TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİRALİTENİN İLAÇ GÜVENLİLİĞİNE VE MALİYETİNE YANSIMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

AYFER BAHAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. AHMET AKICI

2021-İSTANBUL

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİRALİTENİN İLAÇ GÜVENLİLİĞİNE VE MALİYETİNE YANSIMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

AYFER BAHAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. AHMET AKICI

2021-İSTANBUL

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

AYFER BAHAR

I. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca çok değerli bilgi birikimi ve tecrübelerinden yararlandığım, bilimsel anlamda yetişmemi sağlayan, tez çalışmamın planlama ve yürütme olmak üzere her aşamasında destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, kuşatıcı ve yapıcı yaklaşımlarıyla her daim güven veren, öğrencisi olmaktan onur ve mutluluk duyduğum saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. AHMET AKICI'ya,

tüm yüksek lisans eğitimim süresince teorik eğitimlerinden ve laboratuvar çalışmalarından istifade ettiğim, öğrencisi olmaktan onur ve mutluluk duyduğum sayın hocam Prof. Dr. M. ZAFER GÖREN'e,

tez çalışmamın planlanma ve yürütülme aşamalarında büyük emek gösteren, eğitim ve tez süreci boyunca bitmeyen sabır ile her aşamada destek ve yardımlarını unutmayacağım yol gösterici, özverili, değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi VOLKAN AYDIN ve Dr. CANER VIZDIKLAR'a,

yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocalarım, Prof. Dr. REZZAN GÜLHAN, Prof. Dr. FİLİZ ONAT, Prof. Dr. HASAN YANANLI, Prof. Dr. ATİLA KARAALP ve Doç. Dr. MEDİNE GÜLÇEBİ İDRİZOĞLU'na,

birlikte yürüttüğümüz çalışmalarda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, çalışmalarımda cesaretlendirici ve motive edici desteklerini her zaman hissettiğim değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi DİLARA BAYRAM, Dr. Öğr. Üyesi İPEK KIRMIZI, Uzm. Dr. SELCAN TÜLÜ, Uzm. Dr. ORKUN SEL'e,

en içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasını, varlığımı gurur kaynağı gören sevgili annem ve babama; maddi ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşim Yük. Mak. Müh. HÜSEYİN BAHAR'a, manevi ve teknik desteği ile yanımda olan sevgili oğlum Elk. Elkt. Müh. M. BİLAL BAHAR'a ithaf ediyorum.

AYFER BAHAR

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR ii

II. İÇİNDEKİLER iii

III. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ v

IV.TABLOLAR LİSTESİ vi

V. ŞEKİLLER LİSTESİ x

VI. EKLER LİSTESİ xi

1. ÖZET 1

2. SUMMARY 2

3. GİRİŞ VE AMAÇ 3

3.1. Giriş 3

3.2. Amaç 4

4. GENEL BİLGİLER 5

4.1. Kiralite ve İlişkili Kavramlar 5

4.2. Kiralitenin Güvenlilikle İlişkisi 15

5.GEREÇ VE YÖNTEM 18

5.1. Güvenlilik Sorunları Nedeniyle Geri Çekilen İlaçların Kiralite Özelliklerinin İncelenmesi 18

5.2. En Sık Tüketilen İlaçların Kiralite Özelliklerinin İncelenmesi 22

5.3. Kiral Dönüşüme Uğrayan İlaçların Kısa Ürün Bilgilerinin İncelenmesi 23

5.4. İstatistiksel Analiz 24

6.BULGULAR 25

6.1. Geri Çekilen İlaçların Kiralite Durumu 25

6.2. Türkiye'de En Sık Tüketilen İlaçların Kiralite Durumu.....51

6.3. Kiral Dönüşüm Yaşayan İlaçların Kısa Ürün Bilgilerinin Karşılaştırılması ...55

6.3.1. Kiral dönüşüm yaşayan ilaçların rasemat ve saf izomer müstahzarlarının kısa ürün bilgilerinin karşılaştırılması 55

6.3.2. Kiral dönüşüm yaşayan etkin maddelerde orijinal ve jenerik kısa ürün bilgilerinin karşılaştırılması.....65

7.TARTIŞMA ve SONUÇ.....81

7.1. Tartışma 81

7.2.Çalışmanın Kısıtlılıkları.....92

7.3. Sonuçlar 93

8. KAYNAKLAR 94

9. EKLER.....109

10. ÖZGEÇMİŞ 111

III. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AİR:	Advers İlaç Reaksiyonu
ASA:	Asetilsalisilik asit
ATC:	Anatomik terapötik kimyasal ilaç sınıflama sistemi
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EMA:	Avrupa İlaç Kurumu
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
Gİ:	Gastrointestinal
GİS:	Gastrointestinal sistem
GÜS:	Genitoüriner sistem
IM:	İntramüsküler
IV:	İntravenöz
IQVIA(IMS):	Intercontinental Marketing Statistics
IUPAC:	International Union of Pure and Applied Chemistry
KÜB:	Kısa Ürün Bilgisi
KVS:	Kardiyovasküler sistem
MAO:	Monoamin oksidaz
MAOI:	Monoamin oksidaz inhibitörleri
MHRA:	İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurulu
NIH:	Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü
NSAİİ:	Non-Steroid Anti-inflamatuar ilaçlar
SS:	Standart sapma
TİTCK:	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TL:	Türk Lirası

IV.TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çalışmada KÜB ayrıntısı incelenen kiral dönüşüme uğramış ilaçların orijinal ve jeneriklerine ait müstahzarların adları ve farmasötik form özellikleri. 23

Tablo 2. Güvenliliği incelenen ilaçların ATC-1 düzeyinde kiraliteye ilişkin durumlarının dağılımı. 27

Tablo 3. Güvenliliği incelenen ilaçların ATC-1 düzeyinde en sık rastlananlarının kiraliteye ilişkin durumlarının karşılaştırılması. 28

Tablo 4. Güvenliliği incelenen ilaçların kiralite özelinde AİR dağılımı. 31

Tablo 5. Güvenliliği incelenen ilaçlara ait en sık rastlanan AİR'lerin kiraliteye ilişkin durumlarının karşılaştırılması. 32

Tablo 6. Güvenliliği incelenen ilaçların aktif pazar süresinin kiralite özelinde dağılımı. 33

Tablo 7. Güvenliliği incelenen ilaçların ATC-1 düzeyinde sık karşılaşılanlarının aktif pazar sürelerinin ilaçların kiralite durumlarına göre dağılımı. 34

Tablo 8. Güvenliliği incelenen ilaçlara ait AİR'lerin bu ilaçların pazarda geçirdiği zaman dilimleri ve kiraliteye ilişkin durumlarına göre dağılımı. 35

Tablo 9. Güvenliliği incelenen ilaçlara ait en sık karşılaşılan 5 AİR özelinde ilaçların aktif pazar sürelerine ve kiralite durumlarına göre AİR'lerin dağılımı. 37

Tablo 10. Güvenliliği incelenen ilaçların lansman sonrası geçen sürelerinin kiralite özelliklerine göre dağılımı. 38

Tablo 11. Güvenliliği incelenen ilaçların ATC-1 düzeyinde en sık karşılaşılanlarının lansmandan sonra geçen sürelerine ve kiral özelliklerine göre dağılımı. 39

Tablo 12. Güvenliliği incelenen ilaçlara ait AİR'lerin, bu ilaçların lansmanı sonrası geçen sürelerine ve ilaçların kiralite özelliklerine göre dağılımı. 40

Tablo 13. Güvenliliği incelenen ilaçlara ait en sık karşılaşılan 5 AİR'in ilaçların lansmandan sonra geçen sürelerine ve kiralite özelliklerine göre dağılımı. 42

Tablo 14. Güvenliliği incelenen ilaçların aktif pazar süreleri ve lansman sonrası geçen süre ortalamalarının kiralite özelliklerine göre dağılımı. 44

Tablo 15. Güvenliliği incelenen ilaçların aktif pazar süreleri ve lansman sonrası geçen süre ortalamalarının kiralite özelliklerine göre karşılaştırılması. 45

Tablo 16. Güvenliliği incelenen ve ATC-1 düzeyinde en sık karşılaşılan ilaçların aktif pazar süresi ve lansman sonrası süre ortalamalarının kiralite özelliklerine göre dağılımı. 46

Tablo 17. Güvenliliği incelenen ve ATC-1 düzeyinde en sık karşılaşılan ilaçların aktif pazar süresi ve lansman sonrası süre ortalamalarının kiralite özelliklerine göre karşılaştırılması. 47

Tablo 18. Güvenliliği incelenen ilaçlara ait en sık karşılaşılan 5 AİR özelinde ilaçların aktif pazar süresi ve lansman sonrası süre ortalamalarının kiralite özelliklerine göre dağılımı. 49

Tablo 19. Güvenliliği incelenen ilaçlara ait en sık karşılaşılan 5 AİR özelinde ilaçların aktif pazar süresi ve lansman sonrası süre ortalamalarının kiralite özelliklerine göre karşılaştırılması. 50

Tablo 20. En sık tüketilen ilk 100 ilacın ATC-1 düzeyinde kiralite özelliklerine göre dağılımı. 53

Tablo 21. En sık tüketilen ilk 100 ilacın fiyatının kiralite özelliklerine göre dağılımı. 54

Tablo 22. En sık tüketilen ilk 100 ilaç arasında kiral dönüşüm yaşayanlara ait rasemat ve saf izomer formların piyasaya çıkış yılı. 54

Tablo 23. Omeprazol ve esomeprazol orijinal müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması. 56

Tablo 24. Setirizin ve levosetirizin orijinal müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması. 58

Tablo 25. İbuprofen ve deksibuprofen orijinal müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması. 60

Tablo 26. Sitalopram ve essitalopram orijinal müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması. 62

Tablo 27. Ketoprofen ve deksketoprofen orijinal müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması. 64

Tablo 28. Omeprazol orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması. 66

Tablo 29. Esomeprazol orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması. 67

Tablo 30. Setirizin orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması. 68

Tablo 31. Levosetirizin orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması. 69

Tablo 32. İbuprofen orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması. 71

Tablo 33. Deksibuprofen orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması. 73

Tablo 34. Sitalopram orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması. 75

Tablo 35. Essitalopram orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması. 76

Tablo 36. Ketoprofen orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması. 78

Tablo 37. Deksketoprofen orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması. 80

V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İzomerlerin sınıflandırılması. 6

Şekil 2. Sağ elin ayna görüntüsü sol eldir. 7

Şekil 3. Sağ ve sol el üst üste çakışmaz. 7

Şekil 4. İbuprofenin S ve R izomerlerinin ayna görüntüleri. 7

Şekil 5. En düşük öncelikli grubun stereojenik karbon atomunun arkasına getirilmesi ve kalan üç sübstitüentin saat yönünde sıralanarak R enantiyomeri belirtmesi modeli.....10

Şekil 6. Setirizinin R ve S izomerinin kimyasal yapısı.....13

Şekil 7. Sitalopramın R ve S izomerlerinin kimyasal yapısı.....14

Şekil 8. Güvenliliği incelenen ilaçların seçilme ayrıntısını gösteren akış şeması. 19

Şekil 9. Güvenliliği incelenen ilaçların kiraliteye ilişkin durumlarının dağılımı. 26

Şekil 10. Güvenliliği incelenen ilaçların kiralite özelinde AİR dağılımı. 30

Şekil 11. En sık tüketilen ilk 100 ilacın kiralite özelliklerine göre dağılımı. 52

VI. EKLER LİSTESİ

Ek 1. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onay Belgesi.....109

Ek 2. Tez Çalışması ile İlgili Kabul Edilmiş Kongre Posteri.....110

Kiralitenin İlaç Güvenliliğine ve Maliyetine Yansımasının Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı : AYFER BAHAR

Danışmanı : Prof. Dr. AHMET AKICI

Anabilim Dalı : Tıbbi Farmakoloji

1. ÖZET

Amaç: Kiralite durumu, ilacın etkililiğinin yanı sıra güvenliliğini de etkileyebilme potansiyeline sahip olup, ilaç geliştirilirken bu konu üzerinde giderek daha fazla durulmaktadır. Bu çalışmada dünyada güvenlilik sorunları nedeniyle geri çekilen ilaçların kiral olma durumlarıyla Türkiye'de en sık tüketilen ilaçların kiral olma durumlarının güvenlilik ve maliyetine yansımalarının incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Toplam üç bölümden oluşan bu çalışmanın ilk bölümünde 1950-2020 arasında dünyada güvenlilik nedeniyle piyasadan geri çekilen ilaçların kiralite durumları, ikinci bölümde Türkiye'de 2019 yılında en sık tüketilen ilk 100 ilacın kiralite durumları ve maliyetleri incelendi. Üçüncü bölümde ise ikinci bölümde tespit edilen kiral dönüşüm yaşayan ilaçların karışım ve saf enantiyomer formlarına ait olanların KÜB'ünde yer alan bilgiler incelenerek, bunlardaki benzerlik ve tutarlılıklar değerlendirildi.

Bulgular: 1950-2020 yılları arasında geri çekilen ve kiralite durumu tespit edilebilen toplam 395 ilacın %52,4'ü akiral, %47,6'sı kiral idi. Kiral olan ilaçların %50,0'ının rasemat ve %42,0'ının saf izomer olduğu belirlendi. Türkiye'de en çok tüketilen ilk 100 ilacın %72,0'ı kiraldi. Bu kiral ilaçların %58,3'ü saf izomer, %38,9'u rasemattı. En sık tüketilen ilaçların fiyat tutarının %72,9'u kiral olanlara aitti. En çok kullanılan 100 etkin maddeden 9'unun kiral dönüşüm yaşadığı saptandı. Değerlendirilen KÜB'lerdeki bilgilerde hem rasemat ve saf izomer müstahzarlarında, hem de aynı etkin maddenin orijinal ve jenerik müstahzarlarında majör farklar bulunmaktaydı.

Sonuç: Bu çalışmada ilaçların stereokimyasal özelliklerinin ilaç güvenliliği ve maliyet açısından göz önünde bulundurulması gereken önemli faktörlerden biri olduğu ortaya konulmuştur. Kiral ilaçlar içerisinde saf izomer olanların tercihinin artışı dikkat çekmektedir. Geri çekilen ilaçlardaki rölatif akiral ilaç hakimiyetinin altta yatan nedenler açısından daha detaylı incelenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kiralite, izomer, rasemik karışım, ilaç güvenliliği, farmakoekonomi

Evaluation of Reflection of Chirality to Drug Safety and Cost

Student's name : AYFER BAHAR

Pharm Advisor : Prof. Dr. AHMET AKICI

Department : Medical Pharmacology

2. SUMMARY

Objective: Chiral status of a drug might potentially affect safety and efficacy, thus, it is gaining interest during drug development. The study aimed to examine reflections of chiral status of drugs withdrawn due to safety, as well as the most consumed drugs, on safety and cost.

Materials and Methods: In the first part of this three-part study, chiral status of drugs withdrawn in 1950-2020 in the world due to safety, and in the second part, chiral status and costs of top 100 drugs consumed in Turkey in 2019 were examined. In the third part, information in summaries of product characteristics (SmPCs) of chiral mixture and pure isomer forms of drugs underwent chiral switching were examined, and similarities and consistency among those were evaluated.

Results: Of 395 drugs withdrawn in 1950-2020 with known chiral status, 52.4% were achiral and 47.6% were chiral. 50.0% of chirals were racemates and 42.0% were pure isomers. 72.0% of top 100 drugs were chiral. 58.3% of chiral ones were pure isomers, whereas 38.9% were racemates. 72.9% of the cost of top 100 drugs belonged to chirals. 9 of those drugs experienced chiral switching. Major differences were present between SmPCs of both racemates and pure isomers, as well as reference and generic preparations of same active substance.

Conclusions: This study revealed stereochemical properties of drugs should be considered among important factors for safety and cost. Increasing preference of pure isomers among chiral drugs is noteworthy. Relative achiral dominance in withdrawn drugs needs detailed evaluation for underlying causes.

Keywords: Chirality, isomer, racemic mixture, drug safety, pharmacoeconomics

3. GİRİŞ VE AMAÇ

3.1. Giriş

Kiral ilaçların enantiyomerlerinin hem farmakolojik hem de toksikolojik yönden biyolojik aktivitesi önemli bir ilgi alanı haline gelmiştir. 1950'li yılların başlarında sentetik ilaçların üretiminin yaygınlaşması, ilerleyen yıllarda izomer karışım formunda piyasaya sürülen yeni ilaçların sayısında artışa neden olmuştur (Blaser, 2013). Buna karşın 1980'li yıllardan itibaren ilaçlarda rasemik karışıma kıyasla saf enantiyomer kullanımı tercihinin önemi anlaşılmıştır (Valentova ve Hutt, 2004). Bu alanda yapılan araştırmalar, yaygın olarak kullanımı süregelen birçok ilacın kompozit doğasını göstermiştir. Farklı enantiyomerlerin aynı preparatta yer almasının terapötik açıdan etkisizlik veya AİR'lere zemin hazırlayabileceği ortaya konulmuştur (Ariens, 1984). Rasemat veya izomerik karışımları oluşturan her bir enantiyomerin birbirinden farklı farmakokinetik, farmakodinamik ve toksikolojik profile sahip olabileceği göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi gerekliliği öne çıkmıştır (Smith, 2009). Böylelikle rasematta bulunan iki enantiyomerin birbirinden ayrı ilaçlar olarak kabul edilebileceği yönünde görüşler ağırlık kazanmıştır (Blaser, 2013). Sözü edilen gelişmeler ışığında Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi ile dünyadaki benzer diğer ilaç ruhsatlama ve düzenleme kuruluşları tarafından yayımlanmakta olan kılavuzlar, saf enantiyomer yapıda yeni ilaçların geliştirilmesini teşvik etmektedir (Gal, 2002). Bu teşviklere ek olarak, karışımı oluşturan her bir izomerin sentezi, ayrılması ve analizi ile ilgili kimyasal teknolojilerdeki ilerlemeler, saf enantiyomer formunda çok sayıda kiral ilacın piyasaya girmesini sağlamıştır (Nerkar ve ark., 2011). Başlangıçta karışım formunda piyasaya girmiş bazı ilaçlar da yeniden değerlendirilerek saf izomer formunda piyasaya sunulmuştur (Tucker, 2000).

3.2. Amaç

Dünyada yeni saf izomer ve kiral dönüşüme uğrayan ilaçların sayı ve pazar payı artmaktadır (Abram ve ark., 2019). Sözü edilen gelişmelere rağmen halihazırda piyasada rasemik karışımlar ve diğer izomer karışımları da dahil olmak üzere çok sayıda kiral ilaç mevcuttur. Bu ilaçların kullanımına dair etkililik, güvenlilik, uygunluk, pozoloji ve maliyet gibi unsurların detaylı bir şekilde araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu araştırmada dünyada güvenlilik sorunu nedeniyle geri çekilen ilaçların kiral olma durumlarına dair detayların incelenmesi ve Türkiye'de en sık tüketilen ilaçların kiral olma durumlarına dair detayların güvenlilik ve maliyete yansımalarının incelenmesi amaçlandı.

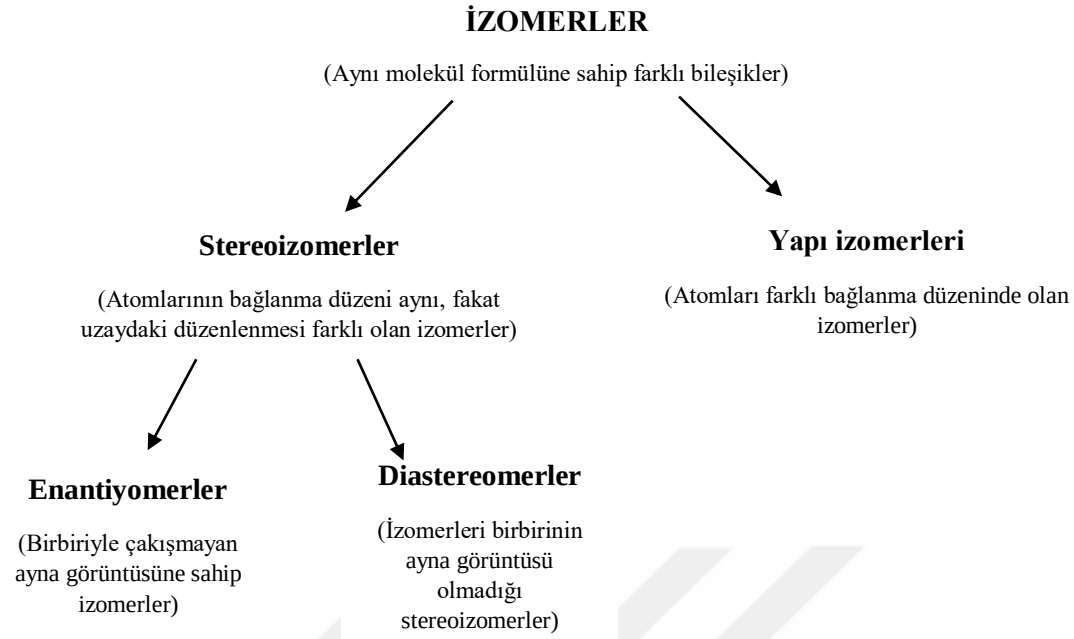
4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kiralite ve İlişkili Kavramlar

Kiralite, biyolojik sistemlerdeki nesnelerin önemli geometrik özelliklerinden biridir. Bu özellik, bir maddenin (örneğin bir molekül veya ilaç) ayna görüntüsü ile örtüşmediğini veya üst üste çakışmadığını ifade eder. Amino asitler, karbonhidratlar ve lipitlerden insanın vücut kompozisyonuna kadar biyolojik sistemlerde bulunan pek çok maddede ve oluşumda bu özellik gözlenebilir (McConathy ve Owens, 2003).

Stereokimya, moleküldeki atom ya da grupların uzaysal düzenlenmelerine göre molekülün özelliklerini üç boyut içerisinde inceleyen kimya alt dalıdır (Shilpa ve Varalakshmi, 2018).

Aynı molekül formülüne sahip farklı bileşiklere **izomer** denir. İzomerler, yapı izomerleri ve stereoizomerler olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Yapı izomerleri, atomların birbirine farklı sıra ile bağlanmaları nedeniyle farklılaşan izomerlerdir. **Stereoizomerler** ise yapısındaki atomlarının birbirlerine aynı sıra ile bağlandığı moleküllerdir, bunlar yalnızca atomlarının uzaydaki düzenlenmeleriyle farklılaşırlar. Stereoizomerlerin de enantiyomerler ve diastereomerler olmak üzere iki alt sınıfı bulunur. **Enantiyomerler**, molekülleri birbirinin ayna görüntüsü olan fakat birbiriyle çakışmayan stereoizomerlerdir. **Diastereomerler** ise molekülleri birbirinin ayna görüntüsü olmayan stereoizomerlerdir (Şekil 1).



Şekil 1. İzomerlerin sınıflandırılması.

Enantiyomerler, sadece molekülleri kiral olan bileşiklerde meydana gelir. Kiral molekül, ayna görüntüsü ile aynı olmayan molekül olarak tanımlanır. Kiral molekül ve onun ayna görüntüsü enantiyomerlerdir.

Kiral sözcüğünün kökeni Yunanca'da el anlamındaki "cheir" kelimesinden gelmektedir. Kiral terimi enantiyomer molekülleri tanımlamak için kullanılır. Bu moleküller tıpkı sol elin sağ elle olan görsel ilişkisindekine benzer şekilde birbirleriyle ilişkilidir. Buna göre sol elin ayna görüntüsü bir sağ el görünümündedir (Şekil 2). Sol el ile sağ el, ayaları sahibinin yüzüne bakacak şekilde üst üste getirildiğinde bu eller birbirleriyle çakışmazlar (Şekil 3). Oysa akiral moleküller ise ayna görüntüsü ile örtüşürler.



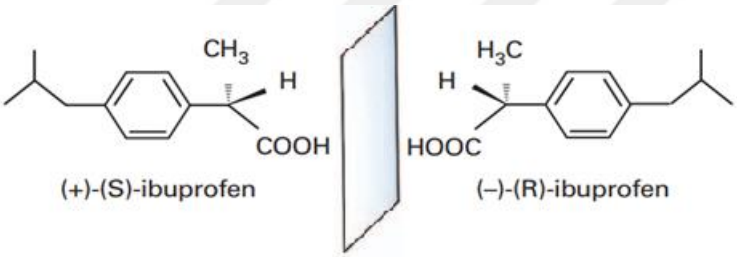
Şekil 2. Sağ elin ayna görüntüsü sol eldir.

(Solomons ve Fryhle, 2011)



Şekil 3. Sağ ve sol el üst üste çakışmaz.

(Solomons ve Fryhle, 2011)



Şekil 4. İbuprofenin S ve R izomerlerinin ayna görüntüleri (Somogyi ve ark., 2004).

Sübstitüent kimyada bir moleküle bağlı atom/gruplara verilen genel addır. Bir kiral molekül, dört farklı sübstitüentin bağlandığı en az bir tetrahedral atom içerir. Bu atoma "asimetrik atom, stereojenik atom, stereomerkez ya da kiral merkez" denir. Kiral merkez, bir molekülün kiral olmasını sağlayabilecek yapısal bir özelliktir. Akiral moleküllerde kiral merkez mevcut değildir (Solomons ve Fryhle, 2011). Kiral merkez olma özelliği sadece karbon atomuna özgü değildir. Sülfür, fosfor ve azotun da kiral merkez olarak bulunduğu moleküller mevcuttur. Örneğin omeprazolde kükürt, siklofosfamidde fosfor ve metakualonda azot atomu kiral merkez özelliğine sahiptir (Nguyen ve ark., 2006).

Bir kiral bileşiğe ait iki enantiyomerin erime ve kaynama noktası, çözünürlük, kırılma indisi gibi fiziksel özellikleri aynıdır. Bu özellikler iki molekül arasında etkili olan moleküller arası kuvvetlerin büyüklüğüne bağlıdır. Birbirinin ayna görüntüsü olan moleküller için bu kuvvetler farklılık göstermezler. Ancak bu enantiyomerlerin düzlem-polarize ışığa karşı davranışları farklıdır. Bir molekülün enantiyomerlerinden her biri polarize ışığın polarizasyon düzlemini eşit miktarda fakat zıt yönlü çevirir. Polarize ışığın yayılma düzlemini belli bir açıda sağa ya da sola çevirebilme yeteneğine sahip bileşikler için "optikçe aktif" terimi kullanılmaktadır. Dolayısıyla enantiyomerler optikçe aktif bileşiklerdir. Bir bileşik, ayna görüntüsüne sahip iki izomerinden yalnız birine sahipse buna "saf izomer" ya da "saf enantiyomer" denir (Solomons ve Fryhle, 2011). Bileşik, her iki enantiyomerini de eşit miktarda (1:1) içeriyorsa "**rasemik karışım**" ya da kısaca "**rasemat**" olarak adlandırılır (Sanganyado ve ark., 2017). Optikçe aktif bileşenlerin polarize ışığın yayılma düzlemini ne kadar sağa veya sola çevirdiğini ölçmek için polarimetre kullanılmaktadır (Burke ve Henderson, 2002; Roos ve Roos, 2015).

Stereoizomerleri adlandırmada temelde üç sistem kullanılmaktadır. Bu sistemlerden birisi izomerlerin polarize ışık düzlemini sağa ya da sola çevirme yönü ile ilişkilidir. Bu adlandırma moleküle ait enantiyomerlerden **polarize ışığın yayılma düzlemini sağa çevirenin** (saat yelkovanının ilerleme yönü) adının önüne (+) veya (**d**); **sola çevireninkine** (saat yelkovanının ilerleme yönünün tersi) ise (-) veya (**l**) getirilmek suretiyle yapılır. Bir rasemat, içerdiği enantiyomerlerin optikçe aktivitelerinin birbirini etkisiz kılmasından dolayı polarize ışık düzlemini sağa ya da sola çeviremez. Bunun sonucu olarak **optikçe aktif olmayan bu rasemat**, bileşik isminin başına (±) simgesi veya (**dl**) getirilerek ifade edilir (Caldwell ve Wainer, 2001; Roos ve Roos, 2015; Alkadi ve Jbeily, 2018).

Diğer adlandırma (**R-S) sistemidir**. R. S. Cahn (İngiltere), C. K. Ingold (İngiltere) ve V. Prelog (İsviçre) adlı üç kimyacının tasarladığı bu sistem mevcut IUPAC kurallarına eklenmiştir. Bu adlandırmada R ve S harfleri sırasıyla Latincede sağ anlamındaki "**rectus**" ve sol anlamındaki "**sinister**" kelimelerinden köken almıştır. Söz konusu sistemde stereojenik karbon atomuna bağlı dört sübstitüent (bağlı atom ya da grup) aşağıda belirtilen kurallara göre öncelik sırasına konulur.

1-Stereojenik bir karbona bağlı dört sübstitüentin de atom olması durumunda bunların atom numarası büyükten küçüğe sıralanır. İzotoplarda kütle numarası büyük olan önceliklidir.

$$I > Br > CI > F > O > N > C > {}^{2}H > {}^{1}H$$

En yüksek öncelikli En düşük öncelikli

2- Stereojenik karbona iki ya da daha fazla grup, aynı atomla (örneğin karbon) doğrudan bağlanabilir. Bu durumda her bir grup zinciri boyunca karşılaşılan farklı atomlar arasında öncelikli atomun belirlenmesi 1. madde ile yapılarak gruplar sıralanır.

$CH_3\text{-}CH_2\text{-} > CH_3\text{-}$

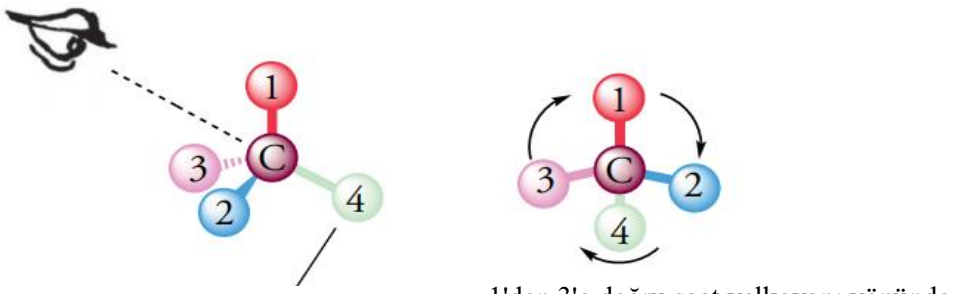
3- Eğer bir grup ikili bağ içeriyorsa, iki tekli bağ sayılır. Benzer şekilde üçlü bağ varsa üç tek bağ olarak düşünülür. Öncelik sırası aşağıdaki şekildedir.

$HC{\equiv}C\text{-} > CH_2{=}CH\text{-} > CH_3CH_2\text{-}$

Ayrıca oksijen atomu içeren fonksiyonel gruplarda öncelik sırası aşağıdaki şekildedir.

$-CO_2H$ (karboksilik asit) > -CHO (aldehit) > $-CH_2OH$ (alkol)

Sübstitüentler yüksek öncelikliden düşüğe doğru sırasıyla 1'den 4'e numaralandırılır. Sonra en düşük öncelikli sübstitüent (stereojenik karbon atomunun arkasına getirilip) gözlemcinin görüş doğrultusu (göz hizası) boyunca en uzakta konumlanacak şekilde molekül yönlendirilir. Kalan üç sübstitüent, 1'den 3'e doğru sıralandığında saat yönünde bir daire çizdiriyorsa molekül R harfi ile gösterilir (Şekil 5). Eğer ilerleme saat yönünün tersine oluyorsa molekül S harfi ile gösterilmektedir (Ouellette ve Rawn, 2015).



Şekil 5. En düşük öncelikli grubun stereojenik karbon atomunun arkasına getirilmesi ve kalan üç sübstitüentin saat yönünde sıralanarak R enantiyomeri belirtmesi modeli. (Ouellette ve Rawn, 2015)

Yukarıda detayı verilen (R-S) sistemi, polarize ışığın yayılma düzlemi ile ilişkili bir adlandırma değildir. Bu nedenle bir stereoizomer (+)-S, (-)-S, (+)-R veya (-)-R şeklinde gösterilebilir. Molekülde iki kiral merkez varlığı durumunda dört stereoizomer meydana gelir. Bu izomerlerin isimlerinin başına "(S,R)", "(R,S)", "(R,R)" ve "(S,S)" ön ekleri getirilir.

Adlandırmada üçüncü sistem ise biyokimyada karbonhidrat ve aminoasitleri adlandırmak için kullanılmaktadır. 19. yüzyılda Emil Fischer'in kurucusu olduğu bu sistem "**Fischer projeksiyonu**" ya da "**D/L sistemi**" olarak bilinir. Bu adlandırmada çoğunlukla gliseraldehit molekülünün polarize ışığı sağa çeviren formu referans alınır. Bu referansa benzerlik dikkate alınarak adlandırma yapılır. Burada izomerlerden polarize ışığı sağa çevirenin D- ile, sola çevirenin L- ile eşleştirmesi doğru değildir. Diğer bir ifadeyle tüm D- bileşikleri polarize ışığı sağa çevirmez. Örneğin glutamik asit L- serisindedir ancak polarize ışığı sağa çevirir. Benzer şekilde D/L ve R/S şeklinde izomer adlandırmaları bileşikler arasında farklılık gösterebilir. Bu yüzden bir stereoizomer D/R, D/S, L/R ya da L/S olabilir (Caldwell ve Wainer, 2001; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK453086/, Erişim Tarihi: 20 Mart 2021).

Farmasötiklerde stereokimyanın uygulamaları Louis Pasteur'ün 1850'lerin sonlarında yaptığı çalışmalara kadar uzanmaktadır. Bu çalışmalarda kiral moleküllerin

varlığını ilk kez ortaya koymuştur. Pasteur doğal tartarik asidin polarize ışık düzlemini çevirdiğini ancak laboratuvarda sentezlenen tartarik asidin bu ışığı etkilemediğini gözlemlemiştir. Sonrasında ise sentezlenen tartarik asit bileşiğini mikroskop yardımıyla pens kullanarak iki ayrı saf kristal forma ayırmıştır. Bu formların polarize ışık düzlemini birbirine zıt yönde çevirdiğini gözlemlemiştir. Yaptığı çalışmalar sonucunda Pasteur doğal organik bileşiklerin asimetrik (kiral) olduğunu ve bunların kendi ayna görüntüsüyle örtüşmediğini bildirmiştir (Mozga ve ark., 2009; Nagendrappa, 2007). Stereokimyadaki gelişmeler Van't Hoff ve La Bel adlı bilim insanlarının birbirinden bağımsız yürüttüğü çalışmalarla devam etmiştir. Bunlar 1874'te moleküllerin üç boyutlu yapısının optik aktivite ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Ayrıca optik aktiviteyi moleküldeki asimetrik karbon atomu varlığıyla ilişkilendirmişlerdir (Cintas, 2002).

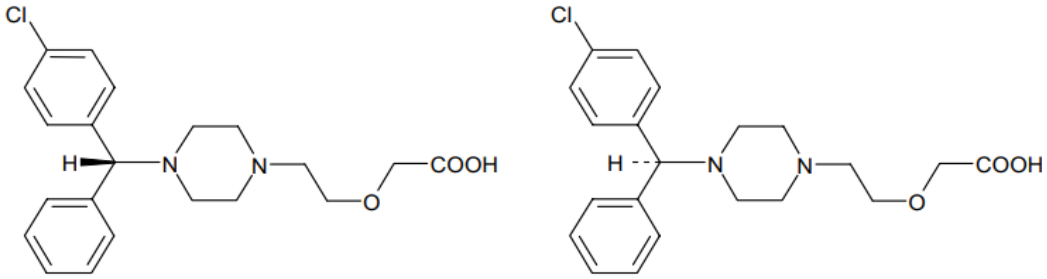
Stereoizomerik ilaç karışımları bazı durumlarda advers reaksiyonlar ile ilişkili olabilir (Ariëns ve ark., 1988). **Advers ilaç reaksiyonu** (**AİR**) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, "hastalık profilaksisi, teşhisi ve tedavisinde ya da fizyolojik fonksiyonu değiştirmek amacıyla normal dozda alınan ilaca karşı insanda gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevap" şeklinde tanımlanmıştır (Management Sciences for Health and World Health Organization, 2007). Kısacası bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan etkidir. AİR, farklı kaynaklarda bazen "advers etki" olarak da adlandırılmaktadır (Akıcı, 2020). AİR pek çok unsura bağlı olarak oluşabilir. İlaç molekülünün kiralitesine ilişkin nitelikleri de bunlar arasında sayılabilir. AİR'ler yol açtıkları sağlık sorununun ciddiyetine göre sınıflandırılırlar. Buna göre AİR'lerin "ciddi" olarak tanımlananları ve bunların takibi, diğerlerinden ayrılır. İlacın ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya/hastanede kalma süresini uzatmaya, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, doğumsal anomaliye veya doğumsal bir kusura yol açması ciddi AE olarak nitelendirilir. Bir AİR'in ciddi olması, ilaç güvenliliği uygulamalarında (farmakovijilans) özellikle bildirimi ile ilgili yükümlülüklerin daha sıkı kurallara tabi tutulmasını sağlar. Ciddi AİR'lerin kabul sınırını aşanları ürünün piyasadan kaldırılmasına ya da başlangıçta fark edilirse piyasaya girememesine yol açabilir (Akıcı, 2020).

Stereoizomerik karışımların AİR'lere neden olduğu örneklerden biri olarak talidomid gösterilebilir. 1950'lerde Almanya'da hiperemezis gravidarumda kullanılan talidomid, rasemik karışım formunda piyasaya girmiş ve sonrasında çoğunluğu Avrupa ülkelerinde olmak üzere on binden fazla bebekte çeşitli konjenital deformitelere neden olmuştur (Vargesson, 2015). Talidomidin R enantiyomerinin sedatif, S enantiyomerinin ise fokomeli ile ilişkili teratojenik etki gösterdiği sonradan anlaşılmıştır (Blaschke, 1979). Talidomid trajedisi ilaç geliştirme düzenlemelerinde pek çok bakımdan dönüm noktası olmuştur (Agranat ve ark., 2002). Takip eden zamanda kiral bileşiklerin ilaç güvenliliği ve etkililiğini ilgilendiren düzenlemeler mesafe kaydetmiştir (Brooks ve ark., 2011). Bu doğrultuda gelişen teknolojiler sayesinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) vücutta rasemik formdaki ilacın her bir enantiyomerinin aktivitesinin değerlendirilmesini ve yeni kiral ilaçların mümkünse saf enantiyomer olarak geliştirilmesini tavsiye etmektedir (FDA US, 1992; Liu ve Liu, 2002). Günümüzde kullanılan ilaçların yarısından fazlası kiral bileşiklerdir ve saf enantiyomer ilaç segmenti bunun önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (Jayakumar ve ark., 2018).

Saf enantiyomer formundaki ilaçlar; sadece yeni ilaç geliştirilmesinde değil, jenerik ilaçla rekabette, yenilikçi ilaç firmaları tarafından savunma stratejisi olarak da kullanılabilmektedir. İlaç endüstrisinde önceden kabul edilen rasematın yerine saf enantiyomerinin konulması yoluyla ilacın yaşam süresi uzatılabilmektedir (Erb, 2006). "Kiral dönüşüm" adı verilen bu yöntemin göreceli yararları söz konusudur (Hutt ve Tan, 1996). Saf enantiyomer kullanımının doz azaltımı, doz-yanıt ilişkisinin daha yalın hale getirilmesi, bireysel değişkenliğin azaltılması, inaktif enantiyomerlere bağlı olası toksisitenin azaltılması gibi avantajları vardır (Agranat ve Caner, 1999). Bu avantajların giderek daha fazla farkına varılması ilaç pazarında saf enantiyomer tercihinde artışa yol açmaktadır. Örneğin 2005 yılında dünyada saf enantiyomer terapötiklerin maliyeti, tüm ilaç pazarının %37'sini oluşturmuştur. 2000-2005 yılları arasında saf enantiyomer terapötiklerin satışında yıllık büyüme oranı %11 olarak bildirilmiştir (Erb, 2006). 2010 yılında FDA tarafından en çok onaylanmış 10 ilacın 7'sinin saf enantiyomer ilaçlardan oluştuğu bildirilmiştir (Agranat ve ark., 2012).

Kiral dönüşüm yaşayan ilaç örneklerine aşağıda yer verilmiştir. Piperazin derivesi olan setirizin, ikinci kuşak selektif H1 reseptör antagonistidir. Setirizin

1989'da rasemat formunda piyasaya çıkmıştır. Yapısında bulunan bir asimetrik karbon atomu, setirizin molekülünde S ve R enantiyomerlerinin varlığına neden olmuştur (Şekil 6). Bunlardan R enantiyomeri (levosetirizin) aktif izomerdir. Bu izomerin, diğerine göre H1 reseptörlerine 30 kat daha fazla afinite gösterdiği saptanmıştır (Chmielewska ve ark., 2016). Bu afinite, levosetirizine ait disosiyasyon yarılanma ömrünün daha uzun olmasından kaynakladığı belirtilmiştir. Ayrıca levosetirizinin, R izomere göre dağılım hacminin daha düşük ve renal klirensinin daha az olduğu saptanmıştır. Bu, levosetirizinin farmakokinetik özelliklerinin da daha uygun olduğu sonucuna götürmüştür. Aktif izomerin bahsedilen farmakokinetik ve farmakodinamik avantajları levosetirizinin saf izomer formda 2001'de piyasaya çıkmasında etkili olmuştur (Tillement ve ark., 2003). Günümüzde setirizin ve levosetirizin müstahzarlarının her ikisi de ilaç pazarında bulunmaktadır.

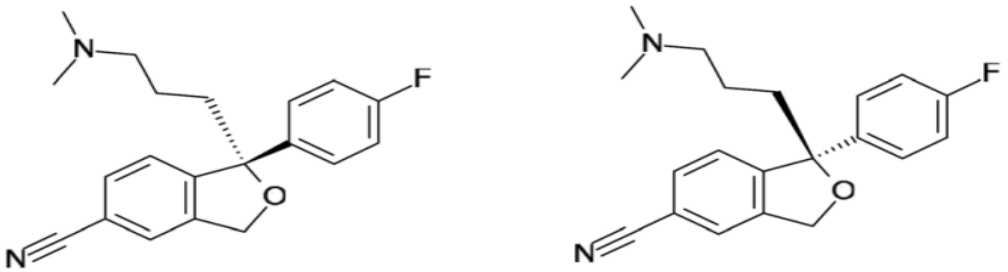


(R)-levosetirizin (S)-dekstrosetirizin

Şekil 6. Setirizinin R ve S izomerinin kimyasal yapısı (Tillement ve ark., 2003).

Sitalopram, taşıdığı bir asimetrik karbondan dolayı iki enantiyomer içeren karışım formundadır. Bu enantiyomerler S (essitalopram) ve R izomerleridir (Şekil 7). Seçici serotonin geri alım inhibitörü grubundan bir antidepresan olan sitalopram 1989'da rasemat formunda piyasaya çıkmıştır. İlacın etkisinin baskın bir şekilde essitalopram ve metabolitlerinden kaynaklı olduğu saptanmıştır. Vücutta essitalopram ve metabolitleri, R izomer ve metabolitlerine göre biraz daha hızlı elimine edilmektedir. Rasematın yüksek doz kullanılması durumu R izomerinden kaynaklanabilecek olası ani ölüm risk şüphesini beraberinde getirmiştir. Bu durum S

izomerin saf formunun 2001 yılında pazara çıkışında etkili olmuştur (Somogyi ve ark., 2004; Sánchez ve ark., 2004). Günümüzde sitalopram ve essitalopram müstahzarlarının her ikisi de ilaç pazarında bulunmaktadır.



R-sitalopram S-sitalopram

Şekil 7. Sitalopramın R ve S izomerlerinin kimyasal yapısı (Budau ve ark., 2020).

Saf enantiyomer tercihi yönünde yaklaşımlar giderek ağırlık kazansa da günümüzde halen saf izomer formunda ilaç geliştirilmesi zorunluluğu bulunmamaktadır. Bununla birlikte etkililik ve güvenlilik ile ilgili giderilememiş endişeler nedeniyle gelecekte karışımların piyasaya sunulmaları yeni bilimsel doğrulamalar gerektirebilir (Singh ve ark., 2014). Üstelik piyasada bulunan çok sayıda kiral ilacın bir kısmına ait stereoizomer temelli preklinik ve klinik bilgilerinin yeni doğrulamalar gerektirebileceği de öngörülebilir. Bunların kullanımına dair etkililikleri, güvenlilikleri, uygunlukları, pozolojileri ve maliyetleri gibi yönlerinin yeni gelişmeler ışığında etraflıca araştırılmasına duyulan ihtiyaç varlığını korumaktadır.

4.2. Kiralitenin Güvenlilikle İlişkisi

Kiralite, ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamisi ile ilişkili farklılıklar yoluyla ya da ilaç etkileşimleriyle ve doğrudan toksikolojik yanıtlarıyla çeşitli güvenlilik sorunlarına neden olabilmektedir. Örneğin kiral moleküller kendilerine özgü tekil/benzersiz bir yapıya sahiptir. Yapı-aktivite ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda, rasemik karışımların veya ayrı ayrı stereoizomerlerden oluşan ilaç müstahzarlarının özellikleri ilaç etkisini değiştirebilecek şekilde farklılık gösterebilmektedir (Smith, 2009). Nitekim kiral ilaçların üç boyutlu yapısının ilaçların farmakodinamik, farmakokinetik ve toksikolojik özellikleri üzerinde etkileri bulunmaktadır (Reddy ve ark., 2000; Abram ve ark., 2019).

Stereoizomerizm kaynaklı farmakokinetik farklılıklar ilaçların absorbsiyonu, dağılımı ve eliminasyonu süreçlerinin her birinde kendini gösterebilir. İlaçların çoğu sindirim kanalından kiralitenin etkisi olmaksızın ilaç konsantrasyonuna bağlı pasif difüzyon yoluyla emilir. Örneğin D-dopa bu şekilde emilime uğrar. Ancak ilacın enantiyomeri olan L-dopa sindirim kanalından stereoselektif olarak aktif diffüzyon ile emilir (Nerurkar ve ark., 1992). Verapamilin iki enantiyomerinden R izomerine ait biyoyararlanım S izomerine göre iki kattan fazladır. S-verapamil biyoyararlanımındaki azalış bu ilacın karaciğerde ilk geçiş etkisine uğramasından kaynaklanmaktadır (Hanke ve ark., 2020; Somogyi ve ark., 2004). S-varfarin, R izomerine göre plazma proteinlerine daha yüksek oranda bağlandığından daha düşük dağılım hacmine sahiptir (Yacobi ve Levy, 1976). Varfarinin S izomeri halka oksidasyonu ile metabolize olurken, bu izomerden daha az potent R izomeri yan zincir redüksiyonu ile metabolize olur (Chhabra ve ark., 2013).

Stereoizomerizm kaynaklı farmakodinamik farklılıklar bazı ilaçların etkisinde kendisini gösterebilir. Örneğin; L-propranolol beta bloker etkiye sahipken D izomeri inaktiftir. Karvedilolün (-)-S izomeri nonselektif beta-adrenoseptör bloker nitelikte iken, (-)-S ve (+)-R izomerleri tek başına neredeyse eşit alfa bloker etkiye sahiptir (Chhabra ve ark., 2013).

Bazı kiral bileşiklerde enantiyomerlerden biri istenen terapötik etkiyi oluştururken, diğeri bu terapötik etkiden yoksundur ve toksik etkiye neden olabilir. D-penisilamin ve L-dopa söz konusu nedenden ötürü saf izomer formunda piyasaya giren

ilaçlardandır. D-penisilamin; Wilson hastalığı, sistinüri ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Optik nörit gibi ciddi AİR'lerinden daha çok L enantiyomeri kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Bu izomerin piridoksin-bağımlı enzimleri inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle toksik etkiden sorumlu olan L enantiyomeri rasemattan ayrılmış ve D-penisilamin piyasaya çıkmıştır. Dopa molekülünün başlangıçta rasemat formu Parkinson hastalığının tedavisi için klinik olarak araştırılmıştır. Bu araştırmalarda dopa farmakolojik olarak etkili bulunmuştur. Ayrıca ilaca bağlı granülositopeni AİR insidansının oldukça yüksek olduğu görülmüştür. L-dopa tek başına uygulandığında ise bu AİR insidansının azaldığı ve farmakolojik etkinin devam ettiği saptanmıştır. Bu tespit üzerine rasemat yerine L-dopa piyasaya girmiştir (Eidelman ve Lowry, 2016; Eichelbaum, 1995). Tüberküloz tedavisinde kullanılan etambutol başlangıçta rasemik formda piyasaya çıkmıştır. Ancak kısa süre sonra ilacın görme bozukluğuna yol açtığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar ilacın D izomerinin söz konusu farmakolojik etkiye sahip olduğunu, L izomerinin ise sözü edilen toksik etkiden baskın bir şekilde sorumlu olduğunu göstermiştir (Lim, 2006).

Toksik etkisi olduğu sonradan fark edilen talidomid rasemat formunda piyasaya çıkmış bir ilaçtır. Yapısında bir tane stereojenik karbon atomu bulunduran talidomid, R ve S enantiyomerlerinin karışımı halinde bulunmaktadır. Talidomid geri çekildikten sonra yapılan çalışmalarda ilaca ait enantiyomerlerin farklı biyolojik özellikler sergilediği saptanmıştır. Teratojenik etkiden sadece S enantiyomerinin sorumlu olduğu, R enantiyomerin teratojen olmadığı gözlemlenmiştir. Söz konusu bulgu, ilacın rasemat formu yerine tek başına R enantiyomerinin piyasaya çıkması durumunun talidomid trajedisini önleyebileceğini düşündürmüştür (Smith, 1989; Tokunaga ve ark., 2018). Oysa glutamik asit analoğu olan talidomide ait enantiyomerin fizyolojik koşullar altında birbirine dönüşebildiğine (rasemizasyon) dair kanıtlar bulunmuştur. Bu dönüşümün, saf enantiyomer tedavisi uygulanması durumunda ilaçtan beklenen faydayı önleyebileceği bildirilmiştir (Tseng ve ark., 1996; Eriksson ve ark., 2001). Talidomid günümüzde multipl miyelom ve ciddi eritema nodozum tedavisinde kullanılmaktadır (Tokunaga ve ark., 2018).

Kiral ilaç enantiyomerlerinin metabolizmasında polimorfizm kaynaklı bireyler arası farklılıklar bulunmaktadır. Karaciğer enzimlerinden olan CYP2C19, proton pompa inhibitörleri ve antidepresanlar gibi birçok ilacın metabolizmasında rol alır. Bu

enzimi kodlayan gende 30'dan fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır (Karaca, 2013). Omeprazolün S izomeri, R izomerine göre CYP2C19 enzimi ile daha az metabolize olmaktadır. Bu nedenle S izomerin plazma konsantrasyonu diğer izomere göre daha yüksektir (Andersson ve ark., 2001). Beyaz ırk popülasyonunun yaklaşık %3'ü ve Asyalı popülasyonun ise %15-20'sinde fonksiyonel CYP2C19 enzimi eksikliği bildirilmiştir (Demeprazol® kısa ürün bilgisi: https://www.titck.gov.tr/kubkt, Erişim Tarihi: 24 Mayıs 2021)

Yukarıda bahsedilen durumlarda özetlendiği üzere stereokimyadan kaynaklanan yapısal özelliğin farmakoterapideki öneminin giderek daha çok farkına varılması, daha güvenli ve etkili ilaç geliştirme sürecine yeni bir perspektif kazandırmıştır (Ariëns, 1987; Chhabra ve ark., 2013).

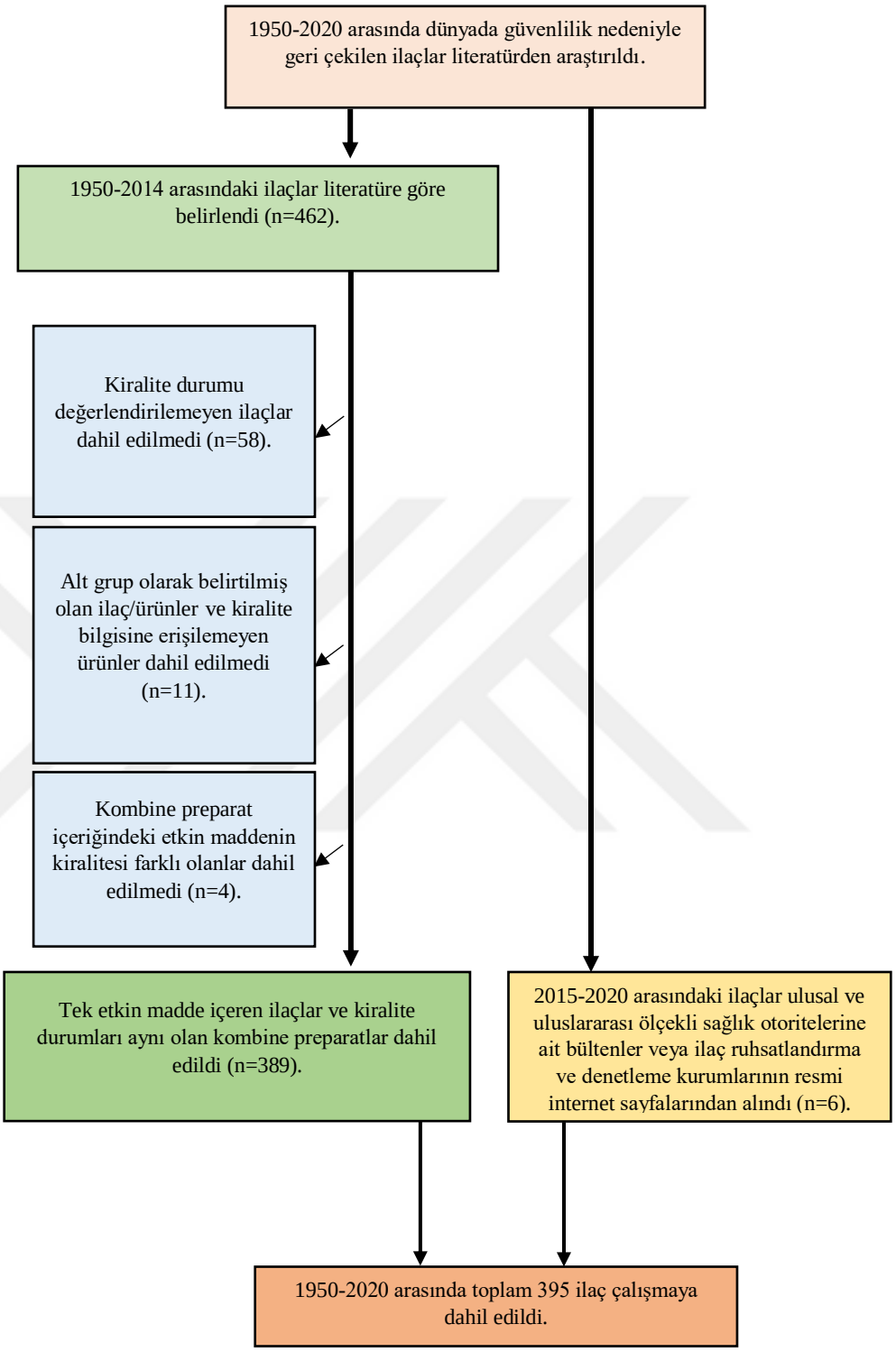
5.GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel tipteki bu farmakoepidemiyolojik çalışmada tanımlayıcı veriler retrospektif olarak toplandı. Toplam üç bölümden oluşan bu çalışmanın ilk bölümünde ilaç güvenliliği, ikinci bölümünde ilaç kullanımı ile ilgili verilerden yararlanıldı. Üçüncü bölümde ise ikinci bölümde tespit edilen ilgili ilaçların kısa ürün bilgisi (KÜB) verileri kullanıldı.

Araştırmanın verileri Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı sonrasında toplandı (16.11.2020-91), (Ek-1).

5.1. Güvenlilik Sorunları Nedeniyle Geri Çekilen İlaçların Kiralite Özelliklerinin İncelenmesi

1950-2020 yılları arasında dünyada güvenlilik sorunları nedeniyle piyasadan geri çekilen ilaçları saptamak için literatür taraması yapıldı. Bu 70 yıllık zaman dilimine ait verilerin 1950-2014 arasına ait olanları konuya ilişkin kapsamlı bir sistematik incelemeyi içeren literatür verisinden (Onakpoya ve ark., 2016) yararlanılarak belirlendi. Buna göre 1950-2014 arasında geri çekildiği beyan edilen toplam 462 ilacın/ürünün kimyasal yapısı, bu çalışmada kiralite bakımından incelendi. Bu literatürde karşılaşılan ilaçların/ürünlerin toplam 73'ü aşağıda sıralanan gerekçelerle çalışma dışında tutuldu. İnorganik bileşikler, metal, protein, karma bileşen karışım, antikor, aşı, polimer, glikoprotein, polisakkarit, insan doku ekstraktı, bitki ve hücre preparatı yapısındaki etkin maddeleri içeren ürünler ve tıbbi cihaz statüsündeki ürünler (n=58), kiralite durumları değerlendirilemediği için çalışmaya dahil edilmedi. Yararlanılan bu literatürde alt grup olarak belirtilmiş olan ilaç/ürünler ve kiralite bilgisine erişilemeyen diğer ürünler (n=11) çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca içeriğindeki etkin maddelerin kiralitesi birbirinden farklı olan kombine ilaç preparatları da (n=4) çalışma dışında tutuldu. Bu dışlama kriterlerine uyan ürünler hariç tutulduktan sonra geriye kalan, tek etkin madde içeren ilaçlar (n=383) ile içeriğindeki etkin maddelerin kiralite durumları aynı olan kombine ilaç preparatlarından oluşan (n=6) toplam 389 tıbbi ürün çalışmanın 1950-2014 arasını kapsayan zaman dilimi çerçevesinde çalışmaya dahil edildi (Şekil 1).



Şekil 8. Güvenliliği incelenen ilaçların seçilme ayrıntısını gösteren akış şeması.

2014'ten sonraki döneme ait geri çekilen ilaçlarla ilgili değerlendirme yapabilmek için Onakpoya ve ark.'nın veri toplama yöntemine olabildiği kadar benzer şekilde aşağıda belirtilen kaynaklar öncelikli olmak üzere "geri çekilen ilaçlar" araması yapıldı. Bu işlem sırasında yukarıda belirtilen dışlama kriterleri de gözetildi. Bu doğrultuda 2015-2020 arasında geri çekilen ilaçların verisi elde edilirken aşağıda belirtilen ulusal veya uluslararası ölçekli sağlık otoriteleri tarafından yayınlanan, piyasadaki ilaçlara dair güncel bültenler veya ilaç ruhsatlandırma ve denetleme kurumlarının resmi internet sayfalarından erişilen bilgiler kullanıldı.

- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK): https://www.titck.gov.tr/
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Pharmaceuticals Newsletter (2015-2020 arası tüm sayılar): https://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Drug Information (2015-2020 arası tüm sayılar): https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/
- Avrupa İlaç Kurumu (EMA): https://www.ema.europa.eu/en
- Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA): https://www.fda.gov/
- İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurulu (MHRA): https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency

Bu yöntem kullanılarak 2015-2020 yılları arasında geri çekilen toplam 6 ilaç saptandı. İncelemeye dahil edilen literatürdekileri de kapsayan toplam 395 ilacın (389+6 ilaç) yer aldığı veri seti oluşturuldu. Çalışmanın güvenlilik ile ilgili kısmına dahil edilen bu ilaçların kiralite ayrıntıları ve bunların ATC-1 düzeyine, geri çekilmeye neden olan AİR'lere ve piyasada bulunma süresine göre dağılımları incelendi.

İlaçların "kiral/akiral" özellikleri ve kiral olanların ise "rasemat/izomer karışımı/saf izomer" olma durumları, ağırlıklı olarak Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'ne (NIH: National Institutes of Health) ait resmî web sitesi altında bulunan "Inxight: Drugs" (https://drugs.ncats.io) adresindeki veri tabanında yer alan bilgilere

göre belirlendi. Bu veri tabanında kiralite bilgisi bulunmayan ilaçların kiralite durumu ise literatür taraması yapılarak saptandı.

İlaçların pazarda bulunma süresi (piyasadaki kaçıncı yılında çekildiği) ve lansman sonrası süre (lansmandan 2020'ye kadar geçen süre), "0-20 yıl", "21-40 yıl", "41-60 yıl", "61-80 yıl", "81-100 yıl", "101-120 yıl" ve ">120 yıl" olmak üzere 7 zaman dilimine ayrıldı. Bu zaman dilimlerinin her birindeki ilaçların "akiral/kiral", kiral olanların ise "rasemat/izomer karışımı/saf izomer" olma durumu incelendi.

İlaçlar ATC uluslararası sınıflamasına göre incelendi. İlaçların ATC-1 düzeyine göre "akiral/kiral" dağılımı ile kiral olanların "rasemat/izomer karışımı/saf izomer" dağılımı incelendi. ATC kodu mevcut olmayan ilaçlar "diğer", ATC-1 düzeyinde birden fazla farklı ATC koduna sahip olanlar ise "çoklu ATC" grubuna dahil edildi. Ayrıca en sık karşılaşılan beş ATC-1 grubundaki ilaçlar, yukarıda belirtilen aktif pazar süreleri ve lansman sonrası süreleri dikkate alınarak 7 zaman dilimine ayrıldı ve bunların her birinin "akiral/kiral" ve "rasemat/izomer karışımı/saf izomer" dağılımı belirlendi.

İlaçların piyasadan çekilmelerine neden olan AİR'ler, 20 alt grupta (hepatotoksisite, nefrotoksisite, genotoksisite, ilaç suistimali, teratojenite, kanser, ölüm, kardiyovasküler sistem (KVS), genitoüriner sistem (GÜS), gastrointestinal sistem (GİS), solunum sistemi sorunları, nörolojik, hematolojik, dermatolojik, immünolojik, psikiyatrik, endokrin, göz, kas-iskelet sorunları ve az sayıda başka AİR'in oluşturduğu "diğer" grubu) ele alındı. İlaçların bu AİR gruplarına göre "akiral/kiral" dağılımı ile kiral olanların "rasemat/izomer karışımı/saf izomer" dağılımı incelendi. En sık karşılaşılan beş AİR grubundaki ilaçlar, benzer şekilde 7 zaman dilimine ayrıldı ve bunların da her birinin "akiral/kiral" ve "rasemat/izomer karışımı/saf izomer" dağılımı belirlendi.

5.2. En Sık Tüketilen İlaçların Kiralite Özelliklerinin İncelenmesi

Türkiye'de en çok kullanılan 100 etkin maddenin kiralite durumu ve ayrıntıları incelendi. Bunun için 2019 yılına ait IQVIA Türkiye biriminden elde edilen, ülke genelindeki ecza depoları kaynaklı satış verileri kullanıldı. IQVIA, eski adı IMS (Intercontinental Medical Statistics: Uluslararası Tıbbi İstatistikler) olan, ilaçlarla ilgili kıtalararası pazarlama istatistikleri sunan bir kuruluştur (Sahin ve ark., 2017; IQVIA Türkiye, https://www.iqvia.com/tr-tr/locations/turkey, Erişim Tarihi: 23 Mayıs 2021). IQVIA'dan elde edilen veriler, en çok kutu satışı yapılan 300 farklı ticari markayı (976 farklı farmasötik formda/yitilikte) içermekteydi. En çok kullanılan 100 etkin maddenin belirlenmesinde, etkin maddelerin tüm ticari isimlerine ait mevcut form ve yitilikteki ilaçların kutu bazındaki satış rakamlarının toplamı alınarak sıralama yapıldı. Ayrıca bu sıralama yapılırken "geri çekilen ilaçlarda belirlenen dışlama kriterleri" de göz önünde bulunduruldu. Söz konusu ilaçlar ATC-1 düzeyinde sınıflandırıldı ve bunların akiral/kiral (rasemat/izomer karışımı/saf izomer) olma durumu belirlendi.

Türkiye'de en çok kullanılan 100 etkin maddenin maliyet ve kiralite durumları ile ilişkili incelemede 2019 yılı reel maliyeti depocu çıkış fiyatı üzerinden TL olarak değerlendirildi. Buna göre her bir etkin maddeye ait ticari isimlerden kutu bazında en fazla satış rakamına sahip form ve yitilikteki müstahzar incelemeye alındı. Bu 100 farklı müstahzarın kiral/akiral olma durumlarına göre toplam maliyetleri hesaplandı.

Türkiye'de en çok kullanılan 100 etkin madde içerisinde kiral olanların rasemik karışım/saf enantiyomere dönüşme trendi incelendi. Buna göre başlangıçta dünyada piyasaya rasemik karışım formunda girme tarihleri ve sonrasında bu rasemik karışımların saf enantiyomer(ler)inin piyasaya girme tarihleri belirlendi. Bu yolla kiral dönüşüme uğrayanların (n=9) ortalama dönüşüm süreleri hesaplandı. Bu ilaçlar omeprazol/ esomeprazol, setirizin/ levosetirizin, ibuprofen/ deksibuprofen, sitalopram/ essitalopram, ketoprofen/ deksketoprofen, rabeprazol/ deksrabeprazol, amlodipin/ S-amlodipin, salbutamol/ levosalbutamol ve lansoprazol/ dekslansoprazol idi.

5.3. Kiral Dönüşüme Uğrayan İlaçların Kısa Ürün Bilgilerinin İncelenmesi

İkinci bölümde kiral dönüşüm yaşadığı tespit edilen 9 ilaçtan TİTCK'ya kayıtlı bir rasemat ve bir saf izomer formunda orijinal ve jenerik müstahzarı bulunan 5 ilaç bulunmaktaydı. Bunlar omeprazol-esomeprazol, setirizin-levosetirizin, ibuprofen-deksibuprofen, sitalopram-essitalopram ve ketoprofen-deksketoprofen idi. Bu ilaçların rasemik karışım ve saf enantiyomer formlarına ait olanlarının KÜB'lerinde yer alan "endikasyon", "pozoloji" ve "güvenlilik" bilgileri incelendi (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmada KÜB ayrıntısı incelenen kiral dönüşüme uğramış ilaçların orijinal ve jeneriklerine ait müstahzarların adları ve farmasötik form özellikleri.

Rasemat			**Saf izomer**		
İlaç adı	**Orijinal müstahzar**	**Jenerik müstahzar**	**İlaç adı**	**Orijinal müstahzar**	**Jenerik müstahzar**
Omeprazol	Losec® 40 mg enjektabl flakon	Erbinna® 40 mg IV enfeksiyon için liyofilize toz içeren flakon	Esomeprazol	Nexium® IV 40 mg infüzyon/ enjeksiyonluk solüsyon için toz karışım	Esemeprol® 40 mg IV infüzyon/ enjeksiyon için liyofilize toz içeren flakon
Setirizin	Zyrtec® 10 mg tablet	Allerset® 10 mg tablet	Levosetirizin	Xyzal® 5 mg tablet	Alerinit® 5 mg fim tablet
İbuprofen	Brufen® 400 mg film tablet	Artril® 400 mg film tablet	Deksibuprofen	Tradil® fort 400 mg film tablet	İbudex® 400 mg film tablet
Sitalopram	Cipram® 20 mg film kaplı tablet	As-Cilog® 20 mg film tablet	Essitalopram	Cipralex® 20 mg film kaplı tablet	Anzyl® 20 mg film tablet
Ketoprofen	Profenid® 100 mg IM enjeksiyonluk çözelti içeren ampul	Artrocol® 100 mg/2 ml IM enjeksiyonluk çözelti içeren ampul	Deksketoprofen	Arveles® 50 mg/2ml enjeksiyonluk çözelti	Arex® 50 mg/2ml IM/IV enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

Aynı etkin maddenin rasemat ve saf izomerine ait birer orijinal ilaç müstahzarının belirlenmesinde hem rasematın hem de saf izomerin aynı farmasötik form ve yitilikte olmasına (levosetirizin ve deksketoprofen hariç) dikkat edildi. Levosetirizin ve deksketoprofende ise rasematıyla aynı yitilikte olan saf izomer müstahzar bulunmadığından birbirlerine en yakın yitilikteki formlardan yararlanıldı. Orijinal müstahzarın jeneriğinin seçiminde ise orijinalle aynı farmasötik form ve yitiliğe sahip TİTCK'da kayıtlı KÜB/KT veri tabanında alfabetik olarak ilk sırada karşılaşılan müstahzar çalışmaya dahil edildi.

Rasemat ve saf izomer etkin maddelerin KÜB'de endikasyon, pozoloji ve kontrendikasyon başlıklarında yer alan ifadelerin benzerlik ve farklılıkları incelendi. Rasemat ve saf izomer etkin maddelerin orijinal KÜB'leri ve her bir etkin maddenin orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'leri kendi aralarında karşılaştırıldı. KÜB karşılaştırılmasında bir ifadenin iki ilaçtan birinde mevcut olmaması "majör farklılık" olarak kabul edildi. Her iki ilaçta mevcut bir ifade eş (ya da yakın) anlamlı kelimelerle ifade ediliyor ya da ilaçların biri fazladan açıklayıcı kelime(ler) içeriyorsa bu durum "minör farklılık" olarak belirlendi.

5.4. İstatistiksel Analiz

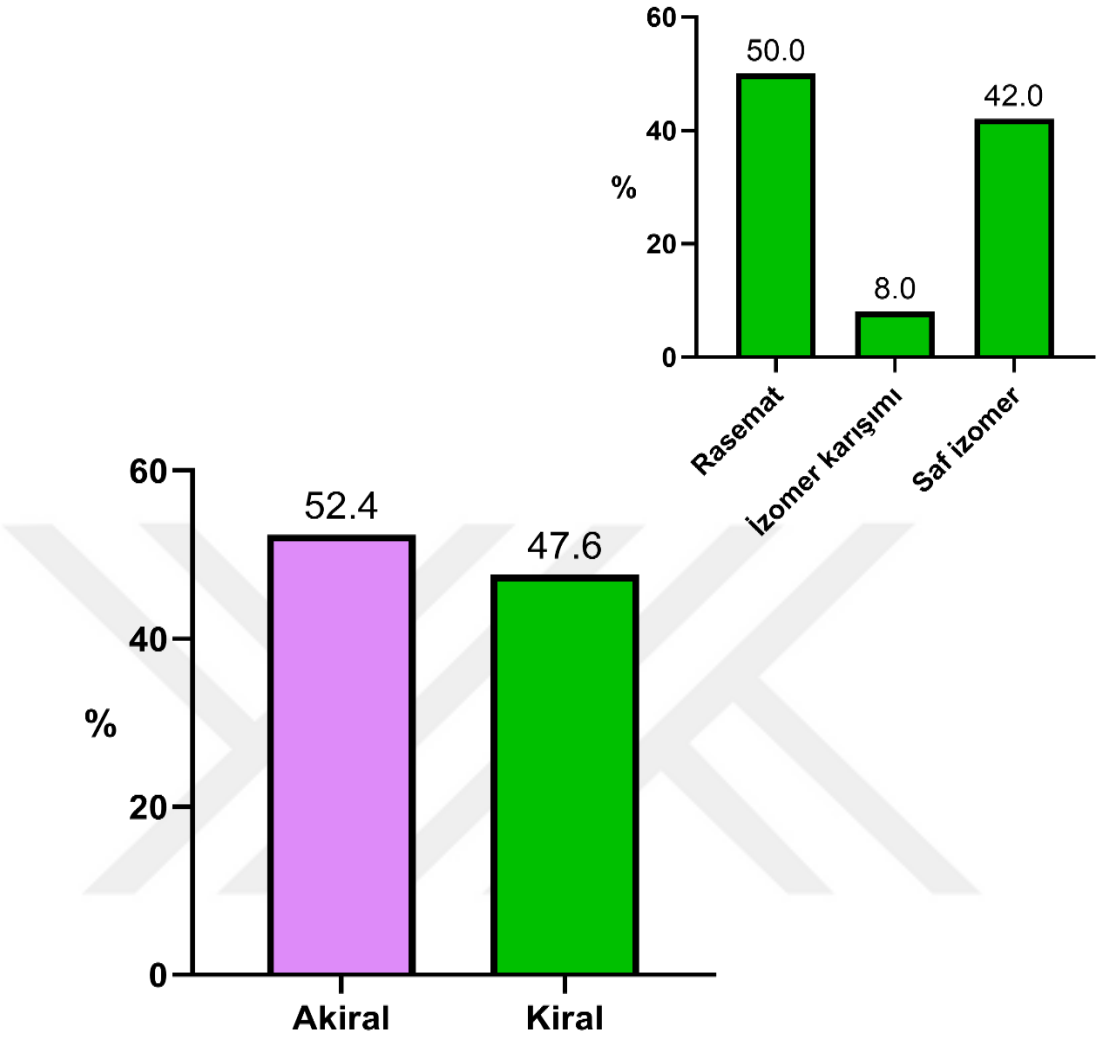
İstatistiksel analizler SPSS 22.0 ve GraphPad Prism 5.0 programları kullanılarak yapıldı. İncelenen veriler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ise ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Gruplara ait kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılması öncesinde, verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Sonrasında bu değişkenler, t-testi ile karşılaştırıldı. Tip 1 hata değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6.BULGULAR

6.1. Geri Çekilen İlaçların Kiralite Durumu

1950-2020 yılları arasında geri çekilen ve kiralite durumu tespit edilebilen toplam 395 ilacın %52,4'ü (n=207) akiral, %47,6'sı (n=188) kiral idi. Kiral olan ilaçların %50,0'ının (n=94) rasemat, %42,0'ının (n=79) saf izomer ve %8,0'ının (n=15) izomer karışımı olduğu belirlendi (Şekil 9).

İncelenen 395 ilacın ATC-1 düzeyindeki dağılımında en sık "N-sinir sistemi" (%20,5) ile karşılaşıldı. Bunu "A-sindirim sistemi ve metabolizma" (%11,6), "C-kardiyovasküler sistem" (%9,1), "M-kas iskelet sistemi" (%7,1) ve "R-solunum sistemi" (%5,6) gruplarının izlediği saptandı. ATC-1 düzeyindeki bu 13 ilaç grubunun altısında akiral, yedisinde ise kiral ilaçların daha baskın olduğu saptandı. En belirgin farklılıklar akiral ilaçlarda "N-sinir sistemi", "M-kas iskelet sistemi" ve "J-sistemik kullanım için antiinfektifler"; kiral ilaçlarda ise "A-sindirim sistemi ve metabolizma", "C-kardiyovasküler sistem" ve "R-solunum sistemi" gruplarında gözlendi. Kiral ilaçlar içerisindeki "rasemat/izomer karışımı/saf izomer" dağılımı incelendiğinde, "M-kas iskelet sistemi" ve "N-sinir sistemi" ilaçlarında rasemat baskınlığı dikkati çekmekteyken (sırasıyla %76,9 ve %66,7), "J-sistemik kullanım için antiinfektifler", "G-genitoüriner sistem ve seks hormonları" ve "A-sindirim sistemi ve metabolizma" gruplarında saf izomer yapıdaki ilaçlar ağırlıktaydı (sırasıyla %75,0, %71,4 ve %50,0), (Tablo 2). İstatistiksel karşılaştırmalarda ise yalnızca "M-kas iskelet sistemi" grubundaki kiral karışım (rasemat ve izomer karışımı) baskınlığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$), (Tablo 3).



Şekil 9. Güvenliliği incelenen ilaçların kiraliteye ilişkin durumlarının dağılımı.

Tablo 2. Güvenliliği incelenen ilaçların ATC-1 düzeyinde kiraliteye ilişkin durumlarının dağılımı.

	Tüm ilaçlar			**Kiral ilaçlar**		
ATC-1 kodları	**Toplam**	**Akiral**	**Kiral**	**Rasemat**	**İzomer karışımı**	**Saf izomer**
	n (%)	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***
A	46 (11,6)	20 (43,5)	26 (56,5)	11 (42,3)	2 (7,7)	13 (50,0)
B	1 (0,2)	-	1 (100,0)	-	-	1 (100,0)
C	36 (9,1)	14 (38,9)	22 (61,1)	11 (50,0)	2 (9,1)	9 (40,9)
D	7 (1,8)	4 (57,1)	3 (42,9)	-	-	3 (100,0)
G	12 (3,0)	4 (33,3)	8 (66,7)	2 (25,0)	-	6 (75,0)
J	16 (4,0)	9 (56,3)	7 (43,8)	2 (28,6)	-	5 (71,4)
L	4 (1,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	3 (100,0)	-	-
M	28 (7,1)	15 (53,6)	13 (46,4)	10 (76,9)	2 (15,4)	1 (7,7)
N	81 (20,5)	42 (51,9)	39 (48,1)	26 (66,7)	-	13 (33,3)
P	9 (2,3)	5 (55,6)	4 (44,4)	2 (50,0)	-	2 (50,0)
R	22 (5,6)	10 (45,5)	12 (54,5)	6 (50,0)	2 (16,7)	4 (33,3)
S	5 (1,3)	2 (40,0)	3 (60,0)	1 (33,3)	-	2 (66,7)
V	5 (1,3)	3 (60,0)	2 (40,0)	-	-	2 (100,0)
Diğer	88 (22,3)	51 (58,0)	37 (42,0)	15 (40,5)	7 (18,9)	15 (40,5)
Çoklu ATC	35 (8,9)	27 (77,1)	8 (22,9)	5 (62,5)	-	3 (37,5)
Toplam	395 (100,0)	207 (52,4)	188 (47,6)	94 (50,0)	15 (8,0)	79 (42,0)

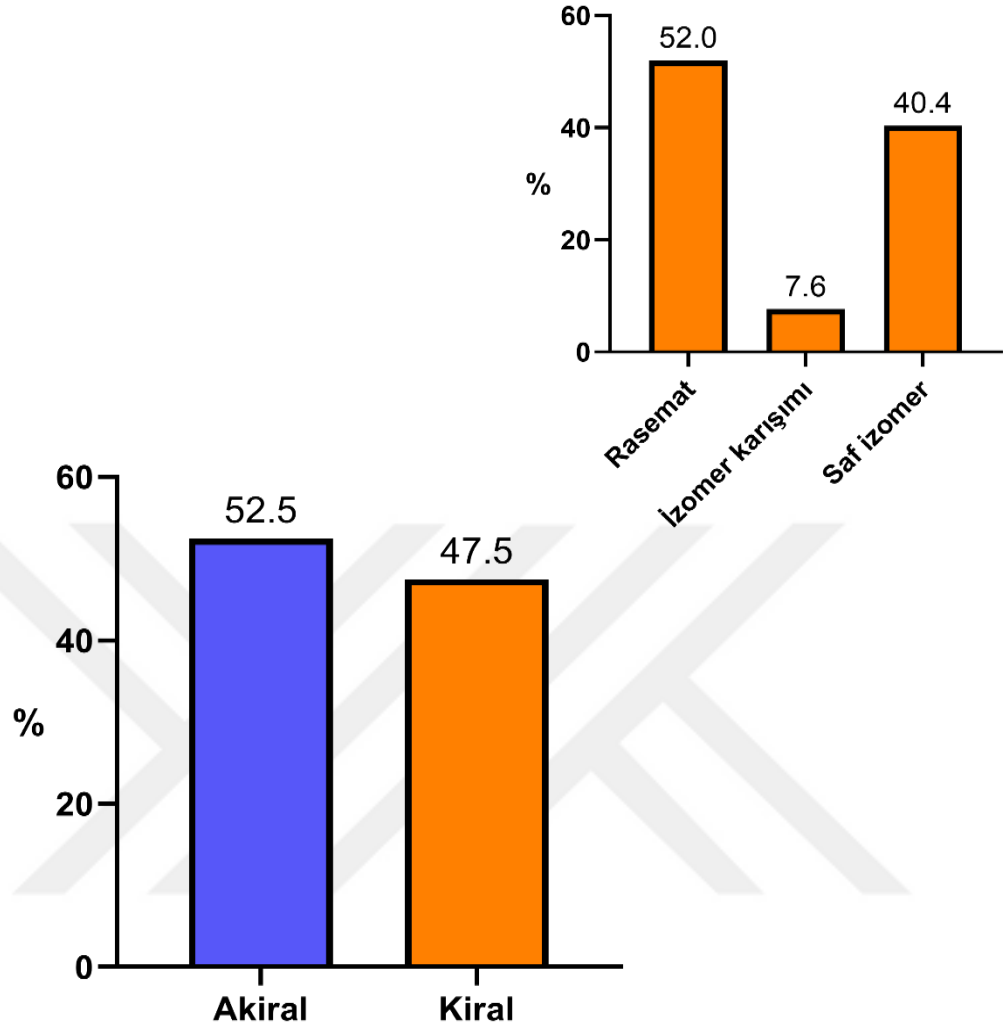
**, satır yüzdelerini ifade etmektedir.*

Tablo 3. Güvenliliği incelenen ilaçların ATC-1 düzeyinde en sık rastlananlarının kiraliteye ilişkin durumlarının karşılaştırılması.

ATC-1	Akiral		Kiral		Toplam		p değeri	Kiral karışım*		Saf izomer		Toplam		p değeri
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
A	20	43,5	26	56,5	46	100	0,197	13	50,0	13	50,0	26	100	0,375
A dışı	187	53,6	162	46,4	349	100		96	59,3	66	40,7	162	100	
Toplam	207	52,4	188	47,6	395	100		109	58,0	79	42,0	188	100	
C	14	38,9	22	61,1	36	100	0,089	13	59,1	9	40,9	22	100	0,910
C dışı	193	53,8	166	46,2	359	100		96	57,8	70	42,2	166	100	
Toplam	207	52,4	188	47,6	395	100		109	58,0	79	42,0	188	100	
M	15	53,6	13	46,4	28	100	0,898	12	92,3	1	7,7	13	100	0,009
M dışı	192	52,3	175	47,7	367	100		97	55,4	78	44,6	175	100	
Toplam	207	52,4	188	47,6	395	100		109	58,0	79	42,0	188	100	
N	42	51,9	39	48,1	81	100	0,881	26	66,7	13	33,3	39	100	0,217
N dışı	165	52,5	149	47,5	314	100		83	55,7	66	44,3	149	100	
Toplam	207	52,4	188	47,6	395	100		109	58,0	79	42,0	188	100	
R	10	45,5	12	54,5	22	100	0,502	8	66,7	4	33,3	12	100	0,529
R dışı	197	52,8	176	47,2	373	100		101	57,4	75	42,6	176	100	
Toplam	207	52,4	188	47,6	395	100		109	58,0	79	42,0	188	100	

*Rasemat ve izomer karışımı toplamı.

Güvenliliği incelenen ilaçların geri çekilme nedenleri arasında yer alan toplam 583 AİR'den 277'sinin (%47,5) kiral ilaçlara ait olduğu gözlendi. Kiral ilaçlarda görülen bu 277 AİR'in %52,0'ı rasematlara, %40,4'ü saf izomerlere aitti. İncelenen tüm ilaçlarda en sık karşılaşılan ilk 5 AİR "hepatotoksisite" (%13,6), "kardiyovasküler AİR'ler" (%10,3), "ilaç suiistimali" (%8,7), "nörolojik AİR'ler" (%8,6) ve "hematolojik AİR'ler" (%8,4) idi. Toplam 20 AİR'in 8'inde akiral, 9'unda ise kiral ilaçların daha baskın olduğu saptandı. En belirgin farklılıklar akiral ilaçlarda "hepatotoksisite", "nörolojik sorunlar" ve "hematolojik sorunlar"; kiral ilaçlarda ise "kardiyovasküler sorunlar", "ilaç suiistimali" ve "psikiyatrik sorunlar" AİR'lerinde gözlendi (Tablo 4). "İlaç suiistimali"nin daha çok kiral, "hepatotoksisite"nin ise daha çok akiral ilaçlarda sık görülme durumu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$), (Tablo 5). Rasematlarda "dermatolojik AİR'ler" (%81,8), "genitoüriner AİR'ler" (%61,5) ve "hepatotoksisite" (%59,3) daha sık görülmüş iken; saf izomerlerde "hematolojik AİR'ler" (%57,9), "karsinojenisite" (%56,3) ve "nörolojik AİR'ler" (%52,2) daha yaygındı (Tablo 4). "Hepatotoksisite"ye kiral karışım niteliğindeki ilaçlarda daha sık rastlanma durumu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$), (Tablo 5).



Şekil 10. Güvenliliği incelenen ilaçların kiralite özelinde AİR dağılımı.

Tablo 4. Güvenliliği incelenen ilaçların kiralite özelinde AİR dağılımı.

	Tüm ilaçlar			**Kiral ilaçlar**		
Advers ilaç reaksiyonları	**Toplam**	**Akiral**	**Kiral**	**Rasemat**	**İzomer karışımı**	**Saf izomer**
	n (%)	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***
Hepatotoksisite	79 (13,6)	52 (65,8)	27 (34,2)	16 (59,3)	5 (18,5)	6 (22,2)
KVS sorunları	60 (10,3)	23 (38,3)	37 (61,7)	21 (56,8)	3 (8,1)	13 (35,1)
İlaç suiistimali	51 (8,7)	16 (31,4)	35 (68,6)	18 (51,5)	4 (11,4)	13 (37,1)
Nörolojik sorunlar	50 (8,6)	27 (54,0)	23 (46,0)	8 (34,8)	3 (13,0)	12 (52,2)
Hematolojik sorunlar	49 (8,4)	30 (61,2)	19 (38,8)	8 (42,1)	-	11 (57,9)
Karsinojenisite	44 (7,5)	28 (63,6)	16 (36,4)	7 (43,8)	-	9 (56,3)
Dermatolojik sorunlar	38 (6,5)	27 (71,1)	11 (28,9)	9 (81,8)	-	2 (18,2)
İmmünolojik sorunlar	30 (5,1)	15 (50,0)	15 (50,0)	7 (46,7)	1 (6,7)	7 (46,7)
GÜS sorunları	26 (4,5)	13 (50,0)	13 (50,0)	8 (61,5)	1 (7,7)	4 (30,8)
Psikiyatrik sorunlar	17 (2,9)	8 (47,1)	9 (52,9)	4 (44,4)	1 (11,1)	4 (44,4)
Solunum sistemi sorunları	15 (2,6)	6 (40,0)	9 (60,0)	6 (66,7)	-	3 (33,3)
Teratojenite	14 (2,4)	7 (50,0)	7 (50,0)	3 (42,9)	-	4 (57,1)
Ölüm	12 (2,1)	7 (58,3)	5 (41,7)	3 (60,0)	-	2 (40,0)
GİS sorunları	11 (1,9)	5 (45,5)	6 (54,5)	4 (66,7)	1 (16,7)	1 (16,7)
Endokrin sorunlar	10 (1,7)	4 (40,0)	6 (60,0)	3 (50,0)	-	3 (50,0)
Göz sorunları	10 (1,7)	6 (60,0)	4 (40,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)
Kas-iskelet sistemi sorunları	8 (1,4)	2 (25,0)	6 (75,0)	3 (50,0)	-	3 (50,0)
Nefrotoksisite	7 (1,2)	3 (42,9)	4 (57,1)	-	-	4 (100,0)
Genotoksisite	6 (1,0)	2 (33,3)	4 (66,7)	2 (50,0)	-	2 (50,0)
Diğer	46 (7,9)	25 (54,3)	21 (45,7)	12 (57,1)	1 (4,8)	8 (38,1)
Toplam	**583 (100,0)**	**306 (52,5)**	**277 (47,5)**	**144 (52,0)**	**21 (7,6)**	**112 (40,4)**

**, satır yüzdelerini ifade etmektedir.*

Tablo 5. Güvenliliği incelenen ilaçlara ait en sık rastlanan AİR'lerin kiraliteye ilişkin durumlarının karşılaştırılması.

AİR	**Akiral**		**Kiral**		**Toplam**		**p değeri**	**Kiral karışım***		**Saf izomer**		**Toplam**		**p değeri**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**		**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Hepatotoksisite	52	65,8	27	34,2	79	100	0,010	21	77,8	6	22,2	27	100	0,042
Hepatotoksisite dışı	254	50,4	250	49,6	504	100		144	57,6	106	42,4	250	100	
Toplam	306	52,5	277	47,5	583	100		165	59,6	112	40,4	277	100	
KVS sorunları	33	47,1	37	52,9	70	100	0,340	24	64,9	13	35,1	37	100	0,480
KVS sorunları dışı	273	53,2	240	46,8	513	100		141	58,8	99	41,3	240	100	
Toplam	306	52,5	277	47,5	583	100		165	59,6	112	40,4	277	100	
İlaç suiistimali	16	31,4	35	68,6	51	100	0,002	22	62,9	13	37,1	35	100	0,671
İlaç suiistimali dışı	290	54,7	240	45,3	530	100		141	58,8	99	41,3	240	100	
Toplam	306	52,5	275	47,5	581	100		163	59,3	112	40,7	275	100	
Nörolojik sorunlar	27	54,0	23	46,0	50	100	0,823	11	47,8	12	52,2	23	100	0,230
Nörolojik sorunlar dışı	279	52,3	254	47,7	533	100		154	60,6	100	39,4	254	100	
Toplam	306	52,5	277	47,5	583	100		165	59,6	112	40,4	277	100	
Hematolojik sorunlar	30	61,2	19	38,8	49	100	0,201	8	42,1	11	57,9	19	100	0,108
Hematolojik sorunlar dışı	276	51,7	258	48,3	534	100		157	60,9	101	39,1	258	100	
Toplam	306	52,5	277	47,5	583	100		165	59,6	112	40,4	277	100	

*Rasemat ile izomer karışımı toplamı.

İlaçların büyük çoğunluğunun (%82,7) aktif pazar süresi ≤40 yıl idi. "0-20 yıl" grubu tüm ilaçların %54,9'unu oluşturmaktaydı. Bu gruptaki kiral yüzdesi (%47,9), kiral ilaçlar içindeki rasemat (%53,8) ve saf izomer (%37,5) dağılımı, tüm grubun dağılımı ile benzerlik göstermekteydi. Tüm ilaçların %27,8'ini oluşturan "21-40 yıl" grubunda ise kiral ilaçlar (%50,1) akirallerden (%49,1), saf izomerler (%48,2) ise rasematlardan (%44,7) kısmen fazla idi. "0-20 yıl" dışındaki gruplarda, ortalama aktif pazar süresi azaldıkça kiral ilaç yüzdesinin arttığı saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Güvenliliği incelenen ilaçların aktif pazar süresinin kiralite özelinde dağılımı.

	Tüm ilaçlar			**Kiral ilaçlar**		
Aktif pazar süresi (yıl)	**Toplam n (%)**	**Akiral n (%)***	**Kiral n (%)***	**Rasemat n (%)***	**İzomer karışımı n (%)***	**Saf izomer n (%)***
>120	7 (1,8)	5 (71,4)	2 (28,6)	-	-	2 (100,0)
101-120	3 (0,8)	2 (66,7)	1 (33,3)	-	-	1 (100,0)
81-100	5 (1,3)	5 (100,0)	-	-	-	-
61-80	16 (4,0)	9 (56,2)	7 (43,8)	2 (28,6)	-	5 (71,4)
41-60	37 (9,4)	19 (51,4)	18 (48,6)	11 (61,1)	2 (11,1)	5 (27,8)
21-40	110 (27,8)	54 (49,1)	56 (50,1)	25 (44,7)	4 (7,1)	27 (48,2)
0-20	217 (54,9)	113 (52,1)	104 (47,9)	56 (53,8)	9 (8,7)	39 (37,5)
Toplam	**395 (100,0)**	**207 (52,4)**	**188 (47,6)**	**94 (50,0)**	**15 (8,0)**	**79 (42,0)**

**, satır yüzdelerini ifade etmektedir.*

En sık karşılaşılan beş ATC-1 düzeyine ait toplam 213 ilacın %54,9'unun aktif pazar süresi "0-20 yıl" arasındaydı. Söz konusu tarih aralığında en sık rastlananlar "N-sinir sistemi" (%34,2), "C-kardiyovasküler sistem" (%22,2) ve "A-sindirim sistemi ve metabolizma" (%21,3) ilaçlarıydı. "N-sinir sistemi" düzeyindeki ilaçların %45,0'ı kiral iken, bu kiral ilaçların %55,6'sı rasemat, kalanı ise saf izomerdi. "21-40 yıl" ilaçların en kalabalık olduğu ikinci zaman aralığı idi. Bu aralıkta sinir sistemi ilaçlarının sayısı (%39,7) daha belirgindi. Bu ilaçların %56,5'i kiral olup bunların %76,9'u rasemat, kalanı saf izomerdi (Tablo 7).

Tablo 7. Güvenliliği incelenen ilaçların ATC-1 düzeyinde sık karşılaşılanlarının aktif pazar sürelerinin ilaçların kiralite durumlarına göre dağılımı.

ATC-1	Aktif pazar süresi (yıl)	Tüm ilaçlar			Kiral ilaçlar		
		Toplam	Akiral	Kiral	Rasemat	İzomer karışımı	Saf izomer
		n (%)	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***
A	>120	-	-	-	-	-	-
	101-120	-	-	-	-	-	-
	81-100	-	-	-	-	-	-
	61-80	1 (2,2)	1 (100,0)	-	-	-	-
	41-60	3 (6,5)	2 (66,7)	1 (33,3)	-	-	1 (100,0)
	21-40	17 (37,0)	7 (41,2)	10 (58,8)	3 (30,0)	1 (10,0)	6 (60,0)
	0-20	25 (54,3)	10 (40,0)	15 (60,0)	8 (53,3)	1 (6,7)	6 (40,0)
	Toplam	**46 (100,0)**	**20 (43,5)**	**26 (56,5)**	**11 (42,3)**	**2 (7,7)**	**13 (50,0)**
C	>120	-	-	-	-	-	-
	101-120	-	-	-	-	-	-
	81-100	-	-	-	-	-	-
	61-80	1 (2,8)	-	1 (100,0)	-	-	1 (100,0)
	41-60	2 (5,6)	1 (50,0)	1 (50,0)	-	-	1 (100,0)
	21-40	7 (19,4)	3 (42,9)	4 (57,1)	2 (50,0)	-	2 (50,0)
	0-20	26 (72,2)	10 (38,5)	16 (61,5)	9 (56,3)	2 (12,5)	5 (31,2)
	Toplam	**36 (100,0)**	**14 (38,9)**	**22 (61,1)**	**11 (50,0)**	**2 (9,1)**	**9 (40,9)**
M	>120	-	-	-	-	-	-
	101-120	-	-	-	-	-	-
	81-100	1 (3,6)	1 (100,0)	-	-	-	-
	61-80	-	-	-	-	-	-
	41-60	2 (7,1)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	-	-
	21-40	6 (21,4)	2 (33,3)	4 (66,7)	3 (75,0)	1 (25,0)	-
	0-20	19 (67,9)	11 (57,9)	8 (42,1)	6 (75,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
	Toplam	**28 (100,0)**	**15 (53,6)**	**13 (46,4)**	**10 (69,2)**	**2 (15,4)**	**1 (15,4)**
N	>120	2 (2,5)	2(100,0)	-	-	-	-
	101-120	-	-	-	-	-	-
	81-100	-	-	-	-	-	-
	61-80	7 (8,6)	5 (71,4)	2 (28,6)	1 (50,0)	-	1 (50,0)
	41-60	9 (11,1)	3 (33,3)	6 (66,7)	5 (83,3)	-	1 (16,7)
	21-40	23 (28,4)	10 (43,5)	13 (56,5)	10 (76,9)	-	3 (23,1)
	0-20	40 (49,4)	22 (55,0)	18 (45,0)	10 (55,6)	-	8 (44,4)
	Toplam	**81 (100,0)**	**40 (50,6)**	**39 (49,4)**	**26 (66,7)**	-	**13 (33,3)**
R	>120	1 (4,5)	-	1 (100,0)	-	-	1 (100,0)
	101-120	-	-	-	-	-	-
	81-100	1 (4,5)	1 (100,0)	-	-	-	-
	61-80	1 (4,5)	1 (100,0)	-	-	-	-
	41-60	7 (31,9)	2 (28,6)	5 (71,4)	3 (60,0)	1 (20,0)	1 (20,0)
	21-40	5 (22,7)	3 (60,0)	2 (40,0)	1 (50,0)	-	1 (50,0)
	0-20	7 (31,9)	3 (42,9)	4 (57,1)	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)
	Toplam	**22 (100,0)**	**10 (45,5)**	**12 (54,5)**	**6 (50,0)**	**2 (16,7)**	**4 (33,3)**

**, satır yüzdelerini ifade etmektedir.*

Tüm AİR'lerin %55,1'i (n=321), ortalama aktif pazar süresi "0-20 yıl" aralığında olan ilaçlara aitti. Bunların %51,1'i ile kiral ilaçlarda karşılaşılmış iken, bu kiral ilaçlarda karşılaşılmış AİR'lerin %57,3'üne rasematlarda, %34,2'sine ise saf izomerlerde rastlanmıştı. Tüm AİR'lerin %26,7'si (n=156) 21-40 yıl aralığındaki ilaçlara aitti. Bunların %46,8'i kiral ilaçlarda görülmüş AİR'ler idi. Kiral ilaçlarda görülenlerin ise %46,6'sına rasematlarda, yine %46,6'sına ise saf izomerlerde rastlandı. "61-80 yıl" aralığından itibaren, ortalama aktif pazar süresi azaldıkça AİR yüzdesinin kiral ilaçlarda arttığı tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Güvenliliği incelenen ilaçlara ait AİR'lerin bu ilaçların pazarda geçirdiği zaman dilimleri ve kiraliteye ilişkin durumlarına göre dağılımı.

	Tüm ilaçlara ait AİR'ler			**Kiral ilaçlara ait AİR'ler**		
Aktif pazar süresi (yıl)	Toplam	Akiral	Kiral	Rasemat	İzomer karışımı	Saf izomer
	n (%)	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***
>120	11 (1,9)	9 (81,8)	2 (18,2)	-	-	2 (100,0)
101-120	4 (0,7)	2 (50,0)	2 (50,0)	-	-	2 (100,0)
81-100	5 (0,9)	5 (100,0)	-	-	-	-
61-80	27 (4,6)	18 (66,7)	9 (33,3)	3 (33,3)	-	6 (66,7)
41-60	59 (10,1)	32 (54,2)	27 (45,8)	13 (48,2)	2 (7,4)	12 (44,4)
21-40	156 (26,7)	83 (53,2)	73 (46,8)	34 (46,6)	5 (6,8)	34 (46,6)
0-20	321 (55,1)	157 (48,9)	164 (51,1)	94 (57,3)	14 (8,5)	56 (34,2)
Toplam	**583 (100,0)**	**306 (52,5)**	**277 (47,5)**	**144 (52,0)**	**21 (7,6)**	**112 (40,4)**

**, satır yüzdelerini ifade etmektedir.*

En sık karşılaşılan beş AİR türü, tüm AİR'lerin %49,6'sini (n=289) oluşturmaktaydı. Bunların %50,2'si aktif pazar süresi "0-20 yıl" olan ilaçlara aitti. Bu aralıkta en sık rastlanan iki AİR "hepatotoksisite" (%40,0) ve "KVS sorunları" (%22,8) idi. "Hepatotoksisite" AİR'lerinin %37,9'u kiral ilaçlarda görülmüş iken, bunların %59,3'ü rasematlara, %22,2'si saf izomerlere aitti. AİR'lerin en sık gözlendiği ikinci zaman aralığı "21-40 yıl" idi (%30,1). Bu aralıkta "ilaç suiistimali" ve "nörolojik sorunlar" en sık rastlanan iki AİR (sırasıyla %3,0 ve %20,7) idi. "İlaç

suiistimali" AİR'lerinin %52,4'ü kiral ilaçlarda görülmüş iken, bunların %52,4'ü rasematlara ve %38,1'i saf izomerlere aitti (Tablo 9).

Tablo 9. Güvenliliği incelenen ilaçlara ait en sık karşılaşılan 5 AİR özelinde ilaçların aktif pazar sürelerine ve kiralite durumlarına göre AİR'lerin dağılımı.

AİR	Aktif pazar süresi (yıl)	Tüm ilaçlar			Kiral ilaçlar		
		Toplam	Akiral	Kiral	Rasemat	İzomer karışımı	Saf izomer
		n (%)	n (%)*	n (%)*	n (%)*	n (%)*	n (%)*
Hepatotoksisite	>120	1 (1,3)	1 (100,0)	-	-	-	-
	101-120	-	-	-	-	-	-
	81-100	2 (2,5)	2 (100,0)	-	-	-	-
	61-80	1 (1,3)	1 (100,0)	-	-	-	-
	41-60	4 (5,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	1 (50,0)	-	1 (50,0)
	21-40	13 (16,5)	10 (76,9)	3 (23,1)	2 (66,7)	1 (33,3)	-
	0-20	58 (73,4)	36 (62,1)	22 (37,9)	13 (59,1)	4 (18,2)	5 (22,7)
	Toplam	**79 (100,0)**	**52 (65,8)**	**27 (34,2)**	**16 (59,3)**	**5 (18,5)**	**6 (22,2)**
KVS sorunları	>120	1 (1,7)	1 (100,0)	-	-	-	-
	101-120	1 (1,7)	-	1 (100,0)	-	-	1 (100,0)
	81-100	-	-	-	-	-	-
	61-80	2 (3,3)	-	2 (100,0)	-	-	2 (100,0)
	41-60	8 (13,3)	1 (12,5)	7 (87,5)	3 (42,9)	1 (14,3)	3 (42,9)
	21-40	15 (25,0)	5 (33,3)	10 (66,7)	8 (80,0)	1 (10,0)	1 (10,0)
	0-20	33 (55,0)	16 (48,5)	17 (51,5)	10 (58,8)	1 (5,9)	6 (35,3)
	Toplam	**60 (100,0)**	**23 (38,3)**	**37 (61,7)**	**21 (56,8)**	**3 (8,1)**	**13 (35,1)**
İlaç suiistimali	>120	2 (3,9)	1 (50,0)	1 (50,0)	-	-	1 (100,0)
	101-120	-	-	-	-	-	-
	81-100	-	-	-	-	-	-
	61-80	3 (5,9)	1 (33,3)	2 (66,7)	1 (50,0)	-	1 (50,0)
	41-60	7 (13,8)	2 (28,6)	5 (71,4)	3 (60,0)	-	2 (40,0)
	21-40	27 (52,9)	6 (22,2)	21 (77,8)	11 (52,4)	2 (9,5)	8 (38,1)
	0-20	12 (23,5)	6 (50,0)	6 (50,0)	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)
	Toplam	**51 (100,0)**	**16 (31,4)**	**35 (68,6)**	**18 (51,4)**	**4 (11,4)**	**13 (37,1)**
Nörolojik sorunlar	>120	2 (4,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	-	-	1 (100,0)
	101-120	1 (2,0)	-	1 (100,0)	-	-	1 (100,0)
	81-100	-	-	-	-	-	-
	61-80	4 (8,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	-	-	2 (100,0)
	41-60	4 (8,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
	21-40	18 (36,0)	13 (72,2)	5 (27,8)	1 (20,0)	1 (20,0)	3 (60,0)
	0-20	21 (42,0)	10 (47,6)	11 (52,4)	6 (54,5)	1 (9,1)	4 (36,4)
	Toplam	**50 (100,0)**	**27 (54,0)**	**23 (46,0)**	**8 (34,8)**	**3 (13,0)**	**12 (52,2)**
Hematolojik sorunlar	>120	1 (2,0)	1 (100,0)	-	-	-	-
	101-120	-	-	-	-	-	-
	81-100	2 (4,1)	2 (100,0)	-	-	-	-
	61-80	4 (8,2)	3 (75,0)	1 (25,0)	-	-	1 (100,0)
	41-60	7 (14,3)	6 (85,7)	1 (14,3)	1 (100,0)	-	-
	21-40	14 (28,6)	9 (64,3)	5 (35,7)	1 (20,0)	-	4 (80,0)
	0-20	21 (42,8)	9 (42,9)	12 (57,1)	6 (50,0)	-	6 (50,0)
	Toplam	**49 (100,0)**	**30 (61,2)**	**19 (38,8)**	**8 (42,1)**	-	**11 (57,9)**

**, satır yüzdelerini ifade etmektedir.*

İncelenen ilaçların lansmandan sonra geçen süreye göre dağılımı incelendiğinde, en sık karşılaşılan zaman dilimleri sırasıyla "41-60 yıl", "61-80 yıl" ve "21-40 yıl" idi. Tüm ilaçların 145'inin (%36,7) lansmanı sonrasında geçen süre "41-60 yıl" aralığında idi. Bu ilaçların %49'u kiral; kiral ilaçların ise %54,9'u rasemat, %35,2'si saf izomerdi. Son 20 yılda lansmanı yapılan ilaçlar haricinde, geçmişten 2000 yılına doğru piyasaya giren ve geri çekilen kiral ilaç yüzdesinin artış trendinde olduğu saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Güvenliliği incelenen ilaçların lansman sonrası geçen sürelerinin kiralite özelliklerine göre dağılımı.

	Tüm ilaçlar			**Kiral ilaçlar**		
Lansman sonrası süre (yıl)	Toplam	Akiral	Kiral	Rasemat	İzomer karışımı	Saf izomer
	n (%)	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***
>120	15 (3,8)	12 (80,0)	3 (20,0)	-	-	3 (100,0)
101-120	9 (2,3)	5 (55,6)	4 (44,4)	1 (25,0)	-	3 (75,0)
81-100	28 (7,1)	15 (53,6)	13 (46,4)	7 (53,8)	-	6 (46,2)
61-80	93 (23,5)	48 (51,6)	45 (48,4)	19 (42,2)	5 (11,1)	21 (46,7)
41-60	145 (36,7)	74 (51,0)	71 (49,0)	39 (54,9)	7 (9,9)	25 (35,2)
21-40	87 (22,0)	42 (48,3)	45 (51,7)	27 (60,0)	3 (6,7)	15 (33,3)
0-20	18 (4,6)	11 (61,1)	7 (38,9)	1 (14,3)	-	6 (85,7)
Toplam	**395 (100,0)**	**207 (52,4)**	**188 (47,6)**	**94 (50,0)**	**15 (8,0)**	**79 (42,0)**

**, satır yüzdelerini ifade etmektedir.*

En sık karşılaşılan beş ATC-1 düzeyine ait toplam 213 ilacın %38,5'inin lansmanından sonrası geçen süre "41-60 yıl" arasındaydı. Bu zaman aralığında en sık rastlananlar "N-sinir sistemi" (%37,8), "A-sindirim sistemi ve metabolizma" (%19,5) ve "C-kardiyovasküler sistem" (%18,3) ilaçlarıydı. "N-sinir sistemi" düzeyindeki ilaçların %48,4'ü kiraldi. Kirallerin %73,3'ü rasemat, kalanı saf izomerdi. "21-40 yıl" ilaçların en kalabalık olduğu ikinci zaman aralığı idi. Bu aralıkta sinir sistemi ilaçları (%32,7) belirgindi. Bu ilaçların %41,2'si kiral olup bunların %57,1'i saf izomerdi, kalanı rasemattı (Tablo 11).

Tablo 11. Güvenliliği incelenen ilaçların ATC-1 düzeyinde en sık karşılaşılanlarının lansmandan sonra geçen sürelerine ve kiral özelliklerine göre dağılımı.

ATC-1 kodu	**Lansman sonrası süre (yıl)**	**Tüm ilaçlar**			**Kiral ilaçlar**		
		Toplam	Akiral	Kiral	Rasemat	İzomer karışımı	Saf izomer
		n (%)	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***
A	>120	-	-	-	-	-	-
	101-120	1 (2,2)	1 (100)	-	-	-	-
	81-100	2 (4,3)	1 (50,0)	1 (50,0)	-	-	1 (100,0)
	61-80	11 (23,9)	7 (63,6)	4 (36,4)	1 (25,0)	-	3 (75,0)
	41-60	16 (34,8)	5 (31,2)	11 (68,8)	5 (45,5)	1 (9,1)	5 (45,5)
	21-40	10 (21,7)	3 (30,0)	7 (70,0)	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (28,6)
	0-20	6 (13,1)	3 (50,0)	3 (50,0)	1 (33,3)	-	2 (66,7)
	Toplam	**46 (100,0)**	**20 (43,5)**	**26 (56,5)**	**11 (42,3)**	**2 (77,0)**	**13 (50,0)**
C	>120	-	-	-	-	-	-
	101-120	1 (2,8)	-	1 (100,0)	-	-	1 (100,0)
	81-100	2 (5,5)	-	2 (100,0)	-	-	2 (100,0)
	61-80	2 (5,5)	1 (50,0)	1 (50,0)	-	-	1 (100,0)
	41-60	15 (41,8)	8 (53,3)	7 (46,7)	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (28,6)
	21-40	14 (38,9)	4 (28,6)	10 (71,4)	7 (70,0)	1 (10,0)	2 (20,0)
	0-20	2 (5,5)	1 (50,0)	1 (50,0)	-	-	1 (100,0)
	Toplam	**36 (100,0)**	**14 (38,9)**	**22 (61,1)**	**11 (50,0)**	**2 (9,1)**	**9 (40,9)**
M	>120	-	-	-	-	-	-
	101-120	1 (3,6)	1 (100,0)	-	-	-	-
	81-100	-	-	-	-	-	-
	61-80	3 (10,7)	1 (33,3)	2 (66,7)	2 (100,0)	-	-
	41-60	11 (39,3)	7 (63,6)	4 (36,4)	3 (75,0)	1 (25,0)	-
	21-40	10 (35,7)	3 (30,0)	7 (70,0)	5 (71,4)	1 (14,3)	1 (14,3)
	0-20	3 (10,7)	3 (100,0)	-	-	-	-
	Toplam	**28 (100,0)**	**15 (53,6)**	**13 (46,4)**	**10 (76,9)**	**2 (15,4)**	**1 (7,7)**
N	>120	4 (4,9)	4 (100,0)	-	-	-	-
	101-120	3 (3,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (100,0)	-	-
	81-100	8 (9,9)	3 (37,5)	5 (62,5)	3 (60,0)	-	2 (40,0)
	61-80	16 (19,7)	6 (37,5)	10 (62,5)	8 (80,0)	-	2 (20,0)
	41-60	31 (38,3)	16 (51,6)	15 (48,4)	11 (73,3)	-	4 (26,7)
	21-40	17 (21,0)	10 (58,8)	7 (41,2)	3 (42,9)	-	4 (57,1)
	0-20	2 (2,5)	1 (50,0)	1 (50,0)	-	-	1 (100,0)
	Toplam	**81 (100,0)**	**42 (51,9)**	**39 (48,1)**	**26 (66,7)**	**-**	**13 (33,3)**
R	>120	1 (4,5)	-	1 (100,0)	-	-	1 (100,0)
	101-120	1 (4,5)	1 (100,0)	-	-	-	-
	81-100	2 (9,1)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	-	-
	61-80	8 (36,4)	2 (25,0)	6 (75,0)	3 (50,0)	-	3 (50,0)
	41-60	9 (41,0)	6 (66,7)	3 (33,3)	1 (33,3)	2 (66,7)	-
	21-40	1 (4,5)	-	1 (100,0)	1 (100,0)	-	-
	0-20	-	-	-	-	-	-
	Toplam	**22 (100,0)**	**10 (45,5)**	**12 (54,5)**	**6 (50,0)**	**2 (16,7)**	**4 (33,3)**

**, satır yüzdelerini ifade etmektedir.*

AİR'lerin en kalabalık olduğu zaman dilimleri sırasıyla "41-60 yıl" (%36,7), "61-80 yıl" (%25,6) ve "21-40 yıl" (%21,3) idi. Lansmanından sonra "41-60 yıl" geçmiş olan ilaçlarda görülen AİR'lerin %49,1'i kiral ilaçlara ait olup, kiral olanların %54,3'ü rasematlara ve %35,2'si saf izomerlere aitti. "21-40 yıl" önce lansmanı yapılan ilaçlarda AİR'ler kiral olanlarda (%56,5), kiral olanlar içinde ise rasematlarda yoğunlaşmaktaydı (%65,7). "0-20 yıl" hariç tutulduğunda, geri çekilmeye neden olan AİR'lerin kiral ilaçlara ait olma yüzdesinde düzenli bir artış gözlendi (Tablo 12).

Tablo 12. Güvenliliği incelenen ilaçlara ait AİR'lerin, bu ilaçların lansmanı sonrası geçen sürelerine ve ilaçların kiralite özelliklerine göre dağılımı.

	Tüm ilaçlara ait AİR'ler			**Kiral ilaçlara ait AİR'ler**		
Lansman sonrası süre (yıl)	Toplam	Akiral	Kiral	Rasemat	İzomer karışımı	Saf izomer
	n (%)	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***
>120	24 (4,1)	20 (83,3)	4 (16,7)	-	-	4 (100,0)
101-120	13 (2,2)	8 (61,5)	5 (38,5)	1 (20,0)	-	4 (80,0)
81-100	38 (6,5)	24 (63,2)	14 (36,8)	8 (57,1)	-	6 (42,9)
61-80	149 (25,6)	78 (52,3)	71 (47,7)	31 (43,7)	7 (9,9)	33 (46,4)
41-60	214 (36,7)	109 (50,9)	105 (49,1)	57 (54,3)	11 (10,5)	37 (35,2)
21-40	124 (21,3)	54 (43,5)	70 (56,5)	46 (65,7)	3 (4,3)	21 (30,0)
0-20	21 (3,6)	13 (61,9)	8 (38,1)	1 (12,5)	-	7 (87,5)
Toplam	**583 (100,0)**	**306 (52,5)**	**277 (47,5)**	**144 (52,0)**	**21 (7,6)**	**112 (40,4)**

**, satır yüzdelerini ifade etmektedir.*

En sık karşılaşılan beş AİR türünü oluşturan 289 AİR'in %34,2'sine lansmanından sonra "41-60 yıl" geçmiş olan ilaçlarda rastlandı. Bu aralıkta en sık rastlanan iki AİR türü "hepatotoksisite" ve "ilaç suiistimali" idi (sırasıyla %30,3 ve %23,2). "Hepatotoksisite" AİR'lerinin %40,0'ı kiral ilaçlara ait iken, bunların ise %75,0'i rasematlara, %25,0'ı izomer karışımlarına aitti. AİR'lerin en sık görüldüğü

ikinci zaman dilimi “61-80 yıl” idi (%25,6). Bu aralıkta “hematolojik sorunlar” ve “nörolojik sorunlar” en sık rastlanan iki AİR (sırasıyla %27,0 ve %23,0) idi. Hematolojik AİR’lerin %40’ı kiral ilaçlara aitken, kiral ilaçlar içinde %62,5’i saf izomerlere aitti (Tablo 13).

Tablo 13. Güvenliliği incelenen ilaçlara ait en sık karşılaşılan 5 AİR'in ilaçların lansmandan sonra geçen sürelerine ve kiralite özelliklerine göre dağılımı.

AİR	**Lansman sonrası süre (yıl)**	**Tüm ilaçlara ait AİR'ler**			**Kiral ilaçlara ait AİR'ler**		
		Toplam	Akiral	Kiral	Rasemat	İzomer karışımı	Saf izomer
		n (%)	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***
Hepatotoksisite	>120	3 (3,8)	3 (100,0)	-	-	-	-
	101-120	1 (1,3)	1 (100,0)	-	-	-	-
	81-100	2 (2,5)	2 (100,0)	-	-	-	-
	61-80	9 (11,4)	5 (55,6)	4 (44,4)	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)
	41-60	30 (38,0)	18 (60,0)	12 (40,0)	9 (75,0)	3 (25,0)	-
	21-40	31 (39,2)	21 (67,7)	10 (32,3)	6 (60,0)	1 (10,0)	3 (30,0)
	0-20	3 (3,8)	2 (66,7)	1 (33,3)	-	-	1 (100,0)
	Toplam	**79 (100,0)**	**52 (65,8)**	**27 (34,2)**	**16 (59,3)**	**5 (18,5)**	**6 (22,2)**
KVS sorunları	>120	2 (3,3)	1 (50,0)	1 (50,0)	-	-	1 (100,0)
	101-120	2 (3,3)	-	2 (100,0)	-	-	2 (100,0)
	81-100	1 (1,7)	-	1 (100,0)	-	-	1 (100,0)
	61-80	12 (20,0)	1 (8,3)	11 (91,7)	7 (63,6)	1 (9,1)	3 (27,3)
	41-60	20 (33,3)	10 (50,0)	10 (50,0)	6 (60,0)	2 (20,0)	2 (20,0)
	21-40	17 (28,4)	7 (41,2)	10 (58,8)	7 (70,0)	-	3 (30,0)
	0-20	6 (10,0)	4 (66,7)	2 (33,3)	1 (50,0)	-	1 (50,0)
	Toplam	**60 (100,0)**	**23 (38,3)**	**37 (61,7)**	**21 (56,8)**	**3 (8,1)**	**13 (35,1)**
İlaç suiistimali	>120	2 (3,9)	1 (50,0)	1 (50,0)	-	-	1 (100,0)
	101-120	2 (3,9)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	-	-
	81-100	7 (13,7)	1 (14,3)	6 (85,7)	3 (50,0)	-	3 (50,0)
	61-80	16 (31,4)	3 (18,8)	13 (81,3)	6 (46,2)	2 (15,4)	5 (38,5)
	41-60	23 (45,1)	9 (39,1)	14 (60,9)	8 (57,1)	2 (14,3)	4 (28,6)
	21-40	-	-	-	-	-	-
	0-20	1 (2,0)	1 (100,0)	-	-	-	-
	Toplam	**51 (100,0)**	**16 (31,4)**	**35 (68,6)**	**18 (51,4)**	**4 (11,4)**	**13 (37,1)**
Nörolojik sorunlar	>120	3 (6,0)	1 (33,3)	2 (66,7)	-	-	2 (100,0)
	101-120	2 (4,0)	-	2 (100,0)	-	-	2 (100,0)
	81-100	4 (8,0)	4 (100,0)	-	-	-	-
	61-80	17 (34,0)	9 (52,9)	8 (47,1)	3 (37,5)	2 (25,0)	3 (37,5)
	41-60	14 (28,0)	9 (64,3)	5 (35,7)	1 (20,0)	1 (20,0)	3 (60,0)
	21-40	9 (18,0)	4 (44,4)	5 (55,6)	4 (80,0)	-	1 (20,0)
	0-20	1 (2,0)	-	1 (100,0)	-	-	1 (100,0)
	Toplam	**50 (100,0)**	**27 (54,0)**	**23 (46,0)**	**8 (34,8)**	**3 (13,0)**	**12 (52,2)**
Hematolojik sorunlar	>120	5 (10,2)	5 (100,0)	-	-	-	-
	101-120	-	-	-	-	-	-
	81-100	4 (8,2)	4 (100,0)	-	-	-	-
	61-80	20 (40,8)	12 (60,0)	8 (40,0)	3 (37,5)	-	5 (62,5)
	41-60	12 (24,5)	5 (41,7)	7 (58,3)	3 (42,9)	-	4 (57,1)
	21-40	7 (14,3)	3 (42,9)	4 (57,1)	2 (50,0)	-	2 (50,0)
	0-20	1 (2,0)	1 (100,0)	-	-	-	-
	Toplam	**49 (100,0)**	**30 (61,2)**	**19 (38,8)**	**8 (42,1)**	-	**11 (57,9)**

**, satır yüzdelerini ifade etmektedir.*

Güvenliliği incelenen ilaçların büyük çoğunluğunu, aktif pazar süresi 0-40 yıl arasında olanlar oluşturmaktaydı. %54,9'unun (n=217) aktif pazar süresi "0-20 yıl", %27,8'inin (n=110) ise "21-40 yıl" aralığında idi (Tablo 14). Tüm ilaçların piyasada kalma süresi ortalama 24,6±27,5 yıldı. Akiral ve kiral ilaçların ortalama aktif pazar süreleri benzerdi (sırasıyla 25,9±29,1 ve 23,3±25,6 yıl), ($p>0,05$). Kiral ilaçlar içerisinde de kiral karışım ve saf izomerlerin ortalama aktif pazar sürelerinin istatistiksel olarak benzer olduğu saptandı (sırasıyla 20,0±16,9 ve 27,9±33,8 yıl), ($p>0,05$), (Tablo 15).

İncelenen ilaçların çoğunluğunu, lansmanı 21-80 yıl önce yapılanlar oluşturmaktaydı. %36,7'sinin (n=145) lansmanından sonra geçen süre "41-60 yıl" iken, %23,5'i (n=93) "61-80 yıl", %22,0'ı (n=87) ise "21-40 yıl" aralığında bulunmaktaydı (Tablo 14). Tüm ilaçların lansmandan sonra geçen sürelerinin ortalaması 57,3 ± 30,1 yıl idi. Akiral ve kiral ilaçların lansman sonrası ortalama süreleri benzerdi (sırasıyla 59,5±32,1 ve 54,9±27,6 yıl), ($p>0,05$). Kiral ilaçlar içerisinde de kiral karışım ve saf izomerlerin lansmanlarından sonra geçen ortalama süreler istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla 51,7±17,5 ve 58,8±37,3 yıl), ($p<0,05$), (Tablo 15).

Tablo 14. Güvenliliği incelenen ilaçların aktif pazar süreleri ve lansman sonrası geçen süre ortalamalarının kiralite özelliklerine göre dağılımı.

		İlaç sayısı (n)	**Tüm ilaçlar**			**Kiral ilaçlar**		
			Toplam (n=395)	**Akiral** (n=207)	**Kiral** (n=188)	**Rasemat** (n=94)	**İzomer karışımı** (n=15)	**Saf izomer** (n=79)
			Ort. ± SS	**Ort. ± SS**	**Ort. ± SS**	**Ort. ± SS**	**Ort. ± SS**	**Ort. ± SS**
Aktif pazar süresi (yıl)	Tüm ilaçlar	395	24,6 ± 27,5	25,9 ± 29,1	23,3 ± 25,6	19,8 ± 17,4	20,8 ± 13,6	27,9 ± 33,8
	>120	7	155,6 ± 36,8	142,0 ± 23,6	189,5 ± 51,6	-	-	189,5 ± 51,6
	101-120	3	109,7 ± 5,7	112,0 ± 5,7	105,0 ± 0,0	-	-	105,0 ± 0,0
	81-100	5	87,0 ± 6,5	87,0 ± 6,5	-	-	-	-
	61-80	16	70,3 ± 6,3	70,8 ± 6,2	69,6 ± 6,9	70,5 ± 10,6	-	69,2 ± 6,5
	41-60	37	48,5 ± 5,3	48,7 ± 5,5	48,3 ± 5,4	49,2 ± 5,8	43,5 ± 3,5	48,4 ± 4,7
	21-40	110	29,2 ± 5,2	28,6 ± 5,2	29,8 ± 5,2	30,0 ± 5,1	30,3 ± 3,7	29,6 ± 5,7
	0-20	217	8,0 ± 5,9	7,8 ± 5,7	8,3 ± 6,1	7,7 ± 5,5	11,6 ± 6,9	8,4 ± 6,5
Lansman sonrası süre (yıl)	Tüm ilaçlar	395	57,3 ± 30,1	59,5 ± 32,1	54,9 ± 27,6	51,7 ± 17,5	54,3 ± 14,5	58,8 ± 37,3
	>120	15	160,5 ± 41,1	152,6 ± 29,0	192,0 ± 73,1	-	-	192,0 ± 73,1
	101-120	9	112,1 ± 3,9	113,0 ± 4,4	111,0 ± 3,6	111,0 ± 0,0	-	111,0 ± 4,4
	81-100	28	88,1 ± 6,4	91,1 ± 6,7	84,8 ± 4,2	83,9 ± 3,4	-	85,8 ± 5,0
	61-80	93	68,0 ± 5,6	68,7 ± 5,9	67,2 ± 5,1	66,0 ± 4,1	68,2 ± 4,8	68,0 ± 6,0
	41-60	145	51,4 ± 6,0	51,0 ± 6,0	51,8 ± 6,0	51,6 ± 6,3	54,4 ± 5,3	51,5 ± 5,7
	21-40	87	31,0 ± 6,3	31,1 ± 6,4	30,9 ± 6,4	32,4 ± 6,2	31,0 ± 7,2	28,3 ± 6,1
	0-20	18	15,7 ± 3,5	16,7 ± 2,3	14,1 ± 4,7	19,0 ± 0,0	-	13,3 ± 4,5

Tablo 15. Güvenliliği incelenen ilaçların aktif pazar süreleri ve lansman sonrası geçen süre ortalamalarının kiralite özelliklerine göre karşılaştırılması.

		İlaç sayısı (n)	Tüm ilaçlar				Kiral ilaçlar		
			Toplam (n=395)	**Akiral** (n=207)	**Kiral** (n=188)	**P değeri**	**Kiral karışım*** (n=109)	**Saf izomer** (n=79)	**P değeri**
			Ort. ± SS	**Ort. ± SS**	**Ort. ± SS**		**Ort. ± SS**	**Ort. ± SS**	
Aktif pazar süresi (yıl)	Tüm ilaçlar	395	24,6 ± 27,5	25,9 ± 29,1	23,3 ± 25,6	0,351	20,0 ± 16,9	27,9 ± 33,8	0,059
	>120	7	155,6 ± 36,8	142,0 ± 23,6	189,5 ± 51,6	0,129	-	189,5 ± 51,6	-
	101-120	3	109,7 ± 5,7	112,0 ± 5,7	105,0 ± 0,0	0,497	-	105,0 ± 0,0	-
	81-100	5	87,0 ± 6,5	87,0 ± 6,5	-	-	-	-	-
	61-80	16	70,3 ± 6,3	70,8 ± 6,2	69,6 ± 6,9	0,718	70,5 ± 10,6	69,2 ± 6,5	0,844
	41-60	37	48,5 ± 5,3	48,7 ± 5,5	48,3 ± 5,4	0,822	48,3 ± 5,8	48,4 ± 4,7	0,975
	21-40	110	29,2 ± 5,2	28,6 ± 5,2	29,8 ± 5,2	0,211	30,0 ± 4,8	29,6 ± 5,7	0,775
	0-20	217	8,0 ± 5,9	7,8 ± 5,7	8,3 ± 6,1	0,501	8,3 ± 5,8	8,4 ± 6,5	0,888
Lansman sonrası süre (yıl)	Tüm ilaçlar	395	57,3 ± 30,1	59,5 ± 32,1	54,9 ± 27,6	0,121	51,7 ± 17,5	58,8 ± 37,3	0,137
	>120	15	160,5 ± 41,1	152,6 ± 29,0	192,0 ± 73,1	0,143	-	192,0 ± 73,1	-
	101-120	9	112,1 ± 3,9	113,0 ± 4,4	111,0 ± 3,6	0,484	111,0 ± 0,0	111,0 ± 4,4	1,000
	81-100	28	88,1 ± 6,4	91,1 ± 6,7	84,8 ± 4,2	0,007	83,9 ± 3,4	85,8 ± 5,0	0,418
	61-80	93	68,0 ± 5,6	68,7 ± 5,9	67,2 ± 5,1	0,208	66,5 ± 4,2	68,0 ± 6,0	0,319
	41-60	145	51,4 ± 6,0	51,0 ± 6,0	51,8 ± 6,0	0,412	52,0 ± 6,2	51,5 ± 5,7	0,737
	21-40	87	31,0 ± 6,3	31,1 ± 6,4	30,9 ± 6,4	0,878	32,3 ± 6,2	28,3 ± 6,1	0,045
	0-20	18	15,7 ± 3,5	16,7 ± 2,3	14,1 ± 4,7	0,211	19,0 ± 0,0	13,3 ± 4,5	0,301

* Rasemat ile izomer karışımı toplamı.

ATC-1 düzeyinde en sık karşılaşılan ilaçların aktif pazar süresi ortalamalarından en yüksek olanının "R-solunum sistemi" (40,4±32,5 yıl), en düşük olanının ise "C-kardiyovasküler sistem" (16,1±15,2 yıl) ilaçlarına ait olduğu tespit edildi. Lansman sonrası ortalama sürenin "R-solunum sistemi"nde en uzun, "M-kas iskelet sistemi"nde en kısa olduğu saptandı (sırasıyla 69,1±31,7 ve 44,5±19,4 yıl), (Tablo 16). İstatistiksel olarak yalnızca "N-sinir sistemi" ilaçlarının kiral karışım ve saf izomer olanlarının lansman süreleri ortalamaları arasında anlamlı fark saptandı. Saf izomer yapıdaki sinir sistemi ilaçlarının lansman süreleri ortalaması daha kısaydı (49,2±29,1 yıl, kiral karışımlarda 59,5±18,6 yıl), ($p<0,05$), (Tablo 17).

Tablo 16. Güvenliliği incelenen ve ATC-1 düzeyinde en sık karşılaşılan ilaçların aktif pazar süresi ve lansman sonrası süre ortalamalarının kiralite özelliklerine göre dağılımı.

	ATC-1 kodları	**İlaç sayısı (n)**	**Tüm ilaçlar**			**Kiral ilaçlar**		
			Toplam (n=395)	**Akiral** (n=207)	**Kiral** (n=188)	**Rasemat** (n=94)	**İzomer karışımı** (n=15)	**Saf izomer** (n=79)
			Ort. ± SS	**Ort. ± SS**	**Ort. ± SS**	**Ort. ± SS**	**Ort. ± SS**	**Ort. ± SS**
Aktif pazar süresi (yıl)	A	46	20,6 ± 16,2	23,2 ± 18,7	18,7 ± 14,1	16,5 ± 10,5	15,0 ± 21,2	21,2 ± 16,5
	C	36	16,1 ± 15,2	16,6 ± 16,8	15,2 ± 12,9	10,5 ± 9,1	13,5 ± 6,4	22,9 ± 22,4
	M	28	17,9 ± 19,1	18,1 ± 22,7	17,7 ± 14,9	17,7 ± 16,2	23,5 ± 9,2	6,0 ± 0,0
	N	81	27,4 ± 26,6	29,7 ± 31,7	25,3 ± 19,9	26,7 ± 19,1	-	22,5 ± 21,9
	R	22	40,4 ± 32,5	36,5 ± 24,3	43,6 ± 38,9	36,5 ± 20,5	33,0 ± 18,4	59,5 ± 64,9
Lansman sonrası süre (yıl)	A	46	48,4 ± 23,1	53,9 ± 26,8	44,2 ± 19,4	38,8 ± 15,5	41,5 ± 26,2	49,1 ± 21,7
	C	36	46,1 ± 20,3	44,1 ± 13,7	47,4 ± 23,8	40,6 ± 9,1	39,5 ± 9,2	57,4 ± 34,4
	M	28	44,5 ± 19,4	43,0 ± 24,5	46,2 ± 11,9	47,1 ± 13,1	45,0 ± 11,3	40,0 ± 0,0
	N	81	59,7 ± 29,6	65,1 ± 35,9	56,1 ± 20,9	59,5 ± 18,6	-	49,2 ± 24,1
	R	22	69,1 ± 31,7	65,1 ± 22,9	72,4 ± 38,3	64,0 ± 16,3	54,0 ± 7,1	94,3 ± 62,6

Tablo 17. Güvenliliği incelenen ve ATC-1 düzeyinde en sık karşılaşılan ilaçların aktif pazar süresi ve lansman sonrası süre ortalamalarının kiralite özelliklerine göre karşılaştırılması.

	ATC-1 kodları	**İlaç sayısı (n)**	**Tüm ilaçlar**			**Kiral ilaçlar**		
			Akiral (n=207) **Ort. ± SS**	**Kiral** (n=188) **Ort. ± SS**	**P değeri**	**Kiral karışım*** (n=109) **Ort. ± SS**	**Saf izomer** (n=79) **Ort. ± SS**	**P değeri**
Aktif pazar süresi (yıl)	A	46	23,2 ± 18,7	18,7 ± 14,1	0,357	16,2 ± 11,4	21,2 ± 16,5	0,378
	C	36	16,6 ± 16,8	15,2 ± 12,9	0,793	10,9 ± 8,6	22,9 ± 22,4	0,092
	M	28	18,1 ± 22,7	17,7 ± 14,9	0,957	18,7 ± 15,1	6,0 ± 0,0	0,437
	N	81	29,7 ± 31,7	25,3 ± 19,9	0,494	26,7 ± 19,1	22,5 ± 21,9	0,541
	R	22	36,5 ± 24,3	43,6 ± 38,9	0,622	35,6 ± 18,7	59,5 ± 64,9	0,339
Lansman sonrası süre (yıl)	A	46	53,9 ± 26,8	44,2 ± 19,4	0,161	39,2 ± 16,0	49,1 ± 21,7	0,199
	C	36	44,1 ± 13,7	47,4 ± 23,8	0,645	40,5 ± 8,7	57,4 ± 34,4	0,082
	M	28	43,0 ± 24,5	46,2 ± 11,9	0,669	46,8 ± 12,3	40,0 ± 0,0	0,059
	N	81	65,1 ± 35,9	56,1 ± 20,9	0,283	59,5 ± 18,6	49,2 ± 24,1	0,015
	R	22	65,1 ± 22,9	72,4 ± 38,3	0,602	61,5 ± 14,8	94,3 ± 62,6	0,172

*Rasemat ile izomer karışımı toplamı.

En sık karşılaşılan AİR'lerin görüldüğü ilaçlar özelinde inceleme yapıldığında, "ilaç suiistimali" nedeniyle geri çekilen ilaçların ortalama aktif pazar süresinin en uzun (35,1±28,1 yıl), "hepatotoksisite" nedeniyle geri çekilenlerin ise en kısa (17,2±22,6 yıl) olduğu saptandı. Lansman sonrası geçen süreler özelinde de aynı geri çekilme nedenlerine sahip ilaçlar en uzun ve en kısa ortalama sürelere sahipti (sırasıyla 68,4±28,0 ve 67,7±31,6 yıl), (Tablo 18). "Hematolojik sorunlar" nedeniyle geri çekilen ilaçlardan akiral olanlarının hem aktif pazar süresi hem de lansman sonrası süre ortalamaları kiral olanlara kıyasla daha uzundu ($p<0,05$). "Nörolojik sorunlar" nedeniyle geri çekilen kiral ilaçlar içinde saf izomerlerin aktif pazar süreleri kiral karışımlarınkinden daha uzun iken ($p<0,05$), "hepatotoksisite" nedeniyle geri çekilen kiral ilaçlarda kiral karışımların lansman sonrası sürelerinin ortalaması, saf izomerlerinkinden daha yüksekti ($p<0,05$), (Tablo 19).

Tablo 18. Güvenliliği incelenen ilaçlara ait en sık karşılaşılan 5 AİR özelinde ilaçların aktif pazar süresi ve lansman sonrası süre ortalamalarının ilgili ilaç sayıları temelinde kiralite özelliklerine göre dağılımı.

	Advers ilaç reaksiyonları	İlaç sayısı (n)	**Tüm ilaçlar**			**Kiral ilaçlar**		
			Toplam (n=395)	**Akiral** (n=207)	**Kiral** (n=188)	**Rasemat** (n=94)	**İzomer karışımı** (n=15)	**Saf izomer** (n=79)
			Ort. ± SS	**Ort. ± SS**	**Ort. ± SS**	**Ort. ± SS**	**Ort. ± SS**	**Ort. ± SS**
Aktif pazar süresi (yıl)	Hepatotoksisite	79	17,2 ± 22,6	19,1 ± 25,8	13,5 ± 14,1	13,7 ± 13,4	14,2 ± 11,6	12,3 ± 19,6
	KVS sorunları	60	23,8 ± 24,7	17,7 ± 27,4	27,7 ± 22,5	21,8 ± 14,2	26,5 ± 12,0	35,9 ± 31,6
	İlaç suiistimali	51	35,1 ± 28,1	31,9 ± 33,0	36,5 ± 26,0	33,6 ± 17,6	25,3 ± 5,0	45,1 ± 36,0
	Nörolojik sorunlar	50	32,6 ± 38,8	29,0 ± 26,0	36,8 ± 49,1	36,8 ± 49,2	27,5 ± 10,6	53,3 ± 62,3
	Hematolojik sorunlar	49	30,7 ± 28,2	38,4 ± 31,5	18,4 ± 16,3	16,1 ± 13,3	-	20,0 ± 18,6
Lansman sonrası süre (yıl)	Hepatotoksisite	79	49,2 ± 26,4	51,1 ± 30,7	45,4 ± 14,7	46,8 ± 11,8	49,2 ± 16,7	38,5 ± 20,0
	KVS sorunları	60	50,0 ± 28,6	42,7 ± 31,8	54,5 ± 25,8	49,1 ± 17,9	59,0 ± 13,0	62,2 ± 36,3
	İlaç suiistimali	51	68,4 ± 28,0	65,3 ± 34,0	69,8 ± 25,3	65,7 ± 17,2	59,0 ± 6,9	78,8 ± 35,1
	Nörolojik sorunlar	50	65,5 ± 40,1	63,4 ± 28,1	67,9 ± 51,5	47,1± 16,1	65,0 ± 13,9	82,5 ± 67,4
	Hematolojik sorunlar	49	67,7 ± 31,6	77,2 ± 35,8	52,6 ± 14,6	49,9 ± 13,5	-	54,5 ± 15,7

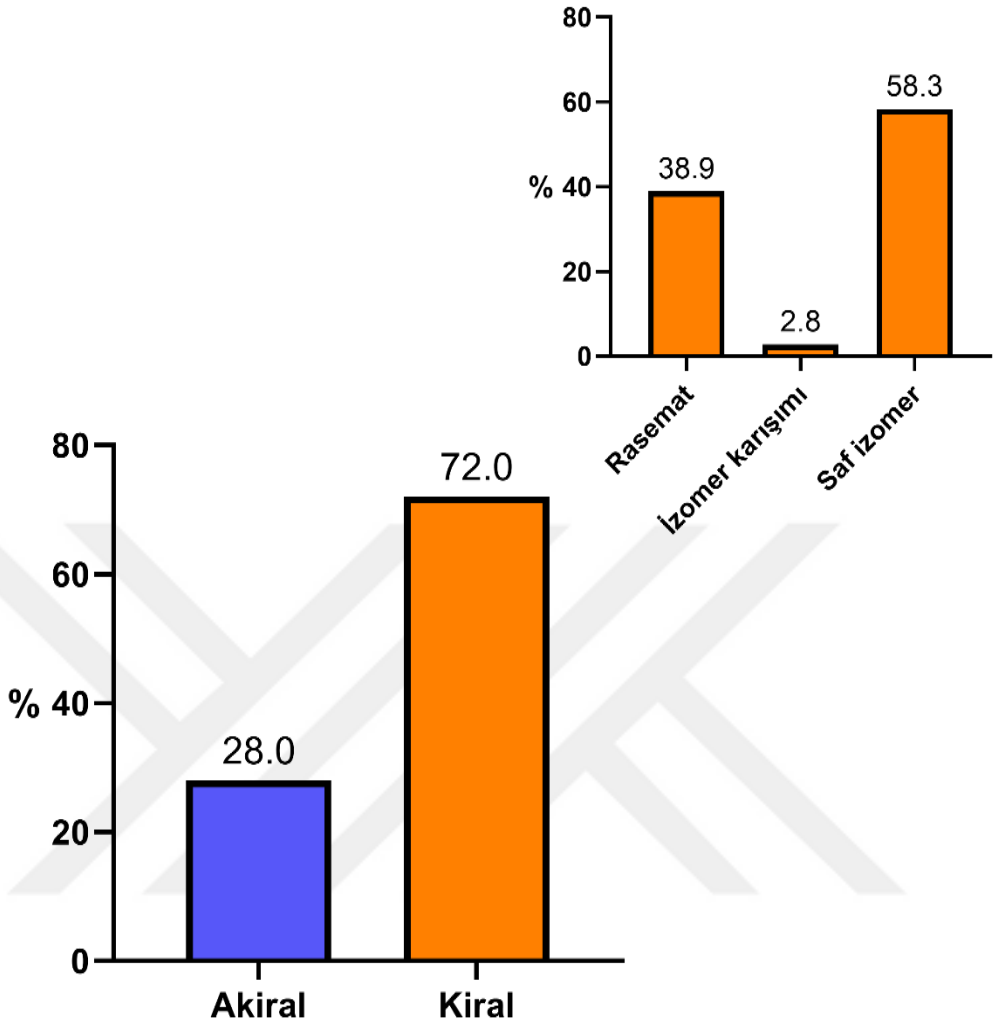
Tablo 19. Güvenliliği incelenen ilaçlara ait en sık karşılaşılan 5 AİR özelinde ilaçların aktif pazar süresi ve lansman sonrası süre ortalamalarının AİR temelinde kiralite özelliklerine göre karşılaştırılması.

	Advers ilaç reaksiyonları	**AİR sayısı (n)**	**Tüm ilaçlar**			**Kiral ilaçlar**		
			Akiral (n=207) **Ort. ± SS**	**Kiral** (n=188) **Ort. ± SS**	**p değeri**	**Kiral karışım*** (n=109) **Ort. ± SS**	**Saf izomer** (n=79) **Ort. ± SS**	**p değeri**
Aktif pazar süresi (yıl)	Hepatotoksisite	79	19,1 ± 25,8	13,5 ± 14,1	0,298	16,1 ± 13,3	12,3 ± 19,6	0,311
	KVS sorunları	60	17,7 ± 27,4	27,7 ± 22,5	0,129	23,2 ± 14,4	35,9 ± 31,6	0,076
	İlaç suiistimali	51	31,9 ± 33,0	36,5 ± 26,0	0,627	31,5 ± 16,7	45,1 ± 36,0	0,157
	Nörolojik sorunlar	50	29,0 ± 26,0	36,8 ± 49,1	0,477	18,8 ± 18,6	53,3 ± 62,3	0,017
	Hematolojik sorunlar	49	38,4 ± 31,5	18,4 ± 16,3	0,006	16,1 ± 13,3	20,0 ± 18,6	0,397
Lansman sonrası süre (yıl)	Hepatotoksisite	79	51,1 ± 30,7	45,4 ± 14,7	0,366	49,9 ± 13,5	38,5 ± 20,0	0,011
	KVS sorunları	60	42,7 ± 31,8	54,5 ± 25,8	0,121	50,4 ± 17,4	62,2 ± 36,3	0,151
	İlaç suiistimali	51	65,3 ± 34,0	69,8 ± 25,3	0,600	64,5 ± 15,9	78,8 ± 35,1	0,127
	Nörolojik sorunlar	50	63,4 ± 28,1	67,9 ± 51,5	0,697	66,5 ± 52,8	82,5 ± 67,4	0,351
	Hematolojik sorunlar	49	77,2 ± 35,8	52,6 ± 14,6	0,007	49,9 ± 13,5	54,5 ± 15,7	0,281

*Rasemat ile izomer karışımı toplamı.

6.2. Türkiye'de En Sık Tüketilen İlaçların Kiralite Durumu

2019 yılında Türkiye'de en çok tüketilen ilk 100 ilacın %72'sinin kiral olduğu saptandı. Bu kiral ilaçların %58,3'ü saf izomer, %38,9'u rasemattı (Şekil 11). Bu ilaçlar içerisinde ATC-1 düzeyine göre en sık "C-kardiyovasküler sistem" (n=17), "A-sindirim sistemi ve metabolizma" (n=13), "M-kas iskelet sistemi" (n=13), "N-sinir sistemi" (n=13) ve "R-solunum sistemi" (n=13) ilaçları ile karşılaşıldı. Toplam 10 farklı ATC'nin yalnız 1'inde akiral (N-sinir sistemi), kalan 9'unda kiral ilaçların baskın olduğu saptandı. Sık rastlanan kiral ilaçlarda en belirgin farklılıklar "C-kardiyovasküler sistem", "M-kas iskelet sistemi" ve "R-solunum sistemi ATC'lerinde gözlendi. "N-sinir sistemi", "A-gastrointestinal sistem ve metabolizma" ve "R-solunum sistemi" ilaçlarında akiral ilaç yüzdesi ortalamadan fazlaydı (sırasıyla %53,8, %46,2 ve %38,5). Tüm ATC'ler arasında "D-dermatolojikler", "G-genitoüriner sistem ve seks hormonları", "H-sistemik hormon preparatları"nda sadece kiral ilaçlar bulunduğu, ayrıca "H-sistemik hormon preparatları" ilaçlarında tüm ilaçların saf izomer olduğu saptandı. Kiral ilaçlar özelindeki dağılım incelendiğinde ise "J-sistemik kullanım için antiinfektifler"in tamamen saf izomer ilaçlardan oluştuğu, "M-kas iskelet sistemi", "R-solunum sistemi" ve "C-kardiyovasküler sistem" ilaçlarında ise rasemat oranının saf izomerlerden yüksek olduğu saptandı (Tablo 20).



Şekil 11. En sık tüketilen ilk 100 ilacın kiralite özelliklerine göre dağılımı.

Tablo 20. En sık tüketilen ilk 100 ilacın ATC-1 düzeyinde kiralite özelliklerine göre dağılımı.

	Tüm ilaçlar			**Kiral ilaçlar**		
ATC-1 kodları	Toplam	Akiral	Kiral	Rasemat	İzomer karışımı	Saf izomer
	n (%)	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***	**n (%)***
A	13 (13,0)	6 (46,2)	7 (53,8)	3 (42,9)	-	4 (57,1)
B	6 (6,0)	1 (16,7)	5 (83,3)	1 (20,0)	-	4 (80,0)
C	17 (17,0)	2 (11,8)	15 (88,2)	9 (60,0)	-	6 (40,0)
D	5 (5,0)	-	5 (100,0)	1 (20,0)	-	4 (80,0)
G	3 (3,0)	-	3 (100,0)	1 (33,3)	-	2 (66,7)
H	5 (5,0)	-	5 (100,0)	-	-	5 (100,0)
J	12 (12,0)	2 (16,7)	10 (83,3)	-	-	10 (100,0)
M	13 (13,0)	5 (38,5)	8 (61,5)	5 (62,5)	-	3 (37,5)
N	13 (13,0)	7 (53,8)	6 (46,2)	3 (50,0)	1 (16,7)	2 (33,3)
R	13 (13,0)	5 (38,5)	8 (61,5)	5 (62,5)	1 (12,5)	2 (25,0)
Toplam	**100 (100,0)**	**28 (28,0)**	**72 (72,0)**	**28 (38,9)**	**2 (2,8)**	**42 (58,3)**

**, satır yüzdelerini ifade etmektedir.*

Türkiye'de 2019 yılında en çok tüketilen 100 ilacın en yüksek satış rakamına sahip 100 müstahzarlarının depocu çıkış fiyatı üzerinden reel maliyeti değerlendirildi. Buna göre tüm fiyat tutarının %72,9'u kiral ilaçlara aitti. Kiral ilaç maliyetinin %56,9'unu saf izomerlerin, %40,8'ini ise rasematların oluşturduğu saptandı (Tablo 21).

Tablo 21. En sık tüketilen ilk 100 ilacın fiyatının kiralite özelliklerine göre dağılımı.

	Tüm ilaçlar			**Kiral ilaçlar**		
	Toplam (%)	Akiral (%)	Kiral (%)	Rasemat (%)	İzomer karışımı (%)	Saf izomer (%)
Kutu sayısı	425 725 957 (**100,0**)	156 095 243 (**36,7**)	269 630 714 (**63,3**)	120 380 639 (**44,6**)	4 275 039 (**1,6**)	144 975 036 (**53,8**)
Fiyat (TL)	3 697 914 768 (**100,0**)	998 981 108 (**27,1**)	2 698 933 660 (**72,9**)	1 101 833 294 (**40,8**)	59 353 918 (**2,3**)	1 537 746 447 (**56,9**)

Türkiye'de 2019 yılında en çok kullanılan 100 etkin maddeden 9'unun kiral dönüşüm yaşadığı saptandı. Bu ilaçlardan ketoprofenin dönüşüm süresi 25 yıl ile en uzun, amlodipinin 7 yıl ile en kısa idi. İlaçların ortalama kiral dönüşüme uğrama süresinin 14,1 ± 5,9 yıl olduğu tespit edildi (Tablo 22).

Tablo 22. En sık tüketilen ilk 100 ilaç arasında kiral dönüşüm yaşayanlara ait rasemat ve saf izomer formların piyasaya çıkış yılı.

Rasemat		**Saf izomer**		**Kiral dönüşüm süresi (yıl)**
İlaç adı	**Piyasaya çıkış yılı**	**İlaç adı**	**Piyasaya çıkış yılı**	
Omeprazol	1989	Esomeprazol	2000	11
Setirizin	1989	Levosetirizin	2001	12
İbuprofen	1974	Deksibuprofen	1994	20
Sitalopram	1989	Essitalopram	2001	12
Ketoprofen	1973	Deksketoprofen	1998	25
Rabeprazol	1999	Deksrabeprazol	2007	8
Amlodipin	1992	S-amlodipin	1999	7
Salbutamol	1981	Levosalbutamol	1999	18
Lansoprazol	1995	Dekslansoprazol	2009	14

6.3. Kiral Dönüşüm Yaşayan İlaçların Kısa Ürün Bilgilerinin Karşılaştırılması

6.3.1. Kiral dönüşüm yaşayan ilaçların rasemat ve saf izomer müstahzarlarının kısa ürün bilgilerinin karşılaştırılması

Rasemat ve saf izomer formlarının her birine ait orijinal müstahzarların pozolojisinde "önerilen (günlük) doz" bilgisi mevcut toplam 3 ilaç vardı. Bunlardan 2'sinde saf izomer yapıdaki etkin madde preparatının dozu, rasematın yarısıydı.

Omeprazol ve esomeprazol orijinal müstahzar KÜB'leri incelendiğinde, toplam 5 farklı endikasyon ifadesine rastlandı. Bunlardan toplam 4'ünde minör fark olmakla birlikte bu ifadeler benzerdi, 1'inde majör farklılık tespit edildi. Bu farklılık omeprazolde yer alan, Zollinger-Ellison sendromu ile ilişkili ifadenin esomeprazolde yer almamasından kaynaklanmaktaydı.

Her iki ilaca ait toplam 3 farklı kontrendikasyon ifadesine rastlandı. Bunların 1'inde minör farklılık olmak üzere toplam 2'sindeki ifadeler birbirine benzerdi. İlgili kontrendikasyon ifadelerinde 1 majör fark tespit edildi. Bu fark esomeprazolde yer alan ifadenin omeprazolde yer almaması ile ilişkiliydi. Kiral dönüşüme uğramış olan etkin maddede yer alan ek ifade "eş zamanlı ilaç kullanımı" ile ilgiliydi. Önerilen günlük doz omeprazolde 40 mg iken esomeprazolde 20-40 mg idi. Günlük maksimum doz ve tedavi süresi her iki ilaçta da belirtilmemişti (Tablo 23).

Tablo 23. Omeprazol ve esomeprazol orijinal müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması.

	İfadelerin varlığı	
	Omeprazol 40 mg enjektabl flakon	**Esomeprazol** 40 mg enjektabl flakon
Endikasyon ifadeleri		
Özofajit ve/veya ağır reflü semptomlu hastalarda gastro-özofajiyal reflü hastalığı*	+	+
NSAİİ tedavisi ile ilişkili gastrik ülserlerin tedavisi*	+	+
Risk altındaki hastalarda NSAİİ kullanımı ile ilişkili, gastrik ve duedonal ülserlerin önlenmesi*	+	+
Akut kanamalı gastrik veya duodenal ülserli hastalarda terapötik endoskopi sonrası, hemostazın kısa süreli idamesinde ve tekrar kanamanın önlenmesi*	+	+
Zolinger Ellison Sendromu	+	-
Kontrendikasyon ifadeleri		
Benzimidazollere aşırı duyarlılık*	+	+
Formülündeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılık	+	+
Atazanavir ve nelfinavir gibi ilaçlarla kullanılma	-	+
Pozoloji		
Önerilen doz (günlük)	40 mg	20-40 mg
Günlük maksimum doz	belirtilmemiş	belirtilmemiş
Tedavi süresi	belirtilmemiş	belirtilmemiş

Setirizin ve levosetirizine ait toplam 3 farklı endikasyon ifadesine rastlandı. Bunların 1'inde minör farklılık olmak üzere toplam 2'sindeki ifadeler birbirine benzerdi. İlgili endikasyon ifadelerinde 1 adet majör farklılık tespit edildi. Bu fark setirizinde yer alan ifadenin levosetirizinde yer almaması ile ilişkiliydi. Kiral dönüşüme uğradığı zaman "alerjik rinitin nazal ve oküler semptomlarının tedavisi" ifadesi çıkarılmıştı.

Her iki ilaca ait toplam 5 farklı kontrendikasyon ifadesine rastlandı. Bunların 1'inde minör farklılık olmak üzere toplam 3'indeki ifadeler birbirine benzerdi. İlgili kontrendikasyon ifadelerinde 2 adet majör farklılık tespit edildi. Bu farklılıklar setirizinde yer alan ifadelerin levosetirizinde yer almaması ile ilişkiliydi. Kiral dönüşüme uğradığı zaman çıkarıldığı tespit edilen söz konusu ifadeler "hidroksizine aşırı duyarlılık ve 6 yaş altı çocuklarda kullanım" ile ilgili değişiklikleri kapsamaktaydı.

Önerilen günlük doz levosetirizinde setirizinin yarısıydı. Günlük maksimum doz iki ilaçta da belirtilmemişti. Tedavi süresi bilgisi setirizinde yer almazken levosetirizinde "semptomlar sürdükçe" şeklinde belirtilmişti (Tablo 24).

Tablo 24. Setirizin ve levosetirizin orijinal müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması.

	İfadelerin varlığı	
	Setirizin 10 mg tablet	**Levosetirizin** 5 mg tablet
Endikasyon ifadeleri		
Alerjik rinit tedavisi*	+	+
Alerjik rinitin nazal ve oküler semptomlarının tedavisi	+	-
Kronik idiopatik ürtiker semptomlarının tedavisi	+	+
Kontrendikasyon ifadeleri		
İlaç içeriğindeki herhangi bir maddeye, piperazin türevlerinden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlar*	+	+
Hidroksizine aşırı duyarlılığı olanlar	+	-
Ağır böbrek yetmezliği olanlar (kreatin klerensi 10 mg/dk'nın altında)	+	+
Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu gibi nadir kalıtımsal hastalığı olanlar	+	+
6 yaş altı çocuklarda kullanımı (pediyatrik bir formülasyon kullanılmalı)	+	-
Pozoloji		
Önerilen doz (günlük)	10 mg	5 mg
Günlük maksimum doz	belirtilmemiş	belirtilmemiş
Tedavi süresi	belirtilmemiş	semptomlar sürdükçe

İbuprofen ve deksibuprofen KÜB'lerinde ilaçlara ait toplam 9 farklı endikasyon ifadesine rastlandı. Bunlardan minör farklılık olan toplam 3'ündeki ifadeler birbiriyle benzerdi. İlgili endikasyon ifadelerinde 6 adet majör fark tespit edildi. Bu farklılıkların 5'i ibuprofende yer alan ifadenin deksibuprofende yer almaması ile ilişkiliydi. Kiral dönüşüme uğradığı zaman toplam 1 endikasyon ifadesinin eklenip, 5 tanesinin çıkarıldığı tespit edildi.

Her iki ilaca ait toplam 14 farklı kontrendikasyon ifadesine rastlandı. Bunların 5'inde minör farklılık olmak üzere toplam 8'indeki ifadeler birbirine benzerdi. İlgili kontrendikasyon ifadelerinde 3'ü kanama ile ilişkili olmak üzere 6 adet majör fark tespit edildi. Bu farklılıkların 4'ü deksibuprofenden yer alan ifadenin ibuprofende yer almaması ile ilişkiliydi. Kiral dönüşüme uğradığı zaman toplam 4 kontrendikasyon ifadesi eklenip ve 2 tanesinin çıkarıldığı tespit edildi. Söz konusu değişiklerden üçünün kanama ile ilişkili olduğu, bunlardan 2 farklı ifade eklenip 1 tanesinin çıkarıldığı saptandı.

Önerilen günlük doz ibuprofene göre deksibuprofende yarısı kadardı. Günlük maksimum doz ibuprofende 3200 mg iken deksibuprofende 1200 mg'dı. Tedavi süresi bilgisi ibuprofende yer almazken deksibuprofende "semptomlar düzelene kadar" şeklinde belirtilmişti (Tablo 25).

Tablo 25. İbuprofen ve deksibuprofen orijinal müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması.

	İfadelerin varlığı	
	İbuprofen 400 mg film tablet	**Deksibuprofen** 400 mg film tablet
Endikasyon ifadeleri		
Romatoid artrit belirti ve bulgularının tedavisi	+	-
Osteoartrit belirti ve bulgularının tedavisi*	+	+
Ankilozan spondilitin belirti ve bulgularının tedavisi	+	-
Akut gut artriti tedavisi	+	-
Kas-iskelet sistemi ağrılarının tedavisi*	+	+
Postoperatif ağrı tedavisi	+	-
Dismenore tedavisi*	+	+
Dental kaynaklı tüm hafif ve orta şiddetli ağrıların tedavisi	-	+
Hafif ve orta derecede ağrıların rahatlatılması	+	-
Kontrendikasyon ifadeleri		
Etkin maddeye veya yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılık	+	+
Diğer NSAİİ'lerden birine aşırı duyarlılık	-	+
Geçmişinde aspirin ve diğer bir NSAİİ kullanımı sırasında astım, ürtiker bulunan hastalar	+	+
Geçmişinde aspirin ve diğer bir NSAİİ kullanımı sırasında bronkospazm, akut rinit, nazal polip, anjiyonörotik ödem yakınması bulunan hastalar	-	+
Önceki NSAİİ tedavisine bağlı Gİ kanama veya perforasyon öyküsü olanlar	+	-
Ülseratif kolit ya da Crohn tanısı konmuş veya anılan rahatsızlıkların aktif döneminde bulunanlar*	+	+
Rekürran peptik ülser veya Gİ kanamalı hastalar*	+	+
Şiddetli kalp yetmezliği*	+	+
Şiddetli karaciğer yetmezliği*	+	+
Şiddetli böbrek yetmezliği*	+	+
Koroner arter bypass cerrahisi öncesi ve sonrası ağrı tedavisi	+	-
Hamileliğin üçüncü trimesteri	+	+
Gİ kanaması olan veya diğer organ sistemlerinin herhangi birinde aktif kanamanın yanı sıra kanama bozukluğu tanılı hastalar	-	+
Kanama ya da pıhtılaşma bozukluğu olan ya da antikoagülan tedavi alanlar	-	+
Pozoloji		
Önerilen doz (günlük)	1200-1800 mg	600-900 mg
Günlük maksimum doz	3200 mg	1200 mg
Tedavi süresi	Belirtilmemiş	Semptomlar düzelene kadar

Sitalopram ve essitaloprama ait toplam 6 farklı endikasyon ifadesine rastlandı. Bunların 2'sindeki ifadeler birbirine benzerdi. İlgili endikasyon ifadelerinde depresyon ve anksiyete ile ilişkili 4 adet majör fark tespit edildi. Bu farklılıkların 3'ü essitalopramda yer alan ifadenin sitalopramda yer almaması nedeniyle ortaya çıkmıştı. Kiral dönüşüme uğrayan etkin maddenin KÜB'ünde 2'si anksiyete ilişkili toplam 3 endikasyon ifadesinin eklenip, 1 tanesinin çıkarıldığı tespit edildi.

Her iki ilaca ait toplam 7 farklı kontrendikasyon ifadesine rastlandı. Bunların 4'ündeki ifadeler birbirine benzerdi. İlgili kontrendikasyon ifadelerinde, hepsi MAO inhibitörleriyle birlikte kullanım ile ilişkili olmak üzere 3 majör fark tespit edildi. Bunlardan 2'si essitalopramda yer alan ifadenin sitalopramda yer almaması ile, diğeri ise tam zıttı ile ilişkiliydi.

Önerilen günlük doz ve günlük maksimum doz essitalopramda, sitalopramın yarısı kadardı. Tedavi süresi sitalopramda "6 ay" iken essitalopramda "en az 6 ay" olarak belirtilmişti (Tablo 26).

Tablo 26. Sitalopram ve essitalopram orijinal müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması.

	İfadelerin varlığı	
	Sitalopram 20 mg film tablet	**Essitalopram** 20 mg film tablet
Endikasyon ifadeleri		
Depresyon tedavisi ve relaps/rekürrenslerin önlenmesi	+	-
Majör depresif durumlar	-	+
Agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu	+	+
Sosyal anksiyete bozukluğu (sosyal fobi)	-	+
Yaygın anksiyete bozukluğu	-	+
Obsesif-kompülsif bozukluk	+	+
Kontrendikasyon ifadeleri		
Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık	+	+
MAO inhibitörleriyle birlikte kullanımı	+	-
Nonselektif MAO inhibitörleriyle birlikte kullanımı	-	+
MAO-A inhibitörleriyle birlikte kullanımı	-	+
QT uzaması olduğu bilinen ya da konjenital QT sendromu olanlarda	+	+
QT aralığını uzattığı bilinen diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı	+	+
Pimozit ile birlikte kullanımı	+	+
Pozoloji		
Önerilen doz (günlük)	20 mg	10 mg
Günlük maksimum doz	40 mg	20 mg
Tedavi süresi[#]	6 ay	≥6 ay

[#]Depresyon belirtisi/majör depresif durumların tedavisi için önerilen

Ketoprofen ve deksketoprofene ait toplam 8 farklı endikasyon ifadesine rastlandı. Bunların toplam 7'sindeki ifadeler birbirine benzerdi, geriye kalan 1'inde majör farklılık tespit edildi. Söz konusu farklılık deksketoprofende yer alan ifadenin ketoprofende yer almaması ile ilişkiliydi. Kiral dönüşüme uğradığı zaman eklenen bu ifade "renal kolik" endikasyonuyla ilgiliydi.

Her iki ilaca ait toplam 19 farklı kontrendikasyon ifadesine rastlandı. Bunların 8'inde minör farklılık olmak üzere toplam 11'indeki ifadeler birbirine benzerdi. İlgili kontrendikasyon ifadelerinde 2'si eksipiyanlar, 2'si Gİ ile ilişkili durumlarla ilgili olmak üzere 8 adet majör fark tespit edildi. Bu farklılıkların 6'sı deksketoprofenden yer alan ifadenin ketoprofende yer almaması ile ilişkiliydi. Kiral dönüşüme uğradığı zaman toplam 6 kontrendikasyon ifadesi eklenip 2 tanesinin çıkarıldığı tespit edildi. Söz konusu değişiklerden 2'sinin eksipiyanla, 1'inin laktasyonda kullanımla, 2'sinin Gİ hastalıklarda kullanımı ile ilişkili olduğu saptandı.

Önerilen günlük doz deksketoprofende belirtilmezken, ketoprofende romatolojik kökenli ağrılar için 100-200 mg idi. Günlük maksimum doz ketoprofende 200 mg iken, deksketoprofende 150 mg idi. Tedavi süresi ketoprofende maksimum 2-3 gün iken, deksketoprofende maksimum 2 gündü (Tablo 27).

Tablo 27. Ketoprofen ve deksketoprofen orijinal müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması.

	İfadelerin varlığı	
	Ketoprofen 100 mg/2ml ampul	**Deksketoprofen** 50 mg/2ml ampul
Endikasyon ifadeleri		
Osteoartrit belirti ve bulgularının tedavisi	+	+
Romatoid artrit belirti ve bulgularının tedavisi	+	+
Ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi	+	+
Akut gut artriti	+	+
Akut kas-iskelet sistemi ağrıları	+	+
Postoperatif ağrı	+	+
Dismenore	+	+
Renal kolik	-	+
Kontrendikasyon ifadeleri		
İçeriğindeki madde(ler)e ya da diğer NSAİİ'lere duyarlılığı olanlar*	+	+
ASA veya diğer NSAİİ'lere aşırı duyarlılık reaksiyonu ve diğer alerjik tipte reaksiyon geliştirdiği bilinenler*	+	+
NSAİİ kullanımına bağlı Gİ kanama ve perforasyon öyküsü bulunanlar	+	+
Aktif veya şüpheli peptik ülseri/Gİ kanaması olan veya Gİ kanama, ülserasyon veya perforasyon öyküsü olanlar*	+	+
Kronik dispepsi öyküsü olanlar	-	+
Diğer aktif kanama veya kanama bozukluğu olanlar*	+	+
Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olanlar	-	+
Ciddi kalp yetmezliği olanlar*	+	+
Ciddi böbrek yetmezliği olanlar*	+	+
Ciddi karaciğer yetmezliği olanlar*	+	+
Hemorajik diyatez veya diğer kanama bozukluğu olanlar*	+	+
Şiddetli dehidrasyonu olanlar	-	+
Gebeliğinin son üç ayındaki hastalar	+	+
Laktasyon dönemindeki hastalar	-	+
Koroner arteriyel by-pass grefti cerrahisinde perioperatif ağrı tedavisi	+	+
Benzil alkol içermesi nedeniyle prematüre ve yenidoğanlar	+	-
Etanol içerdiğinden nöroksial yolla alım	-	+
Ketoprofen veya fibratlar ile tedavi sırasında bilinen fotoallerjik/ fototoksik reaksiyon gösterenler	-	+
15 yaş altı çocuklarda kullanımı	+	-
Pozoloji		
Önerilen doz (günlük)	100-200 mg#	belirtilmemiş
Günlük maksimum doz	200 mg	150 mg
Tedavi süresi	Maks. 2-3 gün	Maks. 2 gün

#Romatolojik kökenli ağrılarda.

6.3.2. Kiral dönüşüm yaşayan etkin maddelerde orijinal ve jenerik kısa ürün bilgilerinin karşılaştırılması

Omeprazol etkin maddesinin orijinal ve jenerik müstahzarları karşılaştırıldığında toplam 12 farklı endikasyon ifadesine rastlandı. Bunlar arasında toplam 10 majör fark tespit edildi. Bu farklılıkların tamamı jenerikte yer alan ifadelerin orijinalde yer almaması kaynaklıydı. Jenerik müstahzar KÜB'ünde orijinaline göre daha detaylı, peptik ülser eradikasyonunu da içeren toplam 10 ifade eklenmişti.

Her iki müstahzara ait toplam 3 farklı kontrendikasyon ifadesine rastlanırken, bunların 2'sindeki ifadeler birbirine benzerdi. Tespit edilen 1 adet majör fark, jenerikte yer alan, eş zamanlı nelfinavir kullanımı ile ilgili ifadenin orijinalde yer almaması ile ilişkiliydi.

Önerilen günlük doz her iki müstahzarda da 40 mg iken, günlük maksimum doz ve tedavi süresi iki müstahzarda da belirtilmemişti (Tablo 28).

Tablo 28. Omeprazol orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması.

Etkin madde: **Omeprazol**	**İfadelerin varlığı**	
	Orijinal müstahzar	**Jenerik müstahzar**
	40 mg enjektabl flakon	40 mg enjektabl flakon
Endikasyon ifadeleri		
Duodenum ülseri, mide ülseri, reflü özofajit, Zollinger-Ellison	+	+
Duodenum ülseri tedavisinde	-	+
Duodenum ülserinin nüksetmesinin önlenmesi	-	+
Mide ülseri tedavisi	-	+
Mide ülserinin nüksetmesinin önlenmesi	-	+
Uygun antibiyotikler ve Helicobacter pylori (H. pylori) kombinasyonu ile peptik ülserin eradikasyonu	-	+
NSAİİ ile ilişkili mide ve duodenum ülserlerinin tedavisi	-	+
Riskli hastalarda NSAİİ ile ilişkili mide ve duodenum ülserlerinin önlenmesi	-	+
Reflü özofajit tedavisi	-	+
Reflü özofajiti iyileşmiş olan hastaların uzun dönem tedavisi	-	+
Gastro-özofageal reflü hastalığının semptomatik tedavisi	-	+
Zollinger-Ellison sendromu'nun tedavisi	+	+
Kontrendikasyon ifadeleri		
Benzimidazollere aşırı duyarlılık	+	+
Formülündeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılık	+	+
Nelfinavir ile eş zamanlı kullanım	-	+
Pozoloji		
Önerilen doz (günlük)	40 mg	40 mg
Günlük maksimum doz	belirtilmemiş	belirtilmemiş
Tedavi süresi	belirtilmemiş	belirtilmemiş

Esomeprazolün incelenen müstahzarlarında rastlanan toplam 5 farklı endikasyon ve 3 farklı kontrendikasyonun tümü birbirine benzerdi. Önerilen günlük doz her iki müstahzarda da 20-40 mg iken, günlük maksimum doz ve tedavi süresi iki müstahzarda da belirtilmemişti (Tablo 29).

Tablo 29. Esomeprazol orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması.

Etkin madde: **Esomeprazol**	**İfadelerin varlığı**	
	Orijinal müstahzar	**Jenerik müstahzar**
	40 mg enjektabl flakon	40 mg enjektabl flakon
Endikasyon ifadeleri		
Özofajit ve/veya ağır reflü semptomlu gastro-özofajiyal reflü hastalığı	+	+
NSAİİ tedavisi ile ilişkili gastrik ülser tedavisi	+	+
Risk altındaki hastalarda NSAİİ kullanımı ile ilişkili, gastrik ve duodenal ülserlerin önlenmesi	+	+
Akut kanamalı gastrik veya duodenal ülserli hastalarda terapötik endoskopi sonrası, hemostazın kısa süreli idamesinde ve tekrar kanamanın önlenmesi	+	+
İlgili endikasyonlarda oral tedavinin uygun olmadığı durumlarda	+	+
Kontrendikasyon ifadeleri		
Benzimidazol benzerlerine aşırı duyarlılık	+	+
Formülündeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılık	+	+
Atazanavir ve nelfinavir gibi ilaçlarla eş zamanlı kullanımı	+	+
Pozoloji		
Önerilen doz (günlük)	20-40 mg	20-40 mg
Günlük maksimum doz	belirtilmemiş	belirtilmemiş
Tedavi süresi	belirtilmemiş	belirtilmemiş

Setirizin müstahzarlarında, esomeprazolde olduğu gibi endikasyon ve kontrendikasyonların tümü birbirine benzerdi. Her iki müstahzarda toplam 3 farklı endikasyon ve 4 farklı kontrendikasyon bulunmaktaydı. Önerilen günlük doz her iki müstahzarda da 10 mg iken, günlük maksimum doz ve tedavi süresi iki müstahzarda da belirtilmemişti (Tablo 30).

Tablo 30. Setirizin orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması.

Etkin madde: **Setirizin**	**İfadelerin varlığı**	
	Orijinal müstahzar	**Jenerik müstahzar**
	10 mg tablet	10 mg tablet
Endikasyon ifadeleri		
Allerjik rinitin nazal ve oküler semptomlarının tedavisi	+	+
Kronik idiopatik ürtiker semptomlarının tedavisi	+	+
İlgili endikasyonlarda erişkinler ile 6 yaş ve üzeri çocuklarda	+	+
Kontrendikasyon ifadeleri		
İçeriğindeki madde(ler)e, hidroksizine veya piperazin türevlerinden birine aşırı duyarlılık öyküsü olanlar	+	+
Ağır böbrek yetmezliği olanlar (kreatin klerensi 10 mg/dk'nın altında)	+	+
Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği, glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu gibi nadir kalıtımsal hastalığı olanlar	+	+
6 yaş altı çocuklarda kullanımı (pediyatrik bir formülasyon kullanılmalı)	+	+
Pozoloji		
Önerilen doz (günlük)	10 mg	10 mg
Günlük maksimum doz	belirtilmemiş	belirtilmemiş
Tedavi süresi	belirtilmemiş	belirtilmemiş

Levosetirizin etkin maddesinin KÜB'leri incelendiğinde, her iki ilaca ait toplam 3 farklı endikasyon ifadesine rastlandı. Bu ifadelerin tümü birbiri ile benzerdi. Her iki ilaca ait toplam 3 farklı kontrendikasyon ifadesine rastlandı. Bunların 1'inde majör fark tespit edildi. Bu farklılık jenerik KÜB'ünde kalıtımsal hastalıklarla ilişkili ifadenin yer almamasından kaynaklanmaktaydı. Önerilen günlük doz her iki müstahzarda da aynı iken, günlük maksimum dozun ikisinde de belirtilmediği saptandı. Tedavi süresi açısından ise ilacın her iki müstahzarda da "semptomlar sürdükçe" kullanılabileceği belirtilmişti (Tablo 31).

Tablo 31. Levosetirizin orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması.

Etkin madde: **Levosetirizin**	**İfadelerin varlığı**	
	Orijinal müstahzar	**Jenerik müstahzar**
	5 mg tablet	5 mg tablet
Endikasyon ifadeleri		
Allerjik rinit (intermittan/persistan veya mevsimsel/perennial) semptomlarının tedavisi	+	+
Kronik idiopatik ürtiker semptomlarının tedavisi	+	+
İlgili endikasyonlarda 6 yaşın üzerindeki hastalar	+	+
Kontrendikasyon ifadeleri		
İlaç içeriğindeki yardımcı maddelerden ve piperazin türevlerinden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlar	+	+
Ağır böbrek yetmezliği olanlar (kreatin klerensi 10 mg/dk'nın altında)	+	+
Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu gibi nadir kalıtımsal hastalığı olanlar	+	-
Pozoloji		
Önerilen doz (günlük)	5 mg	5 mg
Günlük maksimum doz	belirtilmemiş	belirtilmemiş
Tedavi süresi	semptomlar sürdükçe	semptomlar sürdükçe

İbuprofenin her iki müstahzarına ait toplam 8 farklı endikasyon ifadesine rastlandı. Bunların 1'inde minör farklılık olmak üzere toplam 7'sindeki ifadeler birbirine benzerdi. İlgili endikasyon ifadelerinde 1 adet majör farklılık tespit edildi. Bu fark orijinal müstahzarın KÜB'ünde "ağrıların rahatlatılması" ile ilgili yer alan ifadenin jenerikte yer almamasından kaynaklanmaktaydı. Her iki ilaca ait toplam 9 farklı kontrendikasyon ifadesine rastlanırken, bu ifadelerin tümü birbirine benzerdi. Önerilen günlük doz her iki ilaçta da 1200-1800 mg'dı. Günlük maksimum doz iki ilaçta da 3200 mg'dı. Toplam tedavi süresi iki ilaçta da belirtilmemişti (Tablo 32).

Tablo 32. İbuprofen orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması.

Etkin madde: **İbuprofen**	**İfadelerin varlığı**	
	Orijinal müstahzar	**Jenerik müstahzar**
	400 mg film tablet	400 mg film tablet
Endikasyon ifadeleri		
Romatoid artrit belirti ve bulgularının tedavisi	+	+
Osteoartrit belirti ve bulgularının tedavisi	+	+
Ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi	+	+
Akut gut artriti tedavisi	+	+
Akut kas-iskelet sistemi ağrıları tedavisi	+	+
Postoperatif ağrı tedavisi	+	+
Dismenore tedavisi*	+	+
Hafif ve orta derecede ağrıların rahatlatılması	+	-
Kontrendikasyon ifadeleri		
Etkin madde ve yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılık	+	+
Geçmişinde aspirin ve diğer bir NSAİİ'ye astım, rinit, ürtiker gibi aşırı duyarlılık	+	+
Önceki NSAİİ tedavisine bağlı Gİ kanama veya perforasyon öyküsü	+	+
Geçirilmiş veya halen aktif ülseratif kolit, Crohn hastalığı, rekürran peptik ülser veya Gİ kanama (≥2 kanıtlanmış, belirgin ülserasyon/kanama epizodu) olanlar	+	+
Şiddetli kalp yetmezliği	+	+
Şiddetli karaciğer yetmezliği	+	+
Şiddetli böbrek yetmezliği (glomerular filtrasyon<30ml/dk.)	+	+
Koroner arter bypass cerrahisi öncesi ve sonrası ağrı tedavisi	+	+
Hamileliğin üçüncü trimesteri	+	+
Pozoloji		
Önerilen doz (günlük)	1200-1800 mg	1200-1800 mg
Günlük maksimum doz	3200 mg	3200 mg
Tedavi süresi	belirtilmemiş	belirtilmemiş

Karşılaştırılan orijinal ve jenerik deksibuprofen müstahzarlarına ait toplam 8 farklı endikasyon ifadesine rastlandı. Bu ifadelerden 3 adet minör, 5 adet majör fark tespit edildi. Bu farklılıkların 4'ü jenerikte yer alan ifadenin orijinalde yer almamasından kaynaklanmaktaydı. Jenerik KÜB'üne toplam 4 endikasyon ifadesi eklenirken 1 ifadenin çıkarıldığı tespit edildi. Her iki ilaca ait toplam 12 farklı kontrendikasyon ifadesine rastlandı. Bunların 1'inde minör farklılık olmak üzere toplam 10'undaki ifadeler birbirine benzerdi. İlgili kontrendikasyon ifadelerinde 2 adet majör farklılık tespit edildi. Farklılıkların tümü jenerik KÜB'ünde yer alan "alerji" ve "cerrahi öncesi ağrı tedavisi" ile ilişkili ifadelerin orijinalde yer almamasından kaynaklanmaktaydı. Önerilen günlük doz her iki müstahzarda 600-900 mg, günlük maksimum doz ise 1200 mg'dı. Toplam tedavi süresi iki ilaçta da "semptomlar düzelene kadar" şeklinde belirtilmişti (Tablo 33).

Tablo 33. Deksibuprofen orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması.

Etkin madde: **Deksibuprofen**	**İfadelerin varlığı**	
	Orijinal müstahzar	**Jenerik müstahzar**
	400 mg film tablet	400 mg film tablet
Endikasyon ifadeleri		
Romatoid artrit belirti ve bulgularının tedavisi	-	+
Osteoartrit belirti ve bulgularının tedavisi*	+	+
Ankilozan spondilitin belirti ve bulgularının tedavisi	-	+
Akut gut artriti tedavisi	-	+
Kas-iskelet sistemi ağrıları tedavisi*	+	+
Dental kaynaklı tüm orta ve şiddetli ağrılar	+	-
Postoperatif ağrı tedavisi	-	+
Dismenore tedavisi*	+	+
Kontrendikasyon ifadeleri		
Etkin madde ya da diğer NSAİİ'lerden birine, yardımcı maddelerin birine aşırı duyarlılık	+	+
Geçmişinde aspirin ve diğer bir NSAİİ kullanımı sırasında astım, bronkospazm, akut rinit, nazal polip, ürtiker ya da anjiyonörotik ödem yakınması olanlar	+	+
Aktif Gİ ülseri mevcut olan veya ülser şüphesi bulunan hastaların yanı sıra geçmişinde tekrarlayan Gİ ülser yakınması olduğunu bildirenler	+	+
Gİ kanaması bulunan ya da diğer organ sistemlerinden birinde aktif kanaması olan hastaların yanı sıra kanama bozukluğu tanısı alanlar	+	+
Crohn hastalığı ya da ülseratif kolit tanısı konmuş olup anılan rahatsızlıkların aktif döneminde bulunanlar	+	+
Şiddetli kalp yetmezliği olanlar*	+	+
Karaciğer fonksiyonları ileri düzeyde bozulmuş olanlar	+	+
Böbrek yetmezliği ileri düzeyde olanlar (glomerular filtrasyon<30mL/dk.)	+	+
Kanama ya da pıhtılaşma bozukluğu olan ya da antikoagülan tedavi alanlar	+	+
Gebeliğin son trimesteri	+	+
Koroner arter bypass cerrahisi öncesi ağrı tedavisi	-	+
Fıstık ya da soya alerjisi olanlar	-	+
Pozoloji		
Önerilen doz (günlük)	600-900 mg	600-900 mg
Günlük maksimum doz	1200 mg	1200 mg
Tedavi süresi	semptomlar düzelene kadar	semptomlar düzelene kadar

Sitalopramın orijinal ve jenerik müstahzarlarına ait toplam 3 farklı endikasyon ifadesine rastlandı. Bu ifadelerin tümü birbirine benzerdi.

Her iki müstahzara ait toplam 9 farklı kontrendikasyon ifadesine rastlandı. Bu ifadelerden 5'i iki müstahzarda da benzerdi, kalan 4'ünde majör fark vardı. Bu farklılıkların 3'ü orijinaldeki ifadenin jenerikte yer almamasından kaynaklıydı. QT uzaması ile ilgili uyarılar jenerik KÜB'ünde yer almamaktaydı. Jenerikte orijinalden farklı olarak metabolizma hastalıkları ile ilgili bir ifadenin eklendiği belirlendi.

Pozoloji bilgileri depresyon tedavisi için eksiksiz belirtilmişti. Buna göre önerilen günlük doz her iki müstahzarda da 20 mg'dı. Günlük maksimum orijinal ilaçta 40 mg iken jenerikte 60 mg idi. Doz ve tedavi süresi iki müstahzarda da 6 aydı (Tablo 34).

Tablo 34. Sitalopram orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması.

Etkin madde: **Sitalopram**	**İfadelerin varlığı**	
	Orijinal müstahzar	**Jenerik müstahzar**
	20 mg film tablet	20 mg film tablet
Endikasyon ifadeleri		
Depresyon tedavisi ve relaps/rekürenslerin önlenmesi	+	+
Agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu tedavisi	+	+
Obsesif kompülsif bozukluk tedavisi	+	+
Kontrendikasyon ifadeleri		
İlaç içeriğindeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda	+	+
MAOI'lerle beraber kullanım	+	+
Nonreversible MAOI bittikten 14 gün sonra kullanım	+	+
Reversible MAOI bittikten 1 gün sonra kullanım	+	+
Linezolid ile birlikte kullanımı	+	-
Pimozid ile beraber kullanımı	+	+
Bilinen uzamış QT aralığı ya da konjenital uzamış QT sendromu olanlar	+	-
QT aralığını uzattığı bilinen diğer tıbbi ürünler ile kullanımı	+	-
Nadir kalıtsal glukoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olanlar	-	+
Pozoloji[#]		
Önerilen doz (günlük)	20 mg	20 mg
Günlük maksimum doz	40 mg	60 mg
Tedavi süresi	6 ay	6 ay

[#]Depresyon tedavisi için

Essitalopramın orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerinde toplam 5 farklı endikasyon ve 6 farklı kontrendikasyon ifadesine rastlandı. Bu ifadelerin tümü birbiriyle benzerlik göstermekteydi. Majör depresyon tedavisinde kullanılması uygun olan pozoloji bilgileri incelenen KÜB'lerde benzerlik göstermekteydi. Buna göre önerilen günlük doz her iki ilaçta da 10 mg idi. Günlük maksimum doz iki ilaçta da 20 mg'dı. Tedavi süresi iki ilaçta da 6 aydı (Tablo 35).

Tablo 35. Essitalopram orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması.

Etkin madde: **Essitalopram**	**İfadelerin varlığı**	
	Orijinal müstahzar	**Jenerik müstahzar**
	20 mg film tablet	20 mg film tablet
Endikasyon ifadeleri		
Majör depresif durumlar	+	+
Agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu tedavisi	+	+
Sosyal anksiyete bozukluğu (sosyal fobi) tedavisi	+	+
Yaygın anksiyete bozukluğu tedavisi	+	+
Obsesif kompülsif bozukluk tedavisi	+	+
Kontrendikasyon ifadeleri		
İlaç içeriğindeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlar	+	+
MAO inhibitörleriyle birlikte kullanımı	+	+
Reversibl MAO-A inhibitörleriyle (örn. moklobemid) veya reversibl nonselektif MAO-inhibitörü linezolid ile birlikte kombine kullanılması	+	+
QT uzaması olduğu bilinen hastalarda ya da konjenital uzun QT sendromu olanlar	+	+
QT aralığını uzattığı bilinen diğer tıbbi ürünlerle kullanımı	+	+
Pimozid ile birlikte kullanımı	+	+
Pozoloji[#]		
Önerilen doz (günlük)	10 mg	10 mg
Günlük maksimum doz	20 mg	20 mg
Tedavi süresi	6 ay	6 ay

[#]Majör depresyon tedavisi için

Ketoprofen etkin maddesinin orijinal ve jenerik KÜB'lerine ait toplam 7 farklı endikasyon ifadesine rastlandı. Bu ifadelerin tümü birbirine benzerdi. Her iki ilaca ait toplam 13 farklı kontrendikasyon ifadesine rastlandı. Bu ifadelerden 1'inde minör farklılık bulunmakla birlikte 13'ü de birbiriyle benzerlik göstermekteydi. Önerilen günlük doz romatolojik kökenli ağrılarda her iki ilaç için de 100-200 mg'dı. Günlük maksimum doz iki ilaçta da 200 mg'dı. Tedavi süresi iki ilaçta da maksimum 2-3 gün idi (Tablo 36).

Tablo 36. Ketoprofen orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması.

Etkin madde: **Ketoprofen**	**İfadelerin varlığı**	
	Orijinal müstahzar	**Jenerik müstahzar**
	100 mg/2 ml ampul	100 mg/2 ml ampul
Endikasyon ifadeleri		
Romatoid artrit belirti ve bulgularının tedavisi	+	+
Osteoartrit belirti ve bulgularının tedavisi	+	+
Ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi	+	+
Akut gut artriti tedavisi	+	+
Akut kas-iskelet sistemi ağrıları tedavisi	+	+
Postoperatif ağrı tedavisi	+	+
Dismenore tedavisi	+	+
Kontrendikasyon ifadeleri		
Etkin madde ya da diğer NSAİİ'lerden birine, yardımcı maddelerin birine aşırı duyarlılık	+	+
ASA ve NSAİİ'lara aşırı duyarlılık reaksiyonu (örn. bronkospazm, astım atakları, rinit, anjiyoödem, ürtiker) ve diğer alerjik tipte reaksiyon geliştirdiği bilinenler	+	+
Daha önce NSAİİ tedavi kullanımına bağlı olarak Gİ kanama ve perforasyon hikayesi olanlar	+	+
Gİ, serebrovasküler veya diğer bir kanaması olanlar	+	+
Peptik ülser/hemoraji hastalığı olan veya hikayesi bulunanlar (kanıtlanmış ülserasyon ve kanamaya ilişkin ≥belirgin epizot)	+	+
Ciddi karaciğer yetmezliği	+	+
Ciddi böbrek yetmezliği	+	+
Ciddi kalp yetmezliği	+	+
Devam eden hemostaz bozukluğu veya antikoagülan tedavisi (intramüsküler uygulama ile ilişkili kontrendikasyon)	+	+
Gebeliğin son üç ayı	+	+
15 yaş altındaki çocuklar	+	+
Koroner arteriyel by-pass grefti cerrahisinde perioperatif ağrının tedavisi	+	+
Benzil alkol içermesi nedeniyle, prematüreler veya yenidoğanlar*	+	+
Pozoloji		
Önerilen doz (günlük)	100-200 mg[#]	100-200 mg[#]
Günlük maksimum doz	200 mg	200 mg
Tedavi süresi	Maks. 2-3 gün	Maks. 2-3 gün

[#]Romatolojik kökenli ağrılarda.

Deksketoprofen etkin maddesinin her iki müstahzarına ait toplam 8 farklı endikasyon ifadesine rastlandı. Bu ifadelerin tümü birbirine benzerdi. Her iki ilaca ait toplam 15 farklı kontrendikasyon ifadesine rastlandı. Bu ifadelerin tümü birbirine benzerdi. Önerilen günlük doz her iki ilaçta da belirtilmemişti. Günlük maksimum doz iki ilaçta da 150 mg'dı. Tedavi süresi iki ilaçta da maksimum 2 gün idi (Tablo 37).

Tablo 37. Deksketoprofen orijinal ve jenerik müstahzarlarının KÜB'lerindeki ifadelerin karşılaştırılması.

Etkin madde: **Deksketoprofen**	**İfadelerin varlığı**	
	Orijinal ilaç	**Jenerik ilaç**
	50 mg/2 ml ampul	50 mg/2 ml ampul
Endikasyon ifadeleri		
Romatoid artrit belirti ve bulgularının tedavisi	+	+
Osteoartrit belirti ve bulgularının tedavisi	+	+
Ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi	+	+
Akut gut artriti tedavisi	+	+
Akut kas-iskelet sistemi ağrıları (örn: bel ağrısı) tedavisi	+	+
Postoperatif ağrı tedavisi	+	+
Dismenore tedavisi	+	+
Renal kolik tedavisi	+	+
Kontrendikasyon ifadeleri		
Etkin madde ya da diğer NSAİİ'lerden birine, yardımcı maddelerin birine aşırı duyarlılık	+	+
ASA ve NSAİİ alımı sonucu astım, ürtiker veya alerjik tipte reaksiyon (bronkospazm, akut rinit, veya nazal polip, ürtiker veya anjiyonörotik ödem) görülenler	+	+
Ketoprofen veya fibratlar ile tedavi sırasındaki bilinen fotoallerjik veya fototoksik reaksiyonlar gösterenler	+	+
Geçmişte uygulanan NSAİİ tedavisiyle ilişkili Gİ veya perforasyon öyküsü olanlar	+	+
Aktif veya şüpheli peptik ülseri/Gİ kanaması olan veya Gİ kanama, ülserasyon veya perforasyon öyküsü olanlar	+	+
Diğer aktif kanama veya kanama bozukluğu olanlar	+	+
Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olanlar	+	+
Şiddetli kalp yetmezliği olanlar	+	+
Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olanlar (kreatinin klerensi ≤ 59 ml/dk.)	+	+
Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlar (Child-Pugh skoru 10-15)	+	+
Hemorajik diyatez veya diğer pıhtılaşma bozukluğu olanlar	+	+
Şiddetli dehidrasyonu olanlar (kusma, diyare veya yetersiz sıvı alımı sebebiyle)	+	+
Gebeliğin 3. trimestrinde ve laktasyon dönemi	+	+
Koroner arter bypass greft cerrahisi durumunda perioperatif ağrı tedavisi	+	+
İlacın etanol içermesinden dolayı nöraksial (intratekal veya epidural) yolla alım	+	+
Pozoloji		
Önerilen doz (günlük)	belirtilmemiş	belirtilmemiş
Günlük maksimum doz	150 mg	150 mg
Tedavi süresi	Maks. 2 gün	Maks. 2 gün

7.TARTIŞMA ve SONUÇ

7.1. Tartışma

Bu çalışmada ilaçların kiralitesi, güvenlilik ve satış verileri üzerinden değerlendirildi. Güvenlilik sorunları nedeniyle dünya genelinde geri çekilen ilaçların kiralite durumları belirlendi; ulusal düzeyde en çok satılan ilaçların kiralite durumları saptandı ve bunların içerisinde kiral dönüşüm yaşayanların KÜB detaylarının incelenmesi ile kiralitenin ilaç güvenliliğine yansımaları farklı boyutlarıyla ortaya kondu. Çalışmada güvenlilik nedeniyle geri çekilen ilaçlar 70 yıllık geniş bir zaman diliminde incelenerek bu konudaki değerlendirmenin mümkün olduğunca kapsamlı şekilde yapılmasına olanak sağlandı. Buna göre, 1950-2020 yılları arasında geri çekilen ilaçların %47,6'sının kiral olması, kiral ilaçların alt kırılımları incelendiğinde ise bunların yarısının rasemat, %42,0'ının ise saf izomer olması dikkati çekmektedir. Güvenlilik sorunları bulunan ilaçlara ait bu oranlar, piyasadaki ilaçların kiralite özellikleri ve ilaç kullanım sıklıklarıyla birlikte değerlendirildiğinde daha fazla anlam kazanabilir.

Günümüzde kullanımda olan ilaçların yarısından fazlasının kiral olduğu bildirilmiştir (Katzung, 2018; Nguyen ve ark., 2006). Kiral ilaçlar içerisinde ise son yıllardaki saf izomer oranındaki artışa rağmen, halihazırda rasematların daha fazla olduğu raporlanmaktadır (Katzung, 2018; Nguyen ve ark., 2006; Calcaterra ve D'Acquarica, 2018). Literatüre yansıyan yurtdışında ulusal ölçekli bir çalışmanın güncel verileri de piyasada kullanımdaki ilaçların kiralitelerine ilişkin dağılım oranlarıyla ilgili bu çalışmada elde edilen bulguları desteklemektedir. Buna göre Tanzanya'da 2003-2018 yılları arasında ruhsatı bulunan ilaçların kiralite durumlarının incelendiği bir çalışmada, ilaçların %60'ının kiral olduğu, bu kiral ilaçlardan %74'ünün ise rasemat olduğu raporlanmıştır (Mwamwitwa ve ark., 2020). Geri çekilen ilaçların kiralite özelliklerine göre dağılımı, tüm ilaçların kiral dağılımına kıyasla farklılıklar gösterebilmektedir. Literatürde farklı çalışmalarda bildirilen kiral ilaç baskınlığına karşın çalışmada incelenen geri çekilen ilaçların %52,4'ünün akiral olması, sözü edilen durumun bir yansımasıdır. Bu sonuç, ilk bakışta akiral ilaçlar için güvenlilik ile ilgili risklerin daha fazla olduğuna işaret ediyor gibi durmaktadır. Ancak bunun kiralite özelinde daha ayrıntılı ilaç kullanımı verileriyle araştırılmasına ihtiyaç

bulunmaktadır. Çalışmada güvenlilik nedeniyle ayrıntısı incelenen ilaçların büyük çoğunluğunun (%82,7) aktif pazar süresinin ≤40 yıl olduğu ve bunların yarısından fazlasının (%54,9) "0-20 yıl" grubunda yer aldığı göz önüne alındığında güvenlilik sorunu yaşayan ilaçların nispeten daha genç ilaçlar olduğu anlaşılabilir. Bu durum farmakovijilansın piyasaya yeni çıkan ilaçların daha eskilerine göre nispeten daha riskli olabileceği dolayısıyla daha yakından izlenmeleri gerekliliği yaklaşımıyla da uyumludur (Akıcı, 2020). Türkiye'de en sık satılan ilaçların %72'sinin kiral olması hem pazarın genel durumu ile ilgili literatür sonuçlarıyla paralellik göstermekte, hem de bu çalışmada geri çekilen ilaçlarda tespit edilen stereokimyasal dağılım farklılığını desteklemektedir. Rasemat ve saf izomerlerin aksine, ilaç otoriteleri tarafından akiral ilaçların güvenliliğine dair yayımlanan spesifik teşvik ve yönlendirmeler bulunmamaktadır. Yeni onaylanan ilaçlar içerisinde de akiral olanların payında 2001-2010 yıllarında belirgin değişim bildirilmemiştir (Agranat ve ark., 2012). Bu açıdan bakıldığında, geri çekilen ilaçlardaki rölatif akiral ilaç hakimiyetinin altta yatan nedenler açısından daha detaylı incelenmesine ihtiyaç vardır. Kiral ilaçlardaki "rasemat/izomer karışımı/saf izomer" dağılımında da geri çekilen ilaçlarda rasemat hakimiyeti (%50,0) mevcuttu. Bu ilaçların %42,0'ının saf izomer olmasına karşılık, Türkiye'de en çok satılan kiral ilaçların %38,9'unun rasemat, %58,3'ünün ise saf izomer olduğunun tespiti, sık kullanılan ilaçlar içerisinde saf izomer oranının güvenlilik sorunları yaşayanlara kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Sık kullanılan ilaçların dörtte üçüne yakınının kiral olması, saf izomer oranındaki bu yükseklikle ilişkilendirilebilir. Yukarıda akiral ilaçlar için sözü edilen ve ilaç güvenliliği yönünden düşündürücü bulunan tespitler, kiral ilaçlar özelinde de rasematlar için geçerli olabilir. Üstelik rasematların güvenliliği ile ilgili çekinceler 1980'li yıllardan bu yana mevcuttur. Özellikle rasematların içeriğinde birden fazla izomer bulunması ve bunlardan ağırlıklı olarak yalnızca birinin terapötik etkinliğe sahip olması, her bir izomerin yol açabileceği olası güvenlilik sorunları endişelerinin gerekçeleri arasında yer almaktadır (Eichelbaum, 1995). Çalışmanın sonuçları, çeşitli ilaç otoritelerince savunulmakta olan "kiral ilaç kullanılacak ise mümkün olduğunca saf izomerlerinin tercih edilmesi" yönündeki yaklaşım trendinin sık kullanılan ilaçlar için olumlu yönde işletildiğini düşündürmektedir (FDA US, 1992; Liu ve Liu, 2002).

Geri çekilen tüm ilaçlarda ATC-1 düzeyine göre en sık rastlananlar "N-sinir sistemi" (%20,5), "A-gastrointestinal sistem ve metabolizma" (%11,6) ve "C-kardiyovasküler sistem" (%9,1) ilaçlarıydı. Geri çekilenler içindeki "N-sinir sistemi" ilaçları yüzdesinin en çok satılan ilaçlardakine (%13,0) kıyasla yüksekliği de bu grupta yer alan ilaçların geri çekilmeye yatkın olduklarını ve bunlara güvenlilik sorunları açısından dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. 2000-2009 yılları arasında DSÖ'ye raporlanan AİR'lerin incelendiği bir çalışmada, söz konusu AİR'lere en sık neden olan ilaçların "N-sinir sistemi" (%16), "C-kardiyovasküler sistem" (%13) ve "A-gastrointestinal sistem ve metabolizma" (%11) ilaçları olduğu bildirilmiştir (Aagaard ve ark., 2012). 1994-2001 yılları arasında dört farklı ülkede yapılmış çalışmaların incelendiği bir derlemede ise kardiyovasküler ilaçlar (%17,9), psikoaktifler ve santral sinir sistemi ilaçları (%15,3) ve ATC sınıflamasına göre önemli bir kısmı "N-sinir sistemi" ilaçlarına dahil olan analjeziklerin (%12,8) önlenebilir AİR'lerin nedenleri arasında yer aldığı raporlanmıştır (Kanjanarat ve ark., 2003). Çalışmada etki ettikleri sistemlere göre en sık AİR görülen ilaç grupları bakımından literatür ile genel olarak uyumlu sonuçlar elde edildiği söylenebilir.

Geri çekilen ilaçlar altında en sık karşılaşılan beş ATC grubunun her birinin akiral/kiral dağılımı, tüm geri çekilen ilaçlardaki yaklaşık yarı yarıya olan dağılım ile benzerlik göstermekteydi. Buna karşın kiral karışım/saf izomer dağılımında "M-kas ve iskelet sistemi" ATC alt grubunda kiral karışım yüzdesi (%92,3), diğer kiral ilaçlardakine kıyasla (%55,4) anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Geri çekilen ilaçlarda görülen bu baskınlık, en sık satılan ilaçlarda aynı ATC grubunun dağılımıyla (%62,5'i kiral) karşılaştırıldığında da belirgindi. Bu sonucun geri çekilen ilaçlardaki kiral karışım baskınlığı ile benzerlik gösterdiği söylenebilir. Kas-iskelet sistemi ilaçları, büyük çoğunluğu rasemat olan NSAİİ'lerin önemli bir kısmını içermektedir (Agranat ve ark., 2002; WHO ATC/DDD). NSAİİ'ler geçmiş yıllarda güvenlilik sorunları nedeniyle geri çekilen ilaçlar arasında önemli bir yer tutmaktadır. 1960-1999 yıllarında geri çekilen ilaçların incelendiği bir çalışmada, NSAİİ'lerin bu geri çekilen ilaçların %13,2'sini oluşturduğu raporlanmıştır (Fung ve ark., 2001). Bu durum geri çekilen kas-iskelet sistemi ilaçlarındaki rasemat/izomer karışımı baskınlığına zemin hazırlayan nedenlerden biri olabilir. Bu doğrultuda söz konusu sonuçlar, rasematlar ile güvenlilik sorunları arasındaki olası ilişki bakımından düşündürücüdür. Diğer ilaç

gruplarından bazılarının sık tüketilen ilaçlardaki karşılığı ile aralarında farklar mevcuttu. Bu farklılıklar daha çok akiral/kiral dağılımında görülmekteyken, yukarıda sözü edilen kas-iskelet sistemi hariç diğer gruplarda kiral karışım/saf izomer dağılımı geri çekilen ve sık tüketilen ilaçlar için benzerdi. Kardiyovasküler sistem, dermatoloji, sistemik antiinfektif ve kas-iskelet sistemi gruplarında geri çekilen ilaçlar ağırlıkla akiraldi. Geri çekilen ilaçların genelinde görülen, akiral yüzdesindeki rölatif baskınlıkta (%52,4) bu gruplardaki ilaçların dağılımı önemli rol oynamış olabilir.

Geri çekilen tüm ilaçlarda en sık karşılaşılan ilk beş AİR "hepatotoksisite" (%13,6), "kardiyovasküler AİR'ler" (%10,3), "ilaç suiistimali" (%8,7), "nörolojik AİR'ler" (%8,6) ve "hematolojik AİR'ler" (%8,4) idi. Geri çekilen ilaçları benzer metotlarla inceleyen diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlar da bizim sonuçlarımız ile önemli düzeyde benzerlik göstermektedir. Güvenlik gerekçesiyle çekilmiş 270 ilacın incelendiği, "ilaç suiistimali"nin çekilme nedeni kategorileri arasında yer almadığı bir çalışmada "hepatik" (%21), "kardiyovasküler" (%16), "hematolojik" (%11) ve "nörolojik" (%9) AİR'ler başlıca geri çekilme nedenleri olarak rapor edilmiştir (Siramshetty ve ark., 2016). 1960-1999 yıllarında geri çekilen reçeteli ilaçların ele alındığı başka bir çalışmada da en sık "hepatik" (%26,2), "hematolojik" (%10,5) ve "kardiyovasküler" (%8,7) AİR'lere rastlandığı bildirilmiştir (Fung ve ark., 2001). AİR'lerin ortaya çıkışında ilacın kimyasal yapısından kaynaklanan durumlar, kullanıcıya özgü faktörler ve birlikte kullanılan diğer ilaç/tıbbi ürünler gibi pek çok unsur rol oynayabilmektedir (Alomar, 2014). Bunların erken ve isabetli bir şekilde tespiti birçok durumda oldukça güçtür. Bu güçlük nedeniyle de bir kısmı geçmişte talidomid kullanımında olduğu gibi trajedilerin dahi yaşanmasına neden olabilecek boyutta güvenlilik sorunlarıyla karşılaşılabilmektedir (Kim ve Scialli, 2011). AİR tespitinde yaşanan bu güçlükler, farmakovijilans uygulamalarında kuşkucu yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Bu doğrultuda her olasılık tüm yönleriyle ve etkileyebilecek unsurlarıyla birlikte düşünülmeye çalışılmaktadır. Bu bakımdan incelenen güvenlilik sorununun doğrudan bir sistemi etkilediği gösterilememiş ise vücutta ağırlıklı olarak hangi sistemleri daha çok veya daha az etkilemiş olabileceği üzerinde dikkatle durulur. Bu anlayışla ele alındığında kiral ve akiral ilaçların geri çekilmelerinde kayda geçen AİR nedenlerinin kiral ilaçlarda daha çok "ilaç suiistimali", akirallerde ise "hepatotoksisite" olduğu göze çarpmaktadır. Öte yandan, kiral ilaçlar içerisinde de

özellikle kiral karışım niteliğinde olanlarda hepatotoksisiteye daha sık rastlandığı belirgin olarak dikkati çekmektedir. İlaçların biyotransformasyonundan sorumlu enzimlerin önemli bir kısmı karaciğerde bulunmaktadır. Enzimler kiral moleküllerdir. Stereoselektivite dolayısıyla her bir kiral ilaç enantiyomeri, uygun kiral karaciğer enzimi aracılığıyla farklı yolaklarda ve farklı hızda metabolize edilebilir (Gross ve ark., 2003). Kiral karışımlar metabolize edilirken her izomerin ayrı ayrı reaksiyonlara girmesi söz konusu olduğundan karaciğere ilave yük getirmesi söz konusu olabilmektedir (Faber ve Griengl, 1991). Öte yandan, ilaca bağlı karaciğer hasarı gelişiminde kritik unsurlardan birinin ilgili ajanın biyotransformasyonu olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır (European Association for the Study of the Liver, 2019). Bir rasemik karışım olan benoksaprofenin geri çekilme nedeninin, ilacın metabolizması sonrasında açığa çıkan açil glukuronid metabolitine bağlı olarak hepatotoksisite gelişimi buna örnek olarak gösterilebilir (Walgren ve ark., 2005). Tüm bu bilgiler ışığında karaciğere toksisite açısından rasemat ve izomer karışımlarının öne çıkması, bu ilaçlarda birden fazla izomer varlığının hepatotoksisitenin öne çıkmasına zemin hazırlamış olabileceğini düşündürmektedir. Her bir ilacın farmakokinetik davranışları ile stereokimyasal özellikleri arasında ilişki kurmak için eldeki veriler yeterli olmamakla birlikte, ileride tasarlanacak çalışmalar ile bu olası ilişkinin detaylarının açığa çıkarılması mümkün olabilir.

Bir ilacın lansmanından sonra geçen süre ve aktif pazar süresi, o ilacın güvenliliği hakkında dolaylı yoldan ipuçları sunmaktadır. İlacın lansmanı sonrası geçen süre esasen onun piyasaya çıkış tarihinin direkt olarak yansımasıdır. Söz konusu ürünün stereokimyasal özellikleri, keşfedildiği dönemin üretim teknikleri ve teknolojik koşullarından etkilenebilmektedir. Özellikle kiral ilaçların bu yöndeki tarihsel gelişimi dikkat çekicidir. Sentetik hammaddeli ilaçların ilk örnekleri 1950'lerde ortaya çıkmış ve takip eden yıllarda bu ilaçlar piyasaya yaygın olarak girmeye başlamıştır. Bu dönemde sentetik ilaçlar büyük çoğunlukla rasemat olarak üretilmiştir (Blaser, 2013). 1990'lardan itibaren ilaç otoriteleri tarafından saf izomer üretiminin teşvik edilmesine kadar, kiral ilaçlar özelinde piyasaya kiral karışımlar hâkim olmuş ve bunların biyolojik sistemler üzerindeki istenmeyen etkileri yeterince değerlendirilememiştir (Lennard, 1991; Blaser, 2013). 1980'li yılların başında yapılan bir araştırmada da raporlanan, piyasadaki ilaçların %72'sinin sentetik olduğu, bu

sentetik ilaçların %40'ının kiral, kiral geometriye sahip olanların ise büyük bir çoğunluğunun (%88) rasemat olduğuna dair sonuçlar bunu desteklemektedir (Ariens, 1987). 1990'lı yılların başlarından itibaren piyasaya yeni giren ilaçlar içerisinde rasematların payında önemli oranda düşüş ve buna paralel olarak saf enantiyomerlerde yükseliş görüldüğü raporlanmıştır (Murakami, 2006). Söz konusu çalışmanın sonuçlarına göre 1985-2000 yılları arasında piyasaya giren kiral ilaçların %46,6'sı saf izomer iken, çalışmamızda buna en yakın zaman diliminde (1980-1999) piyasaya girip geri çekilen saf izomerler, kirallerin üçte birini oluşturmaktaydı. Yine bizim verilerimizde 2000-2020 arası piyasaya girip geri çekilen kiral ilaçların %85,7'si saf izomer iken, yukarıda sözü edilen çalışmada kısıtlı da olsa benzer zaman dilimini kapsayan 2001-2004 yıllarında piyasaya giren kiral ilaçlarda saf izomer yüzdesinin %89,8 olduğu bildirilmiştir (Murakami, 2006). Bu sonuçlar, saf izomer yapıdaki ilaçların güvenlilik gerekçeleriyle geri çekilmeyle daha nadiren karşı karşıya geldiği varsayımını destekler niteliktedir. Kiral karışımlar ile saf izomerlerin piyasaya sıklıkla girdikleri dönemler göz önüne alındığında, bu iki grubun lansman sonrası geçen süre ortalamalarının kiral karışımlar lehine daha uzun olması beklenebilir. Ancak çalışmamızda incelenen geri çekilen ilaçlarda bu iki ilaç grubunun lansman sonrası süre ortalamalarında (sırasıyla 51,7±17,5 ve 58,8±37,3 yıl) anlamlı fark saptanmadı. Piyasaya giren ilaçlar için beklenen farkın geri çekilen ilaçlara yansımamasının nedenlerini tespit etmek güç olmakla birlikte, geri çekilen saf izomerlerden %15,2'sinin 1940 yılı veya daha öncesinde lansmanının yapılmış olmasının saf izomerlerin ortalamasını artırdığı görülmektedir. Bu yıllarda yalnızca doğal veya yarı sentetik ilaçların üretilmiş olması ve bunların da çoğunlukla saf izomer yapıda olması, bu durumun gerekçesi olabilir (Blaser, 2013). Sinir sistemi ilaçlarında ise kiral karışımların lansman sonrası süre ortalamasının saf izomerlerinkine kıyasla daha yüksek olduğu saptandı. Özellikle sinir sistemi ilaçlari içerisinde geri çekilen kiral karışımların %73,1'inin bu yapıdaki ilaçların yaygın olarak üretildiği 41-80 yıl önceki zaman diliminde lanse edilmiş olmasının bu tablonun ortaya çıkmasında etkili olduğu söylenebilir.

Çalışmada incelenen ilaçlarla ilgili parametrelerden biri olan aktif pazar süresi, ilacın piyasada kaldığı toplam süreye karşılık gelmektedir. Güvenliliği incelenen ilaçların tümünün aktif pazar sürelerinin ortalaması 24,6±27,5 yıldı. Craveiro ve ark.

tarafından 1990-2010 arasında dünyada güvenlilik sorunları nedeniyle geri çekilen ilaçların araştırıldığı benzer bir çalışmada da ilaçların piyasada kalma süresi ortalaması 20,3±13,8 olarak raporlanmıştır (Craveiro ve ark., 2020). Akiral ve kiral ilaçların ortalama aktif pazar süreleri (sırasıyla 25,9±29,1 ve 23,3±25,6 yıl) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi. Kiral ilaçlar özelinde bakıldığında ise saf izomerlerin ilaç güvenliliği bakımından rasematlara üstünlüğü göz önüne alındığında, bu durumun aktif pazar sürelerine de saf izomer lehine dolaylı olarak yansıması beklenebilir. Bu yaklaşımla ele alındığında 20 yıldan kısa ömürlü kiral karışım yüzdesi (%59,6) saf izomerlere kıyasla kısmen yüksek (%49,4) olmakla birlikte, kiral karışımların ve saf izomerlerin aktif pazar süreleri ortalamaları arasındaki fark (sırasıyla 20,0±16,9 ve 27,9±33,8 yıl) istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlaç gruplarının ATC-1 düzeyindeki aktif pazar süresi dağılımı da stereokimyasal özelliklere göre farklılık göstermemekteydi. Bu sonuçlar beklenenin aksine ilaçların stereokimyasal özelliklerindeki farklılıkların piyasada kalma süreleri özelinde belirgin bir fark oluşturmadığını düşündürebilir. Ancak çalışmada incelenen olgunun güvenlilik sorunu belgelendirilmiş ve geri çekilmiş olan ilaçların aktif pazar süresi olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Piyasada yer alan rasemat ve saf izomerlerin aktif pazar süreleri ve yıllar içinde geri çekilmelere bağlı olarak bu sürelerin ortalamasında görülebilecek değişimlerin incelendiği ileri çalışmalar, ilacın kiral karakteristiği ile güvenliliği arasındaki olası ilişkiyi daha net olarak ortaya koyabilir.

Türkiye'de en çok kullanılan 100 etkin maddenin stereokimyasal özelliklerini içeren veriler, geri çekilen ilaçların kiralite durumlarına göre dağılımlarını karşılaştırmak amacıyla çalışmaya dahil edildi. Pazardaki tüm ilaçların kiralite durumu hakkında bilgi yetersizliği nedeniyle bu yola başvurulmuş olmakla birlikte, bu yaklaşım ile elde edilen sonuçlar Türkiye'de sık tüketilen ilaçların kiralite karakteristikleri hakkında dolaylı da olsa fikir vermekteydi. Piyasadaki tüm ilaçlar ile çalışmada incelenen sık tüketilen ilaçlar arasında kiralite özellikleri bakımından farklılıklar olması mümkündür. Sık tüketilen ilaçlar içinde kiral olanların yüzdesinin (%72) literatüre göre pazar genelindekine kıyasla (%56) oransal olarak yüksek olması, en sık satılan ilaçlar arasında saf izomerlerin payının fazlalığından kaynaklı olabilir (Nguyen ve ark., 2006). Nitekim ABD'de en sık satılan 500 ilaç içerisinde saf enantiyomerlerin payının %50'nin üzerinde olduğu raporlanmıştır (Burke ve

Henderson, 2002). Bunun haricinde ülkeden ülkeye en sık tüketilen ilaçların değişkenlik gösterebileceği de akılda tutulmalıdır. Nitekim 2005 yılının ikinci yarısında İsveç'te en sık tüketilen ilaçların ele alındığı bir çalışmada ATC-1 düzeyine göre "C-kardiyovasküler sistem" (%24,8), "B-kan ve kan yapıcı organlar" (%18,4), "A-gastrointestinal sistem ve metabolizma" (%18,2), "N-sinir sistemi" (%15) ve "R-solunum sistemi" (%8,1) ilaçları önde gelmektedir (Wettermark ve ark., 2007). Çalışmamızdakiler ile çoğunlukla örtüşmekle beraber, söz konusu sonuçların "B-kan ve kan yapıcı organlar" ilaçlarında olduğu gibi bazı farklılıkları da mevcuttur. Bunlara ülkelerdeki hastalık prevalans dağılımı, ruhsatlama prosedürleri ve ticari nedenler vb. kaynaklı olarak ulusal pazarlarda hâkim olan ilaçların farklı olması da kısmen katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca çalışmamızda ATC-1 düzeyinde sınıflamanın yalnızca en sık tüketilen ilaçlar arasından yapılması da bu farklılığa etki etmiş olabilir. Tüm bu unsurlara rağmen en sık tüketilen ilaçlara ilişkin sonuçların ilaç pazarındaki genel resmi önemli ölçüde yansıttığı söylenebilir.

Sık tüketilen ilaçların kiral özelliklerine göre sayısal dağılımı ile bu ilaçların maliyetlerinin dağılımlarının benzerlik göstermesi de dikkati çekmektedir. Kutu başına maliyetin kiral ilaçlarda akirallerden (sırasıyla 10,01 ve 6,40 TL), saf izomerlerde ise rasematlardan (sırasıyla 10,61 ve 9,15 TL) yüksek olduğu gözlenmektedir. İlaç geliştirmenin tarihsel süreci doğrultusunda kiral ilaçların çoğunlukla sentetik ilaç üretimi yoluyla elde edilmesi, akiral ilaçlara kıyasla maliyet yüksekliğinde bir unsur olabilir (Blaser, 2013). Rasematlar ve saf izomerler için de benzer bir ilişkiden söz etmek mümkündür. Saf izomer ilaçların üretiminde kullanılan metotlar, sıfırdan saf izomer üretimine olanak sağlayan stereoselektif sentez ve rasemik karışımın saflaştırılması ile saf izomer üretimidir. Stereoselektif sentezin maliyetli olması, saflaştırmayı ön plana çıkarmaktadır (Higuchi ve ark., 2010; Ke ve ark., 2021). Saflaştırma işleminin üretim sürecine ek adım/adımlar getirmesi ve dolayısıyla ek bir maliyet yaratması, saf izomerlerin maliyetinin daha yüksek olmasına zemin hazırlamaktadır (Pifferi ve Perucca, 1995). Bununla birlikte, fiyat bilgisinin ülkeden ülkeye geri ödeme kurumlarının regülasyonları ve ilaç patentleri ile ilgili yasal düzenlemeleri gibi faktörler nedeniyle değişiklikler görülebileceği akılda tutulmalıdır.

1980'li yılların sonlarından itibaren saf izomer yapıdaki ilaçların güvenlilik bakımından avantajlarının ortaya çıkarılması, ilerleyen süreçte ilaç güvenliliği ele

alınırken stereokimyanın da göz önünde bulundurulmasını elzem hale getirmiştir (Hutt, 2002). Böylelikle bir kiral karışımın, içeriğindeki izomerlerin etkililik ve güvenlilik durumları göz önüne alınarak saf izomer formlarının piyasaya sunulması hedeflenmiş ve kiral dönüşüm süreci ortaya çıkmıştır (Sharma ve ark., 2014). Kiral dönüşümün olası faydaları arasında istenmeyen etkileri daha az ve böylelikle daha güvenli olan etkin maddelerin oluşturulması yer almaktadır (Calcaterra ve D'Acquarica, 2018). Örneğin, bir rasemik karışım olan bupivakainden kiral dönüşüm teknikleriyle üretilen levobupivakainin daha az kardiyotoksik olduğu rapor edilmiştir (Bardsley ve ark. 1998). Bu perspektiften bakıldığında, çalışmada KÜB detayları değerlendirilen ilaçların yaşadıkları kiral dönüşümlerin ilaç güvenliliğine olumlu yöndeki katkılarının sınırlı olduğu gözlenmiştir. Yeni oluşturulan bu saf izomerlerde teorik olarak öngörülen veya deneysel çalışmalarda bildirilen üstünlüğün özellikle güvenlilik bakımından klinik çalışmalara tam olarak yansımadığı veya bu yöndeki verilerin çok sınırlı olduğu göze çarpmaktadır. Örneğin essitalopramın etkililik bakımından rasemik formu sitalopramdan akut majör depresyon tedavisinde üstünlükleri bulunduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Cipriani ve ark., 2009). Öte yandan güvenlilik yönünden saf izomerin üstünlüğü daha sınırlı sayıda çalışmada telaffuz edilmiştir. Essitalopramla yürütülmüş bazı çalışmalarda, akut aşırı doz kullanıma bağlı nöbet ve/veya tremor gelişimine rasemat formu sitaloprama kıyasla daha az rastlandığı rapor edilmiştir (Hayes ve ark., 2010; Yilmaz ve ark., 2010). Levosetirizinin farmakokinetik ve farmakodinamik parametreler bakımından rasematından üstün olduğu bildirilmekle beraber (Tillement ve ark., 2003), bir randomize kontrollü çalışmada antihistaminikler için en fazla sözü edilen istenmeyen etkilerden biri olan sedasyon bakımından çalışma sonuçlarına göre setirizinle kayda değer farklılık göstermesinin beklenmediği raporlanmıştır (Tzanetos ve ark., 2011). Yine bir kiral dönüşüm ürünü olan deksibuprofenin gastrointestinal şikayetler yönünden rasematından daha güvenli olduğunu öne süren, Avusturya'da yapılmış bir çalışma mevcuttur (Zamani ve ark., 2014). Buna karşılık, Kore'de yürütülen başka bir çalışmada, bu iki ajanın ateş tedavisinde etkililik ve güvenlilik yönünden benzer olduğu bildirilmiştir (Yoon ve ark., 2008). Deksketoprofenin primer dismenore ve akut postoperatif ağrı tedavisindeki yerini inceleyen çalışmalarda, ketoprofen ile benzer etkililik, tolere edilebilirlik ve advers etki profili sergilediği raporlanmıştır (Ezcurdia

ve ark., 1998; Gaskell ve ark., 2017). Esomeprazolün de gastroözofajiyal reflü ve duodenal ülser hastalarında etkililik yönünden omeprazole kıyasla daha iyi olduğunu raporlayan yayınlar bulunmakla birlikte, iki ilacın bu çalışmalarda güvenlilik profillerinin benzer olduğu bildirilmiştir (Richter ve ark., 2001; Tonini ve ark., 2001). Sözü edilen ilaç örneklerinde kiral dönüşüm sonrasında güvenlilik profilinin klinik açıdan önemli ölçüde iyileştiğine dair veriler sınırlıdır. Dolayısıyla ilaçların kiral dönüşümlerinin güvenliliğe yansımasının sınırlı olmasının, bunların KÜB vb. başvuru kaynaklarına yansımasını da önemli ölçüde kısıtladığı söylenebilir.

KÜB'ler, sağlık profesyonellerine yönelik olarak hazırlanan, hedef kitlesi için ilaç müstahzarları hakkında başvuru kaynağı görevini üstlenmesi amaçlanan belgelerdir (T.C. Resmî Gazete, 19 Ocak 2005, sayı: 25705). Bu dosyalardan en verimli şekilde yararlanılabilmesi için bunların güncel literatür ile uyumlu ve kendi aralarında standardize olması gerekir. Bir ilacın ruhsatlanmasından sonra yaygın kullanımı sürecinde elde edilen veriler ışığında o ürüne dair literatür bilgilerinde değişiklikler meydana gelebilmektedir. İlgili KÜB'lerde gerekli güncellemelerin yapılmaması halinde mevcut literatür ile uyumsuzluklara rastlanabilmektedir. Buna ek olarak, bir etkin maddenin pazara yeni giren bir müstahzarının KÜB'ünün literatür bilgileri ışığında güncel bilgilerle yayımlanması, aynı etkin maddenin piyasaya daha önce girmiş olan müstahzarları ile de farklılıklara yol açabilmektedir (Arguello ve ark., 2015). Yabancı dilde hazırlanmış kaynak dokümanın direkt birebir çevirisinin lokal KÜB'lere yansıtılması vb. durumlar da hem güncellik sorunları hem de diğer uyumsuzluklar gibi sorunları derinleştirmektedir (Aydın ve ark., 2021). Çalışmada aynı etkin maddelerin referans ve jenerik KÜB'lerinin yarısında majör farklılıklar saptanmış, bu KÜB'lerde ortalama 2,3 majör farka rastlanmıştır. Rasematlar ile kiral dönüşüm ürünü olan saf izomerlerinin KÜB'leri karşılaştırıldığında bu farklar daha da derinleşmektedir (ortalama majör fark sayısı: 6,6). Ayrıca rasemat-saf izomer KÜB'leri arasındaki farklar, bu ilaçların kiral dönüşümleri sonucunda ortaya çıkan değişikliklerden çok, yukarıda sayılan dokümantasyon sorunlarından kaynaklanmaktadır. KÜB'lerde omeprazol endikasyonları arasında sıralanan "Zollinger-Ellison sendromu" esomeprazol endikasyonları arasında yer almamasına rağmen, literatürde her iki etkin maddenin de tedavide yeri olduğu bildirilmiştir (Ito ve ark., 2013). Benzer şekilde, deksketoprofen endikasyonları arasında yer alan "renal

kolik" ketoprofen KÜB'ünde bulunmamasına rağmen bu konuda yürütülmüş bir meta-analizde, tedavide etkili olan NSAİİ'ler arasında ketoprofenin de olduğu raporlanmıştır (Afshar ve ark., 2015). Deksibuprofen endikasyonları arasında ibuprofen KÜB'ünde yer almasına rağmen romatizmal hastalıklar dahil edilmemiş olmakla birlikte, 8 klinik çalışma ve 3 piyasaya çıkış sonrası gözlem çalışmasının incelendiği bir derlemede, deksibuprofenin bu hastalıklarda rasemat formu ile benzer şekilde etkili olduğu rapor edilmiştir (Phleps, 2001). Örneklerden anlaşılacağı üzere dokümantasyon sorunları hem rasemat ve saf izomer, hem de aynı etkin maddenin referans ve jenerik KÜB'leri arasında uyumsuzluklara yol açmaktadır. Dolayısıyla bu dokümanların mümkün olduğunca güncel tutulması ve aynı etkin madde müstahzarları arasındaki standardizasyonun sağlanması için girişimlere ihtiyaç olduğu ifade edilebilir.

7.2.Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın aşağıda sıralanan bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle 1950-2014 yılları arasında geri çekilen ilaçları belirlemek için kullanılan yayında yer alan bazı ilaçların/tıbbi ürünlerin kiralite detaylarına erişilemedi. Bu durum, incelenen ürün sayısının kısmen de olsa azaltılmasına neden oldu. Çalışmaya dahil edilemeyen bu ürünlerde kiraliteye ilişkin niteliklerin tespit edilememiş olması çalışmanın bir kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Ancak bu sayının oldukça düşük olduğu söylenebilir. Çalışmada incelenen geri çekilen ilaçların kiralite özellikleri üzerinden ayrım yapılması, bunların yalnızca stereokimyasal nitelikleri nedeniyle piyasadan çekildiği yönünde yanlış bir algı doğurabilir. Ancak bu çalışma ilaç güvenliliği ile ilişkili nedenlerle çekilen tüm ilaçları değerlendirmek amacıyla yürütülmüş olup, kiralitenin olası etkisi konusunda ileride yapılacak daha ayrıntılı çalışmalara ışık tutması hedeflenerek gerçekleştirildi. İncelenen ilaçların geri çekilmesine neden olan AİR'ler, ilaçları belirlemek için kullanılan kaynaklardan direkt olarak alındı, çalışmada ilk elden ortaya konulmuş tespitler olarak değerlendirilmemelidir. Ayrıca AİR'lerin zamansal olarak gelişim sürecinin tespitinin olanaksızlığı, 70 yıllık bir zaman diliminde ayrıntılı AİR karşılaştırmaları yapmayı güçleştirmektedir. Bunun dışında, piyasada mevcut olan tüm ilaçların kiralite özellikleri incelenemedi. Bu kısıtlılık, Türkiye'de kullanılan en çok tüketilen ilaçların kiralite özellikleri incelenerek mümkün olduğunca hafifletilmeye çalışıldı. Ancak her ne kadar bazı gruplarda benzerlikler dikkati çekse de Türkiye'de çok tüketilen ilaçların dünya geneli ile her koşulda paralellik göstermeyebileceği, bu çalışmanın sonuçları değerlendirilirken akılda tutulmalıdır. Son olarak, çalışmaya dahil edilecek KÜB'lerin seçiminde pozoloji bir kriter olarak kullanıldığından, pozoloji verileri kiral dönüşüme uğrayan ilaçların rasemat ve saf izomer formlarının arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi açısından uygunsuzluk gösterebilir.

7.3. Sonuçlar

Bu çalışmada ilaçların stereokimyasal özelliklerinin ilaç güvenliliği açısından göz önünde bulundurulması gereken faktörlerden biri olduğu ortaya konuldu. Yetmiş yıllık uzun bir zaman diliminde piyasadan çekilen ilaçların akiral ağırlıklı olması, piyasadaki kiral hakimiyeti göz önünde bulundurulduğunda dikkat çekicidir. Ayrıca geri çekilen ilaçların neredeyse yarısına yakınının kiral nitelikte olması, bu kimyasal yapıdaki ürünlerin -alt kırılımları da dahil olmak üzere- daha ayrıntılı şekilde güvenlilik-yapı ilişkisi çerçevesinde incelenmesinin gerekliliğini yansıtmaktadır. Özellikle piyasadan çekilen ilaçlar içinde rasematların payının piyasadaki ilaçlara kıyasla yüksekliği, ilaç güvenliliği açısından söz konusu stereokimyasal yapıdaki ilaçların teorik olarak daha riskli olabileceği yönündeki savları destekler niteliktedir. İlaçların kiralite durumlarına göre dağılımlarının, ajanların hedefledikleri sistemlere, piyasaya giriş tarihlerine ve geri çekilmelerine zemin hazırlayan nedenlerine göre farklılık gösterebilmesi de bu özelliklerin kiralite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmada incelenen kiral dönüşüm yaşayan ilaçların güvenlilik profilindeki iyileşmeye dair sınırlı veri olması ve bunların KÜB'lerine yansımasının söz konusu olmaması da dikkate değerdir. Daha detaylı analizlerle ilaçların stereokimyasal özellikleri ile AİR mekanizmaları arasındaki potansiyel ilişkilerin incelenmesi ve mevcut ise açığa çıkarılmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışma, yeni ilaç geliştirme süreçlerinin güvenlilik perspektifinden iyileştirilerek hastaya zarar verilmesinin önlenmesi yönündeki temel prensiplerin daha etkin bir şekilde yerine getirilmesi yönünde ışık tutacaktır.

8. KAYNAKLAR

Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PS, Holme Hansen E. Global patterns of adverse drug reactions over a decade: analyses of spontaneous reports to VigiBase™. Drug Saf. 2012 Dec 1;35(12):1171-82. doi: 10.1007/BF03262002.

Abram M, Jakubiec M, Kaminski K. Chirality as an important factor for the development of new antiepileptic drugs. Chem Med Chem. 2019(20);14:1744-1761. doi: 10.1002/cmdc.201900367

Afshar K, Jafari S, Marks AJ, Eftekhari A, MacNeily AE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 29;(6):CD006027. doi: 10.1002/14651858.CD006027.pub2.

Agranat I, Caner H. Intellectual property and chirality of drugs. Drug Discovery Today. 1999 Jul;4(7):313-321. DOI: 10.1016/s1359-6446(99)01363-x.

Agranat I, Caner H, Caldwell J. Putting chirality to work: the strategy of chiral switches. Nat Rev Drug Discov. 2002 Oct;1(10):753-768. doi: 10.1038/nrd915.

Agranat I, Wainschtein SR, Zusman EZ. The predicated demise of racemic new molecular entities is an exaggeration. Nat Rev Drug Discov. 2012 Nov;11;972-973. doi: 10.1038/nrd3657-c1.

Akıcı A. İlaç Güvenliliği ve Risk Yönetimi. In: Terzioğlu Bebitoğlu B, İlbars H, eds. Farmakoepidemiyoloji. 1. Basım. Ankara: Nobel Bilimsel Eserler; 2020, p: 58-78.

Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). Saudi Pharm J. 2014 Apr;22(2):83-94. doi: 10.1016/j.jsps.2013.02.003.

Alkadi H, Jbeily R. Role of Chirality in Drugs: An Overview. Infect Disord Drug Targets. 2018;18(2):88-95. doi: 10.2174/1871526517666170329123845

Andersson T, Röhss K, Bredberg E, Hassan-Alin M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Oct;15(10):1563-9. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.01087.x.

Ariëns EJ. Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology. Eur J Clin Pharmacol. 1984;26(6):663–668. https://doi.org/10.1007/BF00541922

Ariëns, 1987 Ariëns EJ. Implications of the neglect of stereochemistry in pharmacokinetics and clinical pharmacology. Drug Intelligence & Clinical Pharmacy. 1987;21(10):827-829. doi:10.1177/106002808702101013.

Ariëns EJ, Wuis EW, Veringa EJ. Stereoselectivity of bioactive xenobiotics. A pre-Pasteur attitude in medicinal chemistry, pharmacokinetics and clinical pharmacology. Biochem Pharmacol. 1988 Jan 1;37(1):9-18. doi: 10.1016/0006-2952(88)90749-6.

Arguello B, Salgado TM, Fernandez-Llimos F. Assessing the information in the Summaries of Product Characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation. Br J Clin Pharmacol. 2015 Mar;79(3):537-44. doi: 10.1111/bcp.12515.

Aydın V, Bahar A, Bayram D, Vızdıklar C, Akıcı A. Bulantı ve Kusma Tedavisinde Kullanılan İlaçların Kısa Ürün Bilgileri ve Kullanma Talimatlarında Gebelik ve Laktasyon Dönemine İlişkin İfadelerin İncelenmesi. J Acad Res Med 2021;11(1):107-116. DOI: 10.4274/jarem.galenos.2021.35744

Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1998 Sep;46(3):245-9. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00775.x.

Blaschke G, Kraft HP, Fickentscher K, Köhler F. Chromatographic separation of racemic thalidomide and teratogenic activity of its enantiomers. Arzneim.-Forsch. 1979;29(10):1640–1642.

Blaser HU. Chirality and its implications for the pharmaceutical industry. Rend. Fis. Acc. Lincei. 2013; 24: 213–216 doi: 10.1007/s12210-012-0220-2.

Brooks WH, Guida WC, Daniel KG. The significance of chirality in drug design and development. Curr Top Med Chem. 2011;11(7):760-770. doi: 10.2174/156802611795165098.

Budău M, Hancu G, Muntean DL, Papp LA, Cârje AG, Garaj V. Enantioseparation of citalopram enantiomers by capillary electrophoresis: Method development through experimental design and computational modeling. Chirality. 2020;32(8):1119– 1128. https://doi.org/10.1002/chir.23255

Burke D, Henderson DJ. Chirality: a blueprint for the future. Br J Anaesth. 2002 Apr;88(4):563-76. doi: 10.1093/bja/88.4.563

Calcaterra A, D'Acquarica I. The market of chiral drugs: Chiral switches versus de novo enantiomerically pure compounds. J Pharm Biomed Anal. 2018 Jan 5;147:323-340. doi: 10.1016/j.jpba.2017.07.008.

Caldwell J, Wainer IW. Stereochemistry: definitions and a note on nomenclature. Hum Psychopharmacol. 2001 Dec;16(S2):S105-S107. doi: 10.1002/hup.334.

Chhabra N, Aseri ML, Padmanabhan D. A review of drug isomerism and its significance. Int J Appl Basic Med Res. 2013;3(1):16-18. doi:10.4103/2229-516X.112233

Chmielewska A, Konieczna L, Bączek T. A Novel Two-Step Liquid-Liquid Extraction Procedure Combined with Stationary Phase Immobilized Human Serum Albumin for the Chiral Separation of Cetirizine Enantiomers along with M and P Parabens. Molecules. 2016 Dec 7;21(12):1654. doi: 10.3390/molecules21121654.

Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, Churchill R, Barbui C. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD006532. doi: 10.1002/14651858.CD006532.pub2.

Cintas P. On the Origin of Tetrahedral Carbon: A Case for Philosophy of Chemistry?. Foundations of Chemistry. 2002;4(2):149–161. https://doi.org/10.1023/A:1016063004499

Craveiro NS, Lopes BS, Tomás L, Almeida SF. Drug Withdrawal Due to Safety: A Review of the Data Supporting Withdrawal Decision. Curr Drug Saf. 2020;15(1):4-12. doi: 10.2174/1574886314666191004092520.

Eichelbaum M. Side effects and toxic reactions of chiral drugs: a clinical perspective. Arch Toxicol Suppl. 1995;17:514-21. doi: 10.1007/978-3-642-79451-3_44.

Eidelman C, Lowry JA. D-penicillamine. In: Brent J, Burkhart K, Dargan P, Hatten B, Palmer R eds. Critical Care Toxicology. Springer, Cham; 2016:1-7. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20790-2_182-1

Erb S. Single-enantiomer drugs poised for further market growth. Pharm. Technol. 2006;30:14.

Eriksson T, Björkman S, Höglund P. Clinical pharmacology of thalidomide. Eur J Clin Pharmacol. 2001 Aug;57(5):365-76. doi: 10.1007/s002280100320.

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol 2019;70:1222–61. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014

Ezcurdia M, Cortejoso FJ, Lanzón R, Ugalde FJ, Herruzo A, Artigas R, Fernández MF, Torres F, Mauleón D. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Dexketoprofen and Ketoprofen in the Treatment of Primary Dysmenorrhea. J Clin Pharmacol. 1998 Dec;38(S1):65S-73S. doi: 10.1002/jcph.1998.38.s1.65.

Faber K, Griengl H. Chirality in Organic Synthesis — The Use of Biocatalysts. In: Janoschek R., eds. Chirality. Berlin: Springer; 1991, p:103-140. https://doi.org/10.1007/978-3-642-76569-8_6

FDA US, 1992. FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs. Chirality. 1992;4(5):338-40. doi: 10.1002/chir.530040513.

Fung M, Thornton A, Mybeck K, Wu JH, Hornbuckle K, Muniz E. Evaluation of the Characteristics of Safety Withdrawal of Prescription Drugs from Worldwide Pharmaceutical Markets-1960 to 1999. Drug Inf J. 2001;35(1):293-317. https://doi.org/10.1177%2F009286150103500134

Gal J. New single-isomer compounds on the horizon. CNS Spectr. 2002 Apr;7(4 Suppl 1):45-54. doi: 10.1017/s1092852900028601.

Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017 May 25;5(5):CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub3.

Gross AS, Somogyi A, Eichelbaum M. Stereoselective Drug Metabolism and Drug Interactions. In: Eichelbaum M, Somogyi A eds, Stereochemical Aspects of Drug Action and Disposition. Handbook of Experimental Pharmacology, vol 153. Berlin: Springer; 2003, p:313-339. https://doi.org/10.1007/978-3-642-55842-9_13

Hanke N, Türk D, Selzer D, Wiebe S, Fernandez É, Stopfer P, Nock V, Lehr T. A Mechanistic, Enantioselective, Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Verapamil and Norverapamil, Built and Evaluated for Drug-Drug Interaction Studies. Pharmaceutics. 2020 Jun 16;12(6):556. doi: 10.3390/pharmaceutics12060556.

Hayes BD, Klein-Schwartz W, Clark RF, Muller AA, Miloradovich JE. Comparison of toxicity of acute overdoses with citalopram and escitalopram. J Emerg Med. 2010 Jul;39(1):44-8. doi: 10.1016/j.jemermed.2008.06.030.

Higuchi A, Tamai M, Ko YA, Tagawa YI, Wu YH, Freeman BD, Bing JT, Chang Y, Ling QD. Polymeric Membranes for Chiral Separation of Pharmaceuticals and Chemicals. Polymer Reviews. 2010;50(2):113-143. https://doi.org/10.1080/15583721003698853

Hutt AJ. The development of single-isomer molecules: why and how. CNS Spectr. 2002 Apr;7(4 Suppl 1):14-22. doi: 10.1017/s1092852900028558.

Hutt AJ, Tan SC. Drug chirality and its clinical significance. Drugs. 1996;52 Suppl 5:1-12. doi: 10.2165/00003495-199600525-00003.

Ito T, Igarashi H, Uehara H, Jensen RT. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. Expert Opin Pharmacother. 2013 Feb;14(3):307-21. doi: 10.1517/14656566.2013.767332.

Jayakumar R, Vadivel R, Ananthi N. Role of Chirality in Drugs. Organic & Medicinal Chem IJ. 2018;5(3):555661. doi: 10.19080/OMCIJ.2018.05.555661.

Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. Am J Health Syst Pharm. 2003 Sep 1;60(17):1750-9. doi: 10.1093/ajhp/60.17.1750.

Karaca RÖ. Pantoprazol Metabolizmasında Sitokrom P450 Enzimleri 2C19, 3A4, 3A5 ve İlaç Transporteri MDR1'in Genetik Polimorfizmlerinin Etkileri ve Tedavi Yanıtındaki Önemi. H.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD, Uzmanlık Tezi, 2013, Ankara (Danışman: Prof. Dr. MÖ. Babaoğlu).

Katzung BG. Introduction: The Nature of Drugs & Drug Development & Regulation. In: Katzung BG, eds. Basic & Clinical Pharmacology. 14th ed. McGraw-Hill Education: US; 2018.p: 1-19

Ke J, Yang K, Bai X, Lou H, Ji Y, Chen J. A novel chiral polyester composite membrane: Preparation, enantioseparation of chiral drugs and molecular modeling evaluation. Sep. Purif. Technol. 2021;255:117717

Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. Toxicol Sci. 2011 Jul;122(1):1-6. doi: 10.1093/toxsci/kfr088.

Lennard MS. Clinical pharmacology through the looking glass: reflections on the racemate vs enantiomer debate. Br J Clin Pharmacol. 1991;31(6):623-625. doi:10.1111/j.1365-2125.1991.tb05583.x

Lim SA. Ethambutol-associated optic neuropathy. Ann Acad Med Singap. 2006 Apr;35(4):274-8.

Liu JT, Liu RH. Enantiomeric composition of abused amine drugs: chromatographic methods of analysis and data interpretation. J Biochem Biophys Methods. 2002 Dec 31;54(1-3):115-146. doi: 10.1016/s0165-022x(02)00136-7.

Management Sciences for Health and World Health Organization. 2007. Drug and Therapeutics Committee Training Course. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the Rational Pharmaceutical Management Plus Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health.

McConathy J, Owens MJ. Stereochemistry in Drug Action. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2003;5(2):70-73. doi:10.4088/pcc.v05n0202.

Mozga T, Prokop Z, Chaloupkova R, Damborsky J. Chiral Aliphatic Hydroxy Compounds in Nature: a Review of Biological Functions and Practical Applications**.** Collect Czech Chem Commun. 2009;74:1195-1278. https://doi.org/10.1135/cccc2009038

Murakami H. From Racemates to Single Enantiomers – Chiral Synthetic Drugs over the last 20 Years. In: Sakai K, Hirayama N, Tamura R, eds Novel Optical Resolution Technologies. Topics In Current Chemistry, vol 269. Berlin: Springer; 2006; p:273-299. https://doi.org/10.1007/128_2006_072

Mwamwitwa KW, Kaibere RM, Fimbo AM, Sabitii W, Ntinginya NE, Mmbaga BT, Shewiyo DH, Shearer MC, Smith AD, Kaale EA. A Retrospective Cross-sectional Study to Determine Chirality Status of Registered Medicines in Tanzania. Sci Rep. 2020;10(17834). https://doi.org/10.1038/s41598-020-74932-x

Nagendrappa G. Pasteur — The Harbinger of Stereochemistry. Reson. 2007;12(1):38-48. https://doi.org/10.1007/s12045-007-0005-6.

Nerkar AG, Lade KS, Gadhave NA, Sawant SD. Chiral switches: A review. J Pharm Res. 2011:4(4):1300-1303.

Nerurkar SG, Dighe SV, Williams RL. Bioequivalence of racemic drugs. J Clin Pharmacol. 1992 Oct;32(10):935-43. doi: 10.1002/j.1552-4604.1992.tb04642.x.

Nguyen LA, He H, Pham-Huy C. Chiral drugs: an overview. Int J Biomed Sci. 2006 Jun;2(2):85-100.

Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. BMC Med. 2016 Feb 4;14:10. doi: 10.1186/s12916-016-0553-2.

Ouellette R, Rawn JD. Principles of Organic Chemistry. 1st ed. USA: Elseiver; 2015. Chapter 6, Stereochemistry; p:163,188

Phleps W. Overview on clinical data of dexibuprofen. Clin Rheumatol. 2001 Nov;20 Suppl 1:S15-21. doi: 10.1007/BF03342663.

Pifferi G, Perucca E. The cost benefit ratio of enantiomeric drugs. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1995 Jan-Mar;20(1):15-25. doi: 10.1007/BF03192284

Reddy IK, Kommuru TR, Zaghloul AA, Khan MA. Chirality and its implications in transdermal drug development. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2000;17(4):285-325.

Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, Marino V, Hamelin B, Levine JG. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2001 Mar;96(3):656-65. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.3600_b.x.

Roos G, Roos C. Isomers and Stereochemistry. Organic Chemistry Concepts. 2015:43-54. doi:10.1016/b978-0-12-801699-2.00003-1

Sahin A, Akici A, Aydin V, Melik B, Aksoy M, Alkan A. Variation of antibiotic consumption and its correlated factors in Turkey. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73:867-873. https://doi.org/10.1007/s00228-017-2229-z

Sánchez C, Bøgesø KP, Ebert B, Reines EH, Braestrup C. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. Psychopharmacology (Berl). 2004 Jul;174(2):163-76. doi: 10.1007/s00213-004-1865-z.

Sanganyado E, Lu Z, Fu Q, Schlenk D, Gan J. Chiral pharmaceuticals: A review on their environmental occurrence and fate processes. Water Res. 2017 Nov 1;124:527-542. doi: 10.1016/j.watres.2017.08.003.

Sharma S, Sharma AK, Gupta AK, Dahiya N, Brashier DBS. Chiral Switch- an Emerging Strategy in Therapeutics. J Drug Deliv Ther. 2014;4(2):135–9.

Shilpa T, Varalakshmi DK. Significance of Stereochemistry and Eudesmic Ratio In Chiral Drug Development. WJPR. 2018;7(3):224-233. DOI: 10.20959/wjpr20183-10818

Singh K, Shakya P, Kumar A, Alok S, Kamal M and Singh SP Stereochemistry and its role in drug design. Int J Pharm Sci & Res 2014; 5(11): 4644-59. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(11).4644-59.

Siramshetty VB, Nickel J, Omieczynski C, Gohlke BO, Drwal MN, Preissner R. WITHDRAWN--a resource for withdrawn and discontinued drugs. Nucleic Acids Res. 2016 Jan 4;44(D1):D1080-6. doi: 10.1093/nar/gkv1192.

Smith DF. The stereoselectivity of drug action. Pharmacol Toxicol 1989;65(5): 321–31. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1989.tb01182.x

Smith SW. Chiral toxicology: it's the same thing...only different. Toxicol Sci. 2009 Jul;110(1):4-30. doi: 10.1093/toxsci/kfp097.

Solomons TWG, Fryhle CB. Organic Chemistry. 10th ed. USA: Wiley; 2011. Chapter 5, Stereochemistry; p:186-229

Somogyi A, Bochner F, Foster D. Inside the isomers: the tale of chiral switches. Aust Prescr 2004;27:109-13.https://doi.org/10.18773/austprescr.2004.039

Tillement JP, Testa B, Brée F. Compared pharmacological characteristics in humans of racemic cetirizine and levocetirizine, two histamine H1-receptor antagonists. Biochem Pharmacol. 2003 Oct 1;66(7):1123-6. doi: 10.1016/s0006-2952(03)00558-6.

Tokunaga E, Yamamoto T, Ito E, Shibata N. Understanding the Thalidomide Chirality in Biological Processes by the Self-disproportionation of Enantiomers. Sci Rep. 2018; 8:17131. https://doi.org/10.1038/s41598-018-35457-6

Tonini M, Vigneri S, Savarino V, Scarpignato C. Clinical pharmacology and safety profile of esomeprazole, the first enantiomerically pure proton pump inhibitor. Dig Liver Dis. 2001 Oct;33(7):600-6. doi: 10.1016/s1590-8658(01)80115-8.

Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz MK, Shupack JL. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. J Am Acad Dermatol. 1996;35(6):969-979. https://doi.org/10.1016/S0190-9622(96)90122-X

Tucker GT. Chiral switches. Lancet. 2000 Mar 25;355(9209):1085-7. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02047-X.

Tzanetos DB, Fahrenholz JM, Scott T, Buchholz K. Comparison of the sedating effects of levocetirizine and cetirizine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011 Dec;107(6):517-22. doi: 10.1016/j.anai.2011.08.012.

Valentova J, Hutt AJ. Chiral switch: pure enantiomers of drugs instead of racemic mixtures. Ceska Slov Farm. 2004 Nov;53(6):285-293.

Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. Birth Defects Res C Embryo Today. 2015 Jun;105(2):140-156. doi: 10.1002/bdrc.21096.

Walgren JL, Mitchell MD, Thompson DC. Role of metabolism in drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity. Crit Rev Toxicol. 2005 Apr-May;35(4):325-61. doi: 10.1080/10408440590935620.

Wettermark B, Hammar N, Fored CM, Leimanis A, Otterblad Olausson P, Bergman U, Persson I, Sundström A, Westerholm B, Rosén M. The new Swedish Prescribed Drug Register--opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007 Jul;16(7):726-35. doi: 10.1002/pds.1294.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC classification index with DDDs, 2021. Oslo, Norway 2020.

Yacobi A, Levy G. Protein binding of warfarin enantiomers in serum of humans and rats. J Pharmacokinet Biopharm. 1977 Apr;5(2):123-31. doi: 10.1007/BF01066216.

Yilmaz Z, Ceschi A, Rauber-Lüthy C, Sauer O, Stedtler U, Prasa D, Seidel C, Hackl E, Hoffmann-Walbeck P, Gerber-Zupan G, Bauer K, Kupferschmidt H, Kullak-Ublick GA, Wilks M. Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram. Clin Toxicol (Phila). 2010 Mar;48(3):207-12. doi: 10.3109/15563650903585937.

Yoon JS, Jeong DC, Oh JW, Lee KY, Lee HS, Koh YY, Kim JT, Kang JH, Lee JS. The effects and safety of dexibuprofen compared with ibuprofen in febrile children caused by upper respiratory tract infection. Br J Clin Pharmacol. 2008 Dec;66(6):854-60. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03271.x.

Zamani O, Böttcher E, Rieger JD, Mitterhuber J, Hawel R, Stallinger S, Eller N. Comparison of safety, efficacy and tolerability of dexibuprofen and ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. Wien Klin Wochenschr. 2014 Jun;126(11-12):368-75. doi: 10.1007/s00508-014-0544-2.

9. EKLER

Ek 1. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onay Belgesi.

Ek 2. Tez Çalışması ile İlgili Kabul Edilmiş Kongre Posteri



Submission Title: Evaluation of Chirality for Withdrawn Drugs

SUBMISSION PREVIEW: EVALUATION OF CHIRALITY FOR WITHDRAWN DRUGS

Edit Evaluation of Chirality for Withdrawn Drugs

Submission ID: **1014642**

Category: **Oral Presentation Preferred**

Background

It has been suggested that chiral properties might affect drugs in terms of safety. Due to potential safety issues, guidelines published regulatory agencies around the world tend to promote the development of new pure enantiomeric drugs instead of racemates.

Objectives

To evaluate the details of chiral properties of drugs which were withdrawn due to safety issues.

Methods

We analyzed the drugs withdrawn from the market between 1950-2020 due to safety issues. These drugs were classified according to the first level of Anatomic Therapeutic Chemical (ATC-1) classification, and the main causes leading to withdrawal. "Chiral/achiral" distribution of these drugs and "racemate/non-racemic mixture/pure enantiomer" distribution of chiral ones was determined.

Results

In a total of 395 withdrawn medicinal products, the most common drug groups were "N-nervous system" (20.5%), "A-alimentary tract and metabolism" (11.6%), and "C-Cardiovascular system" (9.1%). We found that 188 drugs (47.6%) were chiral. Chiral/achiral distribution of "M-musculoskeletal system" and "N" groups were similar to overall results (46.7% and 48.1% chiral, respectively). Chiral drug predominance was observed in "G-genitourinary system and sex hormones" (66.7%), "C" (61.1%), and "A" (56.5%) groups of drugs. The half (50.0%) of chiral drugs were racemates and 42.0% were pure enantiomers. Among chiral withdrawn drugs, preponderance of the racemates in "M" and "N" groups were remarkable (76.9% and 66.7%, respectively), as opposed to pure enantiomer predominance in "J-anti-infectives for systemic use" (75.0%), "G" (71.4%) and "A" (50.0%) groups. When medications are classified based on the reasons for withdrawal, chiral drugs were more prominent in "abuse" (68.6%), "cardiovascular adverse drug reactions (ADR)" (61.7%), "respiratory ADRs" (60.0%) and "psychiatric ADRs"

groups (52.9%), as opposed to their underrepresentation in "hepatotoxicity" (34.2%), "carcinogenicity" (36.4%) and "hematological ADRs" (38.8%). Racemates were more common in "dermatological ADRs" (81.8%), "genitourinary ADRs" (61.5%) and "hepatotoxicity" (59.3%), whereas pure enantiomers were more prevalent in "hematologic ADRs" (57.9%), "carcinogenicity" (56.3%), and "neurologic ADRs" (52.2%).

Conclusions

It appears that withdrawn drugs might show different chiral characteristics according to their usage areas and reasons for withdrawal. These findings about stereochemical differences could make chirality a feature that should be taken into consideration more during drug safety studies.

10. ÖZGEÇMİŞ

EK: Diğer Bilimsel faaliyetler (yayın, kongre bildirisi vs.)

Ayfer Bahar'ın Bilimsel Faaliyetleri

- ***Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler***

1. Aydın V, **Bahar A**, Bayram D, Vızdıklar C, Akıcı A. Bulantı ve Kusma Tedavisinde Kullanılan İlaçların Kısa Ürün Bilgileri ve Kullanma Talimatlarında Gebelik ve Laktasyon Dönemine İlişkin İfadelerin İncelenmesi. J Acad Res Med 2021;11(1):107-116. https://doi.org/10.4274/jarem.galenos.2021.35744

- ***Uluslararası bilimsel toplantılarda kabul edilmiş bildiri (poster)***

1. **Bahar A**, Vizdiklar C, Aydin A, Akici A. Evaluation of Chirality for Withdrawn Drugs. ISPE's 37th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, 2021.

- ***Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler***

1. Sel OC, **Bahar A**, Aydın V, Akman M, Karakurt S, İşli F, Akıcı A. Birinci Basamakta Çalışan Hekimlerin Raporlu İlaç Uygulaması Konusundaki Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi. 18. Ulusal Aile Hekimliği Kongresi, Ankara, 2019.

2. Bayram D, **Bahar A**, Vızdıklar C, Aydın V, Akıcı A. Bulantı ve Kusma Tedavisinde Kullanılan İlaçların Kısa Ürün Bilgileri ve Kullanma Talimatlarında Gebelik ve Laktasyon Dönemine İlişkin İfadelerin İncelenmesi. 16. Aile Hekimliği Araştırma Günleri, 2020.