açma riski taşıdığı, gereksiz maliyet artışına yol açma ve hekimi düzenlediği tedavi konusunda yanıltma riskleri taşıdığı mutlaka bilinmelidir (2,3,5,7,13,15,16). Şüphesiz bu riskleri en aza indirmenin ve TİDİ'den en etkin şekilde yararlanmanın yolu, farmakologları bu işlemi yapmaktan alıkoymak değil, tersine onların bu süreci daha fazla sahiplenmesinin önünü açmak olmalıdır (3,16).

TİDİ ve/veya MBA yapmak isteyen farmakologların bu isteklerinin karşılanmasında maalesef çeşitli mevzuat boşlukları bulunmaktadır ve yıllardır bu sorunlar giderilememiştir. İlgili mevzuatta farmakoloji laboratuvarı tanımlanamamış, TİDİ ve MBA ile ilgili parametreler Sağlık Uygulama Tebliği'nde (SUT) doğru ve yeterli bir şekilde sınıflandırılmamıştır (17,18,11). Bu olumsuz durum da performansa dayalı ek ödeme sisteminde farmakologlar açısından hem üniversitelerde, hem de kamu hastanelerinde ciddi sıkıntılar ortaya çıkartmıştır. Bu konudaki girişimlerin başarılı olabilmesinin en önemli unsurlarından biri; uzmanlık ya da doktora eğitimi sırasında "bu işlemleri yapabilme becerisinin standart şekilde kazandırılıyor olduğunun" sağlık otoritesine gösterebilmesidir.

Anketlerden alınan yanıtlar da bu konuda fikir birliği içinde olduğumuzu göstermektedir. Anketi cevaplayan anabilim dallarının neredeyse tümü bu tür bir eğitimin uzmanlık ya da doktora eğitimi esnasında verilmesi gerektiğini söylemektedir. Bu konuda karşılaşılabilecek en büyük güçlük TİDİ ve/veya MBA'yı gerçekleştirilmeyen anabilim dallarında bu eğitimin nasıl verilebileceği konusudur. Bu güçlük iyi bir organizasyonla ve işbirliği ile çözülebilir. TİDİ ve/veya MBA işlemlerini yaparken karşılaşılan güçlüklerden bir diğeri ise farmakoloji uzmanlık belgelerinde geçen "laboratuvar/klinik işletebilir" ibaresi ile ilgili karışıklıktır. Bu konuda maalesef bir standardizasyon yoktur. Farmakoloji uzmanlarının hak kazandığı uzmanlık belgelerinin bazılarında bu ibarelerden biri, bazılarında diğeri, bazılarında ise her ikisi birden işaretlidir. Bu durum kamu hastanelerindeki farmakoloji uzmanları için sıkıntılara neden olabilmektedir. Bu kişilerin TİDİ ve MBA analizlerini gerçekleştirebilmeleri açısından bu durumun mutlaka düzeltilmesi ve standardize edilmesi gerekmektedir.

KFÇG'nun önemli bir hizmet kolunu oluşturan TİDİ ve MBA işlemleri ile ilgili yapma konusunda farmakologların deneyim ve görüşlerini ortaya koymayı hedefleyen bu araştırmanın bazı önemli sınırlılıkları bulunmaktadır. Ankete katılım oranının TFAD'lerde beklenen düzeyin altında olması (%53) bu sınırlılıklardan birisidir. Öte yandan her ne kadar yanıtlama oranı %100 olsa da anket verileri toplanırken ulaşılabilen KHF sayısı sadece 6 ile sınırlıydı. Bu sayının nispeten az olması, o dönemde bu şekilde görev yapan farmakoloji uzmanı sayısının az olmasıyla ilişkilidir. Bu kişilerin sorunlarının TFAD'lerden farklı olabileceği düşünülerek KHF verileri TFAD verilerinden ayrı değerlendirildi. Nitekim ankete vermiş oldukları yanıtların bazılarında bu farklılıklar dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak, farmakologların TİDİ ve MBA işlemleri yapma konusunda istekli oldukları görülmektedir. Bu hizmeti TFAD'lerde düşük oranda yaptıkları ve bunun çoğunlukla son yıllarda yaşadıkları sıkıntılardan kaynaklandığı düşünülebilir. Hizmet üretiminde motivasyon kaybına yol açan bu sıkıntılara çözüm yolları aranırken bu araştırmanın ortaya koyduğu tespitlerden de mutlaka yararlanılmalıdır. Klinik farmakolojinin önemli hizmet alanını oluşturan TİDİ ve MBA işlemlerinin farmakologların kontrolünde, ihtiyaç duyulan sağlık merkezlerinde yaygın ve işlevsel şekilde yapılabilmesi için ilgili taraflar işbirliği içerisinde daha çok çaba sarf etmelidirler.

Teşekkür: *Bu çalışmanın hazırlık aşamasındaki desteği için KFÇG-YK üyesi Prof. Dr. Ümit Yaşar'a ve ankete katılarak bu çalışmanın verilerinin toplanmasına yardımcı olan tüm meslektaşlarımıza teşekkür ediyoruz.*

Kaynaklar

- 1- Aronson JK. Monitoring therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(3):229-30.
- 2- Gülhan-Aker R. Terapötik ilaç düzeyi izlemi. *TFD KFCG E-Bülteni* Ocak-Nisan 2005;17-20.
- 3- Birkett D, Brøsen K, Cascorbi I, Gustafsson LL, Maxwell S, Rago L, Rawlins M, Reidenberg M, Sjöqvist F, Smith T, Thuermer P, Walubo A, Orme M, Sjöqvist F. Clinical Pharmacology in Research, Teaching and Health Care Considerations by IUPHAR, the International Union of Basic and Clinical Pharmacology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 107(1):531-59 [Araştırma, eğitim ve sağlık hizmetlerinde klinik farmakoloji. Çevirenler: Gelal A ve Akıcı A. *TFD KFCG E-Bülteni* Mayıs – 2011].
- 4-Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC (Eds.). China: 12th ed. McGrawHill Companies, 2011.
- 5-Ritter JM, Lewis LD, Mant TGK, Ferro A. A Text Book of Clinical Pharmacology and Therapeutics. Great Britain: 5th ed. Hodder Arnold Publication, 2008.
- 6-Aronson JK, Hardman M, Reynolds DJM. ABC of Monitoring Drug Therapy. London: BMJ Publishing Group, 1993: 21-4.
- 7-Winter ME. Basic Clinical Pharmacokinetics. Koda-Kimble MA (Ed.). 3th ed. Vancouver, Washington. 1994;1-125.
- 8-Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med* 2009; 24(1):1-10.
- 9-Pippenger CE. Therapeutic drug monitoring: an overview. *Ther Drug Monit* 1979; 1(1):3-9.
- 10-TC Anayasası 5402 numaralı "Denetimli Serbestlik Ve Yardım Merkezleri İle Koruma Kurulları Kanunu". Kabul Tarihi: 3.7.2005
- 11-Terapötik İlaç/Madde Düzeyi İzlemi Konusunda Türk Farmakoloji Derneği Görüşü. 10/11/2010 <www.tfd.org.tr/eski/TIDI_TFD_YK_Gorus.pdf> Erişim tarihi: 29/12/2011.
- 12-Yamanturk P, Ozek M, Sevgi S, Eroglu L. Therapeutic drug monitoring in Turkey: experiences from Istanbul. *Ther Drug Monit* 2000; 22(5):545-8.
- 13-Karaalp A, Demir D, Gören MZ, Akıcı A, Iskender E, Yananlı HR, Ozyurt H, Ozkaynakçı A, Berkman K, Oktay S, Onat F. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in Marmara University Hospital. *Ther Drug Monit* 2004; 26(3):263-266.

14-Kaplan YC, Karadaş B, Aslan Ö. Terapötik ilaç düzeyi izlemi amacı ile ölçülen antiepileptik düzeylerinin yıllara göre karşılaştırılması. TFD 21. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 19–22 Ekim 2011, Eskişehir, P-178: 344.

15-Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:5-10.

16-Dollery CT. The scientific contribution of clinical pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:99-106.

17-SB RSHM Başkanlığı, Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği 25 Ağustos 2011.

18-Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı, Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği, 25/3/2010 tarihli ve 27532 sayılı Resmî Gazete. (Güncel rev.tarihi: 17.12.2011, 28145 sayılı Resmî Gazete).