

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**PİPERASİLİN-TAZOBAKTAM PREPARATLARININ
HASTALARDA GÖRÜLEN YAN ETKİLER YÖNÜNDEN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Güliz GÜRSOY

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2014

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**PİPERASİLİN-TAZOBAKTAM PREPARATLARININ
HASTALARDA GÖRÜLEN YAN ETKİLER YÖNÜNDEN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Güliz GÜRSOY

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sibel AŞÇIOĞLU**

**ANKARA
2014**

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları eğitimim süresince ve tezimin planlanmasından başlayıp tamamlanmasına kadar geçen her aşamada bana desteğini ve katkılarını esirgemeyen veren tez danışmanım sayın Doç. Dr. Sibel Aşçıoğlu'na,

Tüm çabasını iyi birer iç hastalıkları uzmanı olarak yetiştirmemiz için harcayan, gerek etik, gerek akademik anlamda her zaman yol gösterici olan ve bilimselliğiyle önümüzde yeni ufuklar açan Hematoloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'a,

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıları için, başta Prof. Dr. Gülay Sain Güven olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Genel Dahiliye Ünitesi öğretim üyelerine,

Tez yazım sürecinde katkı ve yardımları nedeniyle sevgili arkadaşlarım, Dr.Seda Tutluer, Dr.Burcu Kızılarıslanoğlu, Dr.Başak Bolayır'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca sevgileri, ilgileriyle her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük katkı sahibi olan ve haklarını ödeyemeyeceğim aileme teşekkürü borç bilirim.

Dr. Güliz GÜRSOY

ÖZET

Gürsoy Güliz, Piperasilin-tazobaktam preparatlarının hastalarda görülen yan etkiler yönünden karşılaştırılması-Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2014.

Amaç: Sağlık giderlerinin çok arttığı ve bunun kontrol edilmesinin çok önem kazandığı günümüz koşullarında, tedavi giderlerini azaltmak amacıyla jenerik ilaç kullanımı gittikçe artmaktadır. Hastanemizde de son yıllarda ekonomik nedenlerden dolayı jenerik antibiyotikler kullanılmaya başlanmıştır. Jenerik antibiyotiklerin kullanıma girmesinden sonra, klinikte, piperasilin-tazobaktam jenerik preparatları ile artmış sıklıkta nötropeni, lökopeni, trombositopeni ve allerjik reaksiyonlar ortaya çıktığı gözlenmeye başlanmıştır. Bu çalışmada jenerik ve orijinal piperasilin-tazobaktam preparatlarının yan etki profili açısından karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: 1 Temmuz 2011 ve 31 Aralık 2013 tarihleri arasında piperasilin-tazobaktam preparatları kullanan tüm hastaların hastane veritabanındaki kayıtları incelendi. Piperasilin-tazobaktam preparatı kullanımından sonraki 1 hafta içinde lökopeni, trombositopeni ve nötropeni geliştiren hastaların sayısı saptandı, tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle karşılaştırmalar yapıldı.

Bulgular: Lökopeni açısından orijinal ve jenerik preparat karşılaştırıldığında antibiyotik başlandıktan sonra 2., 3. ve 7. günlerde iki antibiyotik arasında orijinal preparat lehine anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$, $p<0,001$ ve $p=0,025$). Nötropeni açısından yapılan karşılaştırmada, iki antibiyotik arasında, jenerik preparat lehine anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,022$, $p=0,025$ ve $p=0,007$). Trombositopeni açısından yapılan karşılaştırmada ise, iki antibiyotik arasında, orijinal preparat lehine yine anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$, $p=0,002$, $p<0,001$). Çok değişkenli analizde jenerik ilaç kullanmak, ilk 7 günde trombositopeni gelişme riskini 1.89 kat arttırdığı gösterilmiştir ($p<0,001$). Yine çok değişkenli analizde jenerik ilaç kullanmanın, ilk 7 günde lökopeni gelişme riskini 1.47 kat arttırdığı gösterilmiştir ($p=0.004$).

Sonuç: Jenerik ilaçların ekonomik nedenlerden dolayı daha fazla reçete edildiği günümüzde, jenerik ilaçların etkinlik, güvenilirlik ve yan etki profillerini inceleyen geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Jenerik ilaçlar, Advers olay, Yan etki, Lökopeni, Trombositopeni, Nötropeni

ABSTRACT

Gürsoy Güliz, comperation of piperacillin-tazobactam preparations according to side effects seen in patients- Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Speciality Thesis, Ankara 2014

Purpose: Health expenditure has been increased and control of it has gained importance today, as a result generic drug usage has been increased. Generic antibiotics usage has been started in our hospital in the last years beause of economic causes. In clinical practice, increased incidence of neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia and allergic reactions have been seen with piperacillin-tazobactam generic preparations after usage of generic antibiotics. In this study, it is planned to compare side effect profiles of generic and original piperacillin-tazobactam preparations.

Study Design: Recordings of all patients who were given piperacillin-tazobactam preparations between dates 1 July 2011 and 31 December 2013 were investigated by the usage of computer system of hospital. Number of patients who developed leukopenia, thrombocytopenia and neutropenia after one week from usage of piperacillin-tazobactam preapations was calculated, comparisons were made by the help of one variable and multivariable analyses.

Findings: When compared according to leukopenia, in the second, third and seventh days it is found statistically significant that leukopenia is seen less frequently with original preparations ($p= 0.002$, $p<0.001$ and $p= 0.025$). Neutropenia is seen less frequently with generic preparations when compared with original preparations ($p= 0.022$, $p= 0.025$ and $p= 0.007$). when compared according to thrombocytopenia, it is seen less frequently with original preparations ($p<0.001$, $p= 0.002$, $p<0.001$). In multivariable analysis, it has been shown that risk of thrombocytopenia in the first 7 days was increased by 1.89 folds with generic preparations ($p<0.001$) and leukopenia risk in the first 7 days was increased by 1.47 folds with generic preparations ($p=0.004$).

Results: Generic preparations are being used more frequently because of economic causes nowadays. Broad spectrum studies are needed to investigate efficacy, safety and side effect profiles of generic drugs.

Keywords: Generic drugs, Side effect, Leukopenia, Thrombocytopenia, Neutropenia

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
TABLolar	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Piperasilin-Tazobaktam Genel Bilgiler	3
2.2. Piperasilin-Tazobaktam Etki Spektrumu	4
2.3. Piperasilin-Tazobaktam Farmakokinetik Özellikler;	5
2.4. Piperasilin-Tazobaktam Preperatlarının Yan Etkileri	6
2.5. Antibiyotik Yan Etkileri, Farmakogenetik ve Farmakogenomik Kavramları	7
2.5.1. Hasta İlişkili Faktörler	8
2.5.2. Sosyal Faktörler	10
2.5.3. İlaç İlişkili Faktörler	11
2.5.4. Hastalık İlişkili Faktörler (Eşlik eden hastalıklar)	12
2.6.1 İlaç İlişkili Nötropeni ve Agranülositoz	12
2.6.2. İlaç İlişkili Trombositopeni	14
2.6.3. İlaç İlişkili Karaciğer Hasarı	16
2.6.4. İlaç İlişkili Allerji Klinik Özellikler ve Sınıflama	20
2.6.5. İlaç İlişkili Böbrek Hasarı	22
2.7. Farmakovijilans	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1 Katılımcı Seçimi ve Verilerin Toplanması	25
3.2 Çalışma Dışı bırakılma Kriterleri:	26
3.3. İstatistiksel Yöntem	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	44
KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

AUC	Eğri Altında Kalan Alan
INR	Uluslararası Düzeltme Oranı
MIC	Minimal inhibisyon Konsantrasyonu
FDA	Food and Drug Administration
KMD	Kemik Mineral Dansitometrisi
C_{max}	Maksimal İlaç Konsantrasyonu
t_{max}	Maksimum Plazma Konsantrasyonuna Ulaşma Zamanı
ALP	Alkale Fosfataz
GGT	Gamaglutamil Transferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
ALT	Alanin aminotransferaz
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
KÜB	Kısa Ürün Bilgisi
ANS	Absolü Nötrofil Sayısı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KML	Kronik Myelositer Lösemi
KLL	Kronik Lenfositer Lösemi
DM	Diabetes Mellitus
HT	Hipertansiyon
ITP	İmmün/ İdyopatik Trombositopenik Purpura
HIT	Heparin induced trombositopeni
DIC	Dissemine İntravasküler Koagülasyon

TABLOLAR

Tablo 2.1.	Piperasilin-Tazobaktam Preparatlarının Prospektüsünde Yer Alan Yan Etkiler ve Sıklıkları	6
Tablo 2.2.	Nötropeni ve agranülositoz ile kesin ilişkisi gösterilmiş olan ilaçlar	13
Tablo 2.3.	Sıklıkla trombositopeniye neden olan ilaçlar ve trombositopeni yapma mekanizmaları;	16
Tablo 2.4.	Akut Karaciğer Hasarına Neden Olan İlaçlar	19
Tablo 2.5.	Nefrotoksisite Oranları	23
Tablo 4.1.	Hastaların yaş, ortalama yaş aralıkları ve cinsiyetlerine göre dağılımı	27
Tablo 4.2.	Hastaların sahip olduğu komorbiditeler ve toplam komorbidite sayılarına göre dağılımları	28
Tablo 4.3.	Hastaların piperasilin-tazobaktam kullandıkları epizod sırasında herhangi bir zamanda gelişen advers olaylar açısından dağılımları, (piperasilin-tazobaktam kullanımından bağımsız)	29
Tablo 4.4.	Hastaların antibiyotik başlanmadan önceki bazal laboratuvar değerleri açısından dağılımları	30
Tablo 4.5.	Hastaların hastanede yatış süresi ve antibiyotik tedavisi alma sürelerine göre dağılımı	32
Tablo 4.6.	Hastaların yattıkları servislere göre dağılımı	33
Tablo 4.7.	Hastalara en sık uygulanan girişimsel işlemlere göre hastaların dağılımı	34
Tablo 4.8.	Piperasilin-Tazobaktam kullanılan epizodlarda kullanılan diğer antibiyotiklere göre hastaların dağılımı	35
Tablo 4.9.	Piperasilin-Tazobaktam kullanılan epizodlarda en sık kullanılan diğer İlaçlara Göre Hastaların Dağılımı	36
Tablo 4.10.	Piperasilin-Tazobaktam preparatı başlandıktan sonra günlere göre yan etki gelişim sıklıklarının karşılaştırılması	37
Tablo 4.11.	Piperasilin-tazobaktam ilişkili ilk 7 günde trombositopeni gelişme riskini etkileyen bazı değişkenlerin çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi	38

Tablo 4.12. Piperasilin-tazobaktam ilişkili ilk 7 günde lökopeni gelişme riskini etkileyen bazı değişkenlerin çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya nüfusunun artması ve yaşlanması, modern tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, ülkeleri, sağlık harcamalarının artması sorunuyla karşı karşıya bırakmaktadır. Eşdeğer ilaçların kullanımı ile kısmen bu soruna çözüm aranmaktadır. Antimikrobiyal ilaçlar, her üç reçeteden birinde yer almaktadır. Tüm dünyada, antimikrobiyal ilaçlar için yaklaşık 70 milyar dolar harcanmaktadır. Bu nedenle; ekonominin önem kazandığı, sağlık giderlerinin kısıtlandığı günümüzde, tedavi giderlerini azaltmak amacıyla fazla miktarda jenerik ilaç reçete edilmektedir. Jenerik ilaçlar, araştırmalara preklinik ve klinik çalışmalara ekstra para harcanmamasından dolayı orjinal preparatlardan daha ucuzdur. Jenerik ilaçlar, Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1999 yılında reçetelerin % 47'sinde, 2006 yılında % 67'sinde, 2008 yılında % 69'unda yer almıştır. 2008 yılında Amerikan sağlık sistemi jenerik ilaç kullanımı ile 121 milyar dolar kâr sağlamıştır. Bu bağlamda jenerik ilaçlara yönelik biyoeşdeğerlik çalışmaları artış göstermiştir (1,2,3). Ülkemizde de sağlık harcamalarının en büyük kalemini ilaç maliyetleri oluşturmaktadır. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası'nın 2006 yılı raporuna göre jenerik ilaç kullanımı ile yurt çapında ilaç maliyetlerinde toplam 441 milyon Euro tasarruf sağlandığı gösterilmiştir.

İçerisinde aynı aktif maddeden eşit miktarda, aynı dozajda ilaç bulunan ilaçlar, farmakolojik eşdeğer sayılmaktadır. Aynı etkinlik ve aynı güvenilirlikteki ilaçlar ise, terapotik eşdeğer sayılmaktadır. Bir jenerik ilacın orijinal ilaçla biyoeşdeğer olup olmadığının ön koşulu jenerik ilacın aynı etkin maddeyi, aynı miktarda ve aynı farmasötik formda içermesinin yanı sıra aynı yoldan uygulanır olmasıdır. Kana geçiş hızları ve kana geçen miktarları belli sınırlar içinde aynı olan ilaçlar biyoeşdeğer kabul edilir. Orijinal ilaç jenerik ilaç bu kapsamda karşılaştırılarak biyoeşdeğer olup olmadıkları saptanır (4,5).

Biyoeşdeğer antibiyotiklerin güvenilirliği ve etkinliğini ölçen çalışmalar sınırlı sayıda ve sınırlı ilaç üzerinde yapılmıştır. Jenerik ve orijinal ilaçların içinde bulunan aktif madde eşit miktarda olsa da ilaçta bulunan moleküllerin tamamen aynı olmaması, olası yapısal değişiklikler, molekülün uzaysal yapısındaki değişiklikler, hammaddenin saf olmaması gibi nedenlerden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (6).

Buna örnek olarak yapılan bir çalışmada, oksasilinin orjinal ve 9 adet jenerik preparatı hayvan modelinde karşılaştırılmıştır. 4 adet jeneriğin orjinal preparatla terapötik eşdeğer olmadığı, etkinliklerinin farklı olduğu saptanmıştır.

Ülkemizde bu konuya ilişkin yapılmış olan çok az sayıda çalışma mevcuttur. Piperasilin-tazobaktam hastanede yatan hastalarda sık kullanılan antibiyotikler arasındadır.

Piperasilin-tazobaktam orijinal preparatı ZOSYN®, Amerika birleşik devletlerinde 1993 yılında piyasaya sürülmüş, aynı ilaç Türkiye'de TAZOCİN® ismi ile 1998 yılında ruhsat alarak piyasaya sürülmüştür. Ülkemizde, 2012 yılında TAZOJECT®, 2011 tarihinde TAZOPER®, PANİZARO® isimleri ile jenerikleri kullanıma girmiştir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde ekonomik nedenler nedeniyle piperasilin-tazobaktam'ın değişik formları kullanılmıştır. Temmuz 2012 ayına kadar TAZOCİN® isimli orjinal preparat kullanılmışken temmuz 2012 sonrasında TAZOJECT ® isimli jenerik preparat kullanılmaya başlanmış, 14 ekim 2012 tahinden sonra 15 gün kadar ise TAZOPER® isimli jenerik preparat kullanılmıştır. Bu dönemde ilaçları kullanan İnfeksiyon Hastalıkları bölümünce son yıllarda, piperasilin-tazobaktam kullanan hastalarda lökopeni, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve akut allerjik reaksiyonlarının arttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın amacı piperasilin-tazobaktamın jenerik formülasyonları kullanıldığı zaman yan etki sıklığının artıp artmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Ekonominin önem kazandığı günümüzde, ilaç harcamaları sağlık harcamalarının önemlibir bölümünü oluşturmaktadır. Reçete edilen ilaçların çoğunu ise antibiyotikler oluşturmaktadır. İlaç harcamalarında kısıtlamaya gidilmesi ile birlikte tüm dünyada, daha ucuz olan jenerik ilaçların reçetelenmesi artmıştır. Bu bağlamda orjinal ve jenerik preparatlar arasında yan etki ve etki profili açısından fark olup olmadığı sorusu akıllara gelmekte ve biyoeşdeğerlik kavramı önem kazanmaktadır.

Biyoeşdeğerlik, aynı (veya benzer) farmasötik şekle sahip iki ilacın eşdeğer etkilere sahip olmasıdır. Biyoeşdeğerliğin gösterilmesi için ilaçların disintegrasyon ve dissolüsyon testleri ile genellikle 24 sağlıklı gönüllüde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanları (t_{max}), maksimum plazma konsantrasyonları (c_{max}) ve ilaçların plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanları (AUC) karşılaştırılır. Eğer ortalamaların popülasyon oranının % 90 güven aralığı AUC ve C_{max} için % 80-125 ise ürünler biyoeşdeğer kabul edilir.

HIV infekte hastalara verilen jenerik ilaçların (lamivudin, stavudin ve nevirapin) FDA'in şart koştuğu biyoeşdeğerlik kriterlerine tam olarak uyum sağlamadığı gözlenmiş ancak ölçülen plazma ilaç düzeylerine göre benzer terapötik yanıtlar elde edilmiştir. Hastalardaki bu farklı yanıtların genetik varyasyonlarla ilgili olabileceği bildirilmiştir (7). Bir vaka raporunda antipsikotik kullanma endikasyonu olan bir hastada, orjinal ilaç, jenerik ile değiştirildiğinde, aynı etkinliğin sağlanamadığı bildirilmiştir (8).

2.1. Piperasilin-Tazobaktam Genel Bilgiler

Birçok gram-pozitif ve gram-negatif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı aktif, geniş spektrumlu, yarı-sentetik penisilin olan piperasilin, septum ve hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal aktivite gösterir. Bir triazolimetilpenisilanik asit sülfon olan tazobaktam, birçok β -laktamazın, özellikle penisilinlere ve üçüncü kuşak dahilsesfalosporinlere karşı genellikle dirence neden olan plazmidle taşınan enzimlerin kuvvetli inhibitörüdür. Piperasilin-tazobaktam formülasyonunda tazobaktamın varlığı, normal olarak piperasiline ve diğer β -laktam antibiyotiklere dirençli ve β -laktamaz üreten birçok bakterileri de içine alacak şekilde

piperasilinin antibiyotik spektrumunu genişletip güçlendirir. Dolayısıyla, piperasilin-tazobaktam geniş spektrumlu bir antibiyotik ve bir β -laktamaz inhibitörünün özelliklerini biraraya getirir ve piperasiline duyarlı mikroorganizmaların yanı sıra β -laktamaz üreten piperasiline dirençli mikroorganizmalara karşı da son derece etkilidir (9,10,11).

2.2. Piperasilin-Tazobaktam Etki Spektrumu

Gram-negatif bakteriler: *E.coli*, *Klebsiella* suşları (*K.oxytoca*, *K.pneumoniae* dahil), *Proteus* suşları (*P.vulgaris*, *P.mirabilis* dahil), *Salmonella* suşları, *Shigella* suşları, *N.gonorrhoea*, *N.meningitidis*, *Moraxella* suşları, (*M.catarrhalis* dahil), *Haemophilus* suşları (*H.influenza* ve *H.parainfluenzae* dahil), *Yersinia* suşları gibi bakterilerin plazmid aracılığıyla β -laktamaz üreten ve üretmeyen birçok türleri. *Enterobacter* suşları (*E.cloacae*, *E.aerogenes* dahil), *Citrobacter* suşları (*C.freundii*, *C.diversus* dahil), *Providencia* suşları, *M. morgani*, *Serratia* suşları (*S.marcescens*, *S.liquifaciens* dahil), *P.aeruginosa* ve diğer *Pseudomonas* suşları (*P.cepacia* dahil), *Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter* suşları, *Providencia rettgeri* 'in birçok kromozomal β -laktamaz üreten ve üretmeyen bakteri kültürleri. *In vitro* çalışmalarda, piperasilin ve aminoglikozidler arasında, multi-dirençli *P.aeruginosa* 'ya karşı sinerjistik aktivite gözlenmektedir.

Gram-pozitif bakteriler: *Streptococci* (*S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *S.agalactiae*, *S.viridans*, Grup C, Grup G), *Enterococci* (*E.faecalis*, *E.faecium*), *S. aureus* (metisilin/oksasiline dirençli *S.aureus* hariç), *S.epidermidis*, (metisilin/oksasiline dirençli *S.epidermis* hariç) β -laktamaz üreten ve üretmeyen suşları.

Anaerobik bakteriler: *Bacteroides* suşları (*B.melaninogenicus* dahil), *Bacteroides fragilis* grubu (*B.fragilis*, *B.vulgatus*, *B.distasonis*, *B.ovatus*, *B.thetaiotaomicron*, *B.uniformis*, *B.asaccharolyticus* dahil) aynı zamanda *Peptostreptococcus* suşları, *Fusobacterium* suşları, *Eubacterium* grubu, *Clostridia* suşları (*C.difficile*, *C.perfringens* dahil), *Veillonella* suşları ve *Actinomyces* suşları gibi β -laktamaz üreten ve β -laktamaz üretmeyen anaeroblar (9,10,11).

2.3.Piperasilin-Tazobaktam Farmakokinetik Özellikler;

Doruk plazma konsantrasyonlarına, i.m. enjeksiyondan sonra 40 ile 50 dakikada, i.v. infüzyonu takiben ise derhal ulaşılır. Sağlıklı yetişkinlerde, tek veya çoklu dozları takiben, piperasilin-tazobaktam kombinasyonunun plazma eliminasyon yarılanma ömrü 0.7 ile 1.2 saat arasında değişir. En yaygın uygulama yolu, i.v. bolus enjeksiyondur. Bununla beraber, intramüsküler uygulandığında da etken maddeler iyi absorbe edilir. İntramüsküler enjeksiyonu takiben piperasilin ve tazobaktamın ortalama mutlak biyoyararlanımları sırasıyla % 71 ve % 84'dür. 30 dakikalık bir intravenöz infüzyonun ardından piperasilin-tazobaktam, plazma konsantrasyonunun genellikle % 50 ila 100'ü ortalama doku konsantrasyonlarını oluşturacak şekilde dokulara dağılır. Piperasilin-tazobaktam konsantrasyonları safra kesesi, safra, apendiks, barsak mukozası, akciğer ve kas gibi iyi perfüze edilen dokularda en yüksektir. Piperasilin insanlarda metabolize olmaz. Tazobaktam'ın tek majör metaboliti inaktiftir.

Piperasilin, öncelikle böbreklerden, idrarda dozun % 68'i hiç değişmemiş ilaç halinde atılır. Safrada % 2'ye varan oranlarda piperasilin dozu saptanmıştır. Piperasilin atılımı, tazobaktamla birlikte alınmasından etkilenmez. Tazobaktam, öncelikle böbreklerden, idrarda dozun % 80'i değişmemiş ilaç ve kalan doz da metabolit olarak atılır. Her bir bileşiğin büyüklüğü, böbrek yoluyla atılımın glomerüler filtrasyon ve net aktif tübüler sekresyon ile gerçekleştiğini düşündürür. Tazobaktamın idrarla atılımı, tahminen renal tübüler sekresyon kompetisyonuna bağlı olarak piperasilin varlığında azalmaktadır.

Piperasilin ve tazobaktamın proteine bağlanması yaklaşık % 30'dur ve terapötik konsantrasyon limitleri üzerinde belirgin olarak sabittir. Tazobaktam ve piperasilinin bağlanması diğer bir bileşiğin varlığından etkilenmez.

Piperasilin-tazobaktam gebelik kategorisi B'dir.

2.4. Piperasilin-Tazobaktam Preperatlarının Yan Etkileri

Tablo 2.1. Piperasilin-Tazobaktam Preperatlarının Prospektüsünde Yer Alan Yan Etkiler ve Sıklıkları

Çok sık	≥ % 10
Sık	≥ % 1
Seyrek	≥ % 0.1 ve <% 1
Ender	≥ % 0.01 ve <% 0.1
Çok ender	< % 0.01
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Seyrek : Candida türlerinin neden olduğu süper enfeksiyon	
Kan ve lenf sistemi	
Seyrek : Lökopeni, nötropeni, trombositopeni	
Ender : Anemi, kanama belirtileri (purpura, epistaksi, kanama süresinin uzaması dahil), eozinofili, hemolitik anemi	
Çok ender : Agranülositoz, Coombs direkt testi pozitif, pansitopeni, kısmı tromboplastin zamanının uzaması, protrombin zamanının uzaması, trombositoz	
Bağışıklık sistemi bozuklukları	
Seyrek : Aşırı duyarlılık reaksiyonu	
Ender : Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon (şok dahil)	
Çok ender : Kanda albümin azalması, kan glukozunun düşmesi, kandaki toplam proteinin azalması, hipokalemi	
Sinir sistemi bozuklukları	
Seyrek : Baş ağrısı, uykusuzluk	
Dolaşım sistemi	
Seyrek : Düşük tansiyon, flebit, tromboflebit	
Ender : Sıcak basması	
Sindirim sistemi	
Sık : İshal, bulantı, kusma	
Seyrek : Kabızlık, hazımsızlık, sarılık, stomatit	
Ender : Karın ağrısı, psödomembranöz kolit	
Karaciğer-safra sistemi	
Seyrek : Alaninaminotransferazda artış, aspartataminotransferazda artış	
Ender : Bilirübinde artış, kandaki ALP ve GGT'de artış, hepatit	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	
Sık : Döküntü	
Seyrek : Pruritus, ürtiker	
Ender : Büllöz dermatit, eritema multiforme	
Çok ender : Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz	
Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	
Seyrek : Artralji	
Renal ve üriner bozukluklar	
Seyrek : Kanda kreatinin artışı	
Ender : İnterstisyel nefrit, böbrek fonksiyon bozukluğu	
Çok ender : Kan üre azotunda artış	
Genel bozukluklar ve uygulama yeriyle ilgili durumlar	
Seyrek : Ateş, enjeksiyon yerinde reaksiyon	
Ender : Sertlik	

2.5. Antibiyotik Yan Etkileri, Farmakogenetik ve Farmakogenomik Kavramları

Advers etki (İlaç advers etkisi), farmakovijilans kılavuzuna göre, bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir etkiyi ifade eder. Bu çerçevede advers etki, şüpheli ilaç advers etkisi ile eş anlamlı olarak kabul edilmektedir.

Ciddi advers etki; ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, konjenital anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan advers etkiyi ifade eder. Beklenmeyen advers etki; beşeri tıbbi ürüne ait kısa ürün bilgisi (KÜB) ile niteliği, şiddeti veya sonlanımı açısından uyumlu olmayan advers etkiyi ifade eder.

Advers olay, bir farmasötik ürün uygulanan hastada ya da klinik araştırmaya katılan gönüllüde ortaya çıkan istenmeyen herhangi bir tıbbi olaydır. Advers olayın tedavi ile nedensel ilişkisinin olması şart değildir. Bu nedenle istenmeyen ya da beklenmeyen herhangi bir belirti (anormal laboratuvar bulguları dahil), semptom veya ilacın kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülün ya da düşünülmesin ortaya çıkan herhangi bir olay da advers olay olarak tanımlanır.

Yan etki, Çoğu kez advers etki yerine, yanlışlıkla /tam karşılığı olmayacak şekilde kullanılan ve karışıklıklara yol açan bir terimdir. Anlam itibarıyla daha kısır olması nedeniyle, ilaç güvenliliğinde giderek daha az kullanılmaktadır. Hastada kabul edilmiş normal tedavi dozlarında amaçlanmış etkiye ilave ortaya çıkabilecek, tedavi sürecinde oluşabilecek amaçlanmamış diğer etkilerdir (12)

Antibiyotik yan etkisi istenmeyen bir durumdur yan etki hafif allerjik reaksiyonlardan çok ciddi hayatı tehdit edici durumlara kadar değişik tablolarda karşımıza çıkabilir. Aynı antibiyotiğe bağlı yan etkiler hastadan hastaya değişebilir. Bu bağlamda farmakogenetik ve farmakogenomik de önemli kavramlardır.

Farmakogenomik; kişinin ilaca verdiği terapötik veya toksik yanıtın genetik bağlamda moleküler temelinin aydınlatılması ve genler üzerinde yeni ilaçlar için hedef noktalar bulunmasıyla uğraşan bir bilim dalıdır. Bazı kişilerde genetik yapıdaki değişikliğe bağlı olarak belirli protein tiplerinin ve dolayısıyla ilaç eliminasyonunda

rol oynayan enzimlerin ve ilaç etkisini başlatan reseptörlerin yapısında kalitatif ve/veya kantitatif farklılıklar olduğu uzun zamandır bilinmektedir.

İlaç advers etkilerinin (İAE) değerlendirilmesi ilaç tedavisinin önemli bir yönünü temsil etmektedir (13). 100 tedaviden 6.5'unda İAE olduğu tahmin edilmektedir ve bunların % 28'i önlenemezdir (14). İAE'ler sağlık alanında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Amerika'da, yılda 44.000 ila 98.000 hasta medikal hatalar nedeni ile hayatını kaybetmekte ve bu rakamın ortalama 7.000 kadarı İAE'ye bağlı hayatını kaybetmektedir. 1994 yılında 4 dekada yayılan 39 çalışma analiz edildiğinde, 106.000 hastanın İAE'ler sonucunda hayatını kaybettiği gözlemlenmiştir. 2 milyonun üzerinde hasta ciddi yan etkilerden muzdarip olmuştur (14,15). Bulgular, Amerika'da İAE'leri kalp hastalıkları, kanser ve inmeden sonra 4. En sık ölüm nedeni haline getirmektedir (16). İAE'ler ölüm ve sakatlığın yanında, hastanede yatış süresini uzatarak, sağlık giderlerini artırmakta ve hasta üretkenliğini azaltmaktadır (17). 1200 ayaktan hastanın 4 hafta izlenmesi ile yapılan başka bir çalışmada, İAE'lerin daha sıklıkla selektif serotonin-reuptake inhibitörleri, beta blokörler, anjiyotensin konvertan enzim inhibitörleri, ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlarla ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. İAE % 27 olarak tespit edilmiştir (18).

2.5.1. Hasta İlişkili Faktörler

1. Yaş;

İAE'ler çoğu kez karşılaşılabilen bir durum olmasına rağmen herkeste olmamaktadır. Multipl medikal problemleri olan, çoklu ilaç kullanan yaşlı hastalar ve çocuklar İAE gelişimi açısından daha fazla risk taşımaktadır (19,20). Yaşlı hastalarda vücut suyu da azalmakta ve suya göre yağ dokuda relatif bir artış olmaktadır. Dolayısıyla suda eriyen ilaçlar yaşlı hastalarda yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Ek olarak karaciğer ve böbreğin ilacı elimine etme yeteneğinde de azalma olmaktadır.

2. Cinsiyet;

Kadın ve erkek cinsiyet arasındaki biyolojik farklılıklar birçok ilacın etkisini değiştirmektedir. Farklılıklar; vücut kilosu, vücut kompozisyonu, gastrointestinal sistem faktörleri, karaciğer metabolizması ve renal fonksiyonlardır. Kadınlar erkekler

ile karşılaştırıldığında, daha düşük vücut ağırlığı ve organ boyutları, daha fazla vücut yağı, farklı gastrik motilite ve daha düşük glomerüler filtrasyon hızına sahiptir. Bu farklılıklar, ilacın emilim, dağılım, metabolizma, eliminasyon gibi farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerini değiştirmektedir (21). İlaç metabolizmasında değişik etkileri olan bir hepatik enzim olan CYP3A4 kadınlarda daha aktiftir (22). Yapılan bir çalışmada kadın cinsiyet hepatotoksisite gelişimi için risk faktörü olarak verilmiştir (23). Kadın ve erkekler çeşitli ilaçlara karşı farklı farmakodinamik yanıtlar geliştirdiğinden değişik terapötik yanıtlara neden olur. Kadınlara spesifik olan gebelik, menopoz, menstruasyon şiddetli ilaç etkisine neden olabilir (24). Kadın ve erkekler arasında en fazla İAE farkı oluşturan ilaçlar (54 % vs. 46 %) kardiyovasküler ilaçlar ve low-ceiling diüretiklerdir.

3. Annelik durumu- Emzirme;

Gebelik durumunda total kan hacmi % 30-40 (1500–1800 ml) artmaktadır. 2. ve 3. trimesterde ekstravasküler volüm artarak demir ve bazı ilaçların plazma konsantrasyonunda azalmaya neden olur. GFR % 50 artar. Serum protein 1-1.5 mg/dl azalır. Kalp atım hızı ve stroke volüm artar. GİS motilite, asidite ve tonusu azalır. Dolayısıyla ilaç absorpsyon, ekskresyon, ve ilaç metabolizması gebelikten büyük ölçüde etkilenir (25).

4. Fetal gelişim

5. Kreatinin klirensi;

Kreatinin klirensi birçok ilacın renal ekskresyonundan sorumlu olan böbrek fonksiyonunu gösterir. Kreatinin klirensi azaldığında sadece renal yolla elimine olan ilaçların değil aynı zamanda, üre birikimi olduğundan, hepatik yolla elimine olan ilaçların da klirensinin değiştiği belirtilmiştir (26). Renal yetmezlikte ilaç klirensinin, ilaç transporterları yanında metabolik enzimlerde değişiklikler olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (27).

6. Allerji;

İlaç bağımsız cross-reaktif antijenler sensitizasyon sağlayarak ilaç allerjisine neden olabilir. İlaçla ilk karşılaşıldığında primer sensitizasyon oluşmakta ve ikinci kez maruz kalınması ile T hücre aracılı ve antikorlarla oluşan yanıt oluşabilmektedir. Birçok ilaç allerjisi tip 1 ve 4 immün reaksiyondur. Tip 2 ve 3 nadir gözlenmektedir (28). T hücre aracılı yanıt, sadece cildi ilgilendiren basit bir reaksiyondan sistemik bir hastalığa varabilen spektrumda gözlenebilmektedir. Çoğunlukla ilaç allerjisine neden olan ilaçlar β -laktamlar ve sulfa antibiyotiklerdir (29).

7. Vücut ağırlığı ve vücut yağ dağılımı

İlaçlar kana ulaştığı anda vücutta dolaşarak etki edecekleri esas dokuya ulaşırlar. Suda ve yağda çözünen ilaçlar vücut yağ dağılımı ile orantılı olarak dağılım gösterirler. Aynı zamanda yağda çözünen ilaçlar hücre membranlarından daha kolay geçerler. Bazı ilaçlar proteinlere sıkıca bağlanmalarından dolayı kandan güç uzaklaşırlar. Proteinlere bağlı ilaç formu inaktif formdur. Proteine bağlı olmayan ilaç dokulara dağıldığında kanda proteine bağlı ilaç serbestleşir yani proteine bağlı form ilaç için bir rezervuar görevi görür. Bazı ilaçlar ise çeşitli dokularda birikerek kana salınır ve bu dokular ilaçlar için rezervuar görevi görür. İlaç bu şekilde kana yavaşça salınarak, kandaki düzeyin hızlıca düşmesini önler ve uzamış etkiden sorumludur. Yağda çözünen ilaçlar çok yavaşça salındığından ilacın etkisi, kesildikten birkaç gün sonraya kadar devam eder. Verilen bir ilacın dağılımı kişiden kişiye değişir. Örneğin obez bir hastada fazla miktarda yağda çözünen ilacı barındırabilir (30,31).

2.5.2.Sosyal Faktörler

1. Alkol alımı;

Alkol diğer ilaçlarla etkileşerek ilaçların daha toksik ve zararlı olabilmesine sebebiyet verebilir. Alkol ve birlikte çeşitli ilaçların alınması bulantı, kusma, baş ağrısı, koordinasyon kaybı, hipotansiyon ve çeşitli birçok yan etki gelişmesine neden olabilir (32). Alkol ile birlikte NSAID alınması önceden var olabilen lezyonlardan kanamalara neden olabilir (33). İlerleyici alkol kullanımı alkolik hepatit ve karaciğer sirozuna neden olabilir; karaciğerden ilk geçiş metabolizmasına uğrayan ve karaciğerden metabolize olan ilaçların metabolizmasını etkileyebilir (34).

2. Irk, etnik köken;

Irk ve etnik köken, ilaç metabolizasyonunu sağlayan enzimler, ilaç taşıyıcıları ve reseptörlerde değişikliğe yol açan genlerde polimorfizme neden olur. Bu bazı hastalarda belli ilaçlara karşı yan etki oluşup diğer hastalarda oluşmamasını açıklamaktadır (35).

3. Sigara kullanımı;

Sigara kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve ülser gelişimi için risk faktörüdür. Sigara ayrıca hepatik sitokrom p-450 izoenzimleri 1A1, 1A2, 2E1'i indükleyebilir (36). Birçok ilaç CYP1A2 için substrattır ve sigara içenlerde bu enzim indüklenerek ilaçların etkinliği azalabilmektedir (37). Sigara ve ilaç etkileşimleri ile ilgili yapılan çalışmalarda teofilin, flekainid, insülin, oral kontraseptifler, β blokörler, thiothixen, ve H2 blokörler ile sigaranın etkileştiği tespit edilmiş (38). Bir çalışmada sigara içen diyabetik hastanın sigara içmeyen diyabetik hastalara göre % 15-20 daha fazla insüline gereksinim duyduğu gösterilmiştir. Ağır sigara içicilerinde ise bu gereksinim % 30'u bulmaktadır (39). Sigara kullanımı β blokörlerin kan basıncı ve kalp hızı üzerindeki etkisini azaltmaktadır (40).

2.5.3. İlaç İlişkili Faktörler

1. Polifarmasi;

Kullanılan ilaç sayısı arttıkça, yan etki görülme insidansı artmaktadır. İstenmeyen etkiler; ilaç etkileşimleri, sinerjizm, duplikasyon, aditif etki, tedavinin sonlandırılması ve maddi nedenlerden dolayı ilacın dozunun değiştirilmesi, ilaç dozunun atlanması ve fizyolojik antagonizmalar nedeni ile olabilir (41). Polifarmasi özellikle yaşlılarda problem teşkil etmektedir. İlaç etkileşimleri, ilacın dozu, serum ilaç düzeyi, ilacın uygulama yolu, ilacın metabolizması, tedavinin süresi, hasta ilişkili faktörler (yaş, cinsiyet, kilo, genetik predispozisyon) ile ilişkilidir (42). İlaç etkileşimleri farmakodinamik ve farmakokinetik olarak sınıflanabilir. Farmakodinamik etkileşimler, aditif ve antagonistik farmakolojik etkileri içerir (43). Farmakokinetik etkileşimler, karaciğerdeki ya da diğer enzimlerin indüksiyon ya da inhibisyonu, ilacın plazma proteinine bağlantısında değişiklikler, GIS'ten absorpsiyonunda değişiklikler olması, renal sekresyonda yarışma olması gibidir.

2. İlaç dozu ve frekansı;

Bazı ilaçlar akşam, bazı ilaçlar akşam alınmalı veya yatarken alınmamalıdır. Örneğin bifosfonatların yatarken alınması özefajite neden olabilir. Aspirinin antiplatelet etkisi, akşam sabahdan daha fazladır. Dolayısıyla ilaç doz, frekans ve alınma zamanı yan etki gelişmesi açısından etkili olabilir (44).

2.5.4. Hastalık İlişkili Faktörler (Eşlik eden hastalıklar)

Diyabet, yüksek-düşük tansiyon, ülser varlığı, glokom, prostat hipertrofisi, mesane kontrolünde güçlük, insomniaya sahip olan hastalar ilaç ilişkili etkilerin gelişmesinde daha riskli bulunmuştur (45).

2.6.1 İlaç İlişkili Nötropeni ve Agranülositoz

Yetişkinlerdeki nötropeni vakalarının çoğu kazanılmıştır. Azalmış granülosit üretimi ya da artmış yıkımdan kaynaklanır. Nötropeni, sitotoksik kemoterapi veya idiosinkrazik bir reaksiyona bağlı ise çoğu zaman doz bağımlı ve tahmin edilebilirdir. Agranülositoz ise ciddi ve tehlikeli bir durum olup, kandaki granülositlerin (nötrofil, bazofil ve eozinofil) $500/\text{mm}^3$ altına düşmesidir.

İlaç ilişkili nötropeni tanım olarak absolu nötrofil sayısının (ANS) $<1500/\text{microL}$ olmasıdır. Absolu nötrofil sayısı, toplam beyaz küre sayısı ve polimorfonükleer lökosit ile bandların yüzde çarpımı ile hesaplanır. ANS sayısı ile infeksiyon gelişim riski yakından ilişkilidir (46-52).

Tablo 2.2. Nötropeni ve agranülositoz ile kesin ilişkisi gösterilmiş olan ilaçlar**ANTİTİROİD İLAÇLAR (THİONAMİDLER)**

Metimazol, Karbimazol, Propiltiourasil

ANTİİNFLAMATUAR İLAÇLAR

Sulfosalazin, NSAIDs, Altın tuzu, Penisilamin, Fenilbutazon, Antipyrin, Dipiron, Fenasetin

PSİKOTROP İLAÇLAR

Klozapin, Fenotiyazinler, Trisiklik, tetrasiklik antidepresanlar, Meprobomat, Kokain-eroin

GASTROİNTESTİNAL İLAÇLAR

Sulfosalazin, H2 reseptör antagonistleri

KARDİYOVASKÜLER İLAÇLAR

Antiaritmikler (Tokainid, prokainamid, flekainid), Tiklopidin, ACE inhibitörleri, Propranolol, Dipiridamol, Digoksin

DERMATOLOJİK İLAÇLAR

Dapson, İzotretinoin

ANTİBİYOTİKLER

Makrolidler, Trimetoprim-Sulfometoksazol, Kloramfenikol, Sülfonamidler, Semisentetik penisilinler, Vankomisin, Sefalosporinler, Dapson

ANTİMALARYALLER**ANTİFUNGALLER**

Amfoterisin B, Flusitozin

ANTİKONVÜLZANLAR

Karbamazepin, Fenitoin, Etosüksimid, Valproat

DİÜRETİKLER

Thiazidler, Asetazolamid, Furosemid, Spironolakton

SULFONİLÜRELER

Klorpropamid, Tolbutamid

DEMİR ŞELATÖRLERİ

Deferibron

***Bu liste, metotrexate, siklofosfamid, kolşisin, azatiopürin, gansiklovir gibi kemik iliğini baskılayarak nötropeni yapan ilaçları içermemektedir.*

Patogenezde, temelde nötropeniye yol açan 2 mekanizma yer alır.

- İlaç aracılı ya da ilaç aracılı olmayan antikorlarla immün yıkım
- Kemik iliğindeki prekürsörlere direkt toksik etki

İmmün aracılı yıkım; İlaç ya da ilacın aktif metaboliti, nötrofil membranına irreversibl bağlanıp hapten görevi görerek otoantikorların oluşumuna sebebiyet verebilir. (Örneğin: Propiltiourasil..)

Bazı vakalarda ise reaktif metabolit antikor üretimine neden olup, T hücreler bozulmuş membran yapısına yönelebilir. Bir kısımda ise ilaç varlığına gereksinim olmadan anti-nötrofil antikorlar oluşur (49,50).

Direkt ve indirekt toksisite; Bazı ilaçlar direkt olarak myeloid prekürsörlere zarar verirler. (Örneğin: Klorpromazin, prokainamid, dapson..)

Tedavide, nötropeniye neden olduğu düşünülen ajan kesilmelidir. Yapılan çalışmalarda, 61 hastanın 63 epizodunda, ortalama nötropeni düzelme zamanı 12 gün (Range: 3- 56 gün) (51). Diğer bir çalışmada, ortalama iyileşme zamanı 15 gün (Range:5-31 gün) olarak saptanmış (52). Bazı vakalarda ise G-CSF kullanılmıştır.

2.6.2. İlaç İlişkili Trombositopeni

İlaç ilişkili trombositopeni sıklıkla, ilaç ilişkili antikorlarca trombositlerin retiküloendotelyal sistemde yıkılmasına bağlıdır. Bu form, ilaç ilişkili immün trombositopeni olarak da adlandırılır. İlaçlar sıklıkla major platelet yüzey glikoproteini olan Gp Ib/V/IX veya Gp IIb/IIIa'ya bağlanarak konfirmasyonel değişikliğe neden olur. Neoepitop oluşumu ile ve antikorların plateletlere ilgisi artabilir. İlacın yapısı gereği, ilaçlar yeni bir antijenik epitop görevi görerek, antikorların epitopa ilgisini artırılabilir.

Daha az sıklıkla ilaç ilişkili trombositopeni yapan mekanizmalar ise kemik iliğini baskılayıcı ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bir diğer nadir mekanizma ise, sorumlu bir ajanın yokluğunda, ITP-benzeri otoimmün platelet yıkımı olmasıdır. Çoğu vakada, trombositopeni, ilaç toksisitesinin tek hematolojik bulgusu olmaktadır (53,54).

Megakaryositlerden azalmış platelet üretimi de ilaç ilişkili trombositopeniye neden olabilir. Mekanizma, direkt kemik iliği toksisitesi veya antikor ilişkili megakaryosit yıkımı olabilir.

Öncesinde trombositopeni hikayesi olmayan, yeni gelişmiş ve beklenmeyen başka nedenlerle açıklanamayan durumlarda ilaç ilişkili trombositopeniden şüphelenilmelidir. Klinik olarak trombositopeni sıklıkla izole olarak izlenir. Çeşitli çalışmalarda, trombositopeni, ilaca maruziyetten ortalama 6 gün sonra gelişmiş (Range 1-10). İlaç kesildikten sonra trombositopeni, 5-7 gün içinde düzelmiş. 266 hastanın % 9'unda major kanama gelişmiş ve bu hastaların 2'si (% 0.8) kanamadan dolayı hayatını kaybetmiş (55).

Yapılan bir çalışmada kullanılan ilaç ile klinik arasında ilişki saptanmamış. Bir diğer çalışmada ise kinin, kinidin ve sulfonamidler gibi ilaçlar trombositopeni ve artmış hemorajik komplikasyonlar ile ilişkilendirilmiş (55,56).

Trombositopeni platelet <150,000/mikroL olduğu görülen bir hastada öncelikle plateletlerin kümeleşme olasılığına karşı muhakkak periferik yayma ile tanı doğrulanmalıdır. Hastada akut trombositopeni atakları olduğu fark ediliyorsa, bu ilaçla ilişkilendirilebilir. Hastanın ilaç öyküsü ve ilacı aldığı zamanlar dahil ayrıntılı bir hikaye alınmalıdır (57).

Bazı ilaçlar ilk maruziyette trombositopeniye neden olabilir. (Örneğin; Gp IIb/IIIa inhibitörleri, vankomisin, piperasilin). 30 yaşında greft enfeksiyonu nedeni ile piperasilin tazobaktam, vankomisin, siprofloksasin alan bir hastanın izleminde trombositopeni gelişmiş ve piperasilin tazobaktam kesildikten sonra trombosit değerleri normal sınırlara ulaşmış, ilaç tekrar başladığında ise tekrar platelet değerlerinde düşüş saptanmıştır (58). Bazı merkezlerde ise ilaç spesifik anti-platelet antikolar bakılabilmektedir.

Hastalarda ayırıcı tanıda, ITP, HIT, sepsis, DIC, konjenital/kazanılmış hematolojik hastalıklar, gebelik, konnektif bağ doku hastalıkları, enfeksiyonlar akla gelmelidir (56, 59-61).

İlaç ilişkili trombositopeni, spesifik tedavi gerektiren bir durum değildir. Sorumlu ajan kesildikten sonra platelet sayısı hızla yükselir. Hastaya aynı ilacın tekrar verilmemesi gerektiği not edilmelidir. İlaç ilişkili platelet reaktif antikolar uzun yıllarca vücutta kalabildiğinden, ilk maruziyetten sonra 10 yıla kadar yineleyen maruziyetlerde akut ciddi trombositopeni gelişebilir. Hasta bu konuda uyarılmalı ve bilgilendirilmelidir. Hastanın ilacı mecburen alması gerekiyorsa mümkünse başka bir sınıftan ilaç verilmeli; ya da aynı sınıftan trombositopeni yapmayan bir başkası ile

değiştirilmelidir. Kanama olması durumunda platelet transfüzyonu yapılabilir. Mevcut durum ITP'den ayırlamıyorsa steroid verilebilir. IVIG verilmesi konusunda kesin görüş birliği yoktur.

Tablo 2.3. Sıklıkla trombositopeniye neden olan ilaçlar ve trombositopeni yapma mekanizmaları;

Abciximab	Antikor ilişkili
Beta-laktam antibiyotikler	Antikor ilişkili
Karbamazepin	Antikor ilişkili
Eptifibatid	Antikor ilişkili
Altın bileşikler	Kemik iliği baskılanması
Heparin	Antikor ilişkili tromboz
Linezolid	Kemik iliği baskılanması
Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı	ITP benzeri hastalık
Fenitoin	Antikor ilişkili
Piperasilin	Antikor ilişkili
Kinin,kinidin	Antikor ilişkili veya trombotik mikroanjiyopati
Rifampin	Antikor ilişkili
Sulfonamidler	Antikor ilişkili
Tirofiban	Antikor ilişkili
Trimetoprim-sulfametoksazol	Antikor ilişkili
Valproik asit	Kemik iliği baskılanması
Vankomisin	Antikor ilişkili

2.6.3. İlaç İlişkili Karaciğer Hasarı

İlaç ilişkili karaciğer hasarı, reçete yazılan hastaların 10-15/10.000-100.000'ünde gözlenebilmektedir (62). Akut hepatitlerin % 10'u bu sınıfta yer alır ve Amerika'da akut karaciğer hasarının en sık nedenidir (63-65). Yetişkinler ve kadınlar ilaç ilişkili karaciğer hasarı açısından daha yüksek risk altındadır (66). Bazı vakalarda alkol kullanımı ve malnütrisyon da risk teşkil etmektedir. İlaç ilişkili karaciğer hasarı karaciğer fonksiyon testleri yalnızca 3 aydan bu yana bozuk ise akut, 3 aydan uzun süredir bozuk ise kronik olarak sınıflanmaktadır (67-69). Amerika'da ilaç ilişkili karaciğer hasarından en fazla sorumlu tutulan ilaç asetaminofendir. İkinci sıklıkta ise antibiyotiklerdir. Dünya çapında ise en fazla sorumlu tutulan ajan amoksisilin-klavulonattır (70,71).

Hasar, hepatoselüler (sitotoksik), kolestatik ve mixed olabilir. Hepatotoksisiteye neden olan mekanizma bazen tahmin edilebilir (Örneğin: asetaminofen), kimi zamansa idiosinkratik (tahmin edilemez) olarak sınıflanır. İdiosinkratik reaksiyonlar, immün aracılı ya da metabolik nedenlerle oluşabilir.

Hepatoselüler hasarda, serum ALT ve AST'de ALP'ye nazaran daha fazla yükselme olur. Bazen bilirubin değerleri de yükselebilir. Kolestatik hasarda ise ALP; ALT ve AST'ye nazaran daha fazla yükselecektir. Serum bilirubin değeri de yükselebilir. Histolojik bulgulara göre etiyojik ajan hakkında fikir sahibi olunabilir. Histolojik bulgular şu şekilde sınıflanabilir;

- Akut ve kronik hepatoselüler hasar
- Akut ve kronik kolestaz
- Steatoz ve steatohepatit
- Granulom formasyonu
- Hepatik venöz akım obstrüksiyon bulguları
- Sinuzoidal obstrüksiyon sendromu
- Fosfolipidozis
- Peliozis hepatis

Klinik, asemptomatik laboratuvar bulguları, kolestaz ile kaşıntı ve viral hepatit ile akut karaciğer hasarına benzeyen akut hastalığa varan geniş bir spektrumda olabilir. İlaç ilişkili kronik karaciğer hasarı bazı vakalarda siroza ilerleyebilir. Kolestazda ALP üst sınırın 2 katından daha yüksek veya ALT/ALP oranı 2'den az olmalıdır (72). Hepatoselüler hasarda ise ALT/ALP oranı 5'ten büyük olmalıdır. ALT/ALP oranı 2 ile 5 arasında ise mixed hasardan bahsedilebilir. Sarılık (serum bilirubininin üst sınırın 2 katından yüksek olması) ile birlikte serum aminotransferazlarının yüksek olması (üst sınırın 3 katından yüksek olması) kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (72,73).

Hastalarda, halsizlik, ateş, iştahsızlık, bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı, sarılık, akolik gayta ve koyu renkli idrar olabilir. Kolestazı olan hastalarda, ekskoriasyonlara neden olabilen kaşıntı olabilir. Fizik muayenede hepatomegali tespit edilebilir. Ciddi vakalarda koagülopati ve hepatik ensefalopati ortaya çıkabilir. Kronik hasar olanlarda ise siroz ve hepatik dekompanzasyon bulgularına raslanabilir (74). Otoimmün hastalık benzeri bir tabloyla ortaya çıkanlarda otoimmün

belirteçlerde pozitiflik saptanabilir. Hipersensitivite reaksiyonu gelişmiş olan hastalarda periferik eozinofili olabilir. Mononükleoz benzeri hastalığı olanlar ise lenfositoz ve atipik lenfositlere sahip olabilir.

Bir ilaç başlandıktan sonra nonspesifik semptomlar geliştirmiş olan bir hastada ilaç toksisitesi akla gelmeli ve ilaç ilişkili karaciğer hasarı açısından muhakkak araştırılmalıdır. Diğer karaciğer hasarı yapabilecek durumlar da göz önünde bulundurulduktan sonra, sorumlu olabilecek ilacın da kullanıldığı durumda tanı düşünülür ve karaciğer biyopsisine gereksinim duyulmaz. İlaç kesildiğinde karaciğer hasarının geri dönmesi ve ilaç başlandığında tekrar hasarlanma olması tanının doğruluğunu gösterir. Ancak tanının kesin olmadığı durumlarda karaciğer biyopsisi planlanabilir. Koagülopatisi olan hastalarda transjuguler yaklaşım esastır (74,75).

Tablo 2.4. Akut karaciğer hasarına neden olan ilaçlar**A) Hepatoselüler Hasar**

Akarboz	Fluoksetin	Etanol
Asetamionefen	Halotan	Sertralin
Allopürinol	İzoniazid	Statinler
Aspirin	Ketokonazol	Tetrasiklinler
Bupropion	Lizinopril	Nevirapin
Diklofenak	Losartan	NSAIDs
Karbondioksit	Metildopa	Paroksetin
Valasiklovir	Nefazodon	Risperidon
Valproat	Ritonavir	

B) Kolestatik Hasar

Amiodaron	Nevirapin	Klopidogrel
Amoksisilin-klavulonat	Fenotiyazinler	Sitarabin
ACE inhibitörleri	Rifampin	Diklofenak
Anabolik steroidler	Rosiglitazon	Dikloksasilin
Azatiopürin	Sulfonilüreler	Efavirenz
Kaptopril	Sulindak	Eritromisin
Karbamazepin	Trisiklik antidepresanlar	Östrojenler
Klorpromazin	Flutamid	Etanol
Naproxen	Irbesartan	Ezetimib
Nafsilin	Ketokonazol	Troglitazon
Terbinafin	Trimetoprim-SMX	

C) Mixed Hasar

Amitriptilin	Ibuprofen	Enalapril
Azatiopürin	Nitrofurantoin	Flutamid
Kaptopril	Fenobarbital	Trazodon
Karbamazepin	Fenotiyazinler	Verapamil
Klindamisin	Fenitoin	
Siproheptadin	Sulfonamidler	

2.6.4. İlaç İlişkili Allerji Klinik Özellikler ve Sınıflama

İlaç alerjisi, bir ilaca karşı immünolojik yanıt şeklinde oluşan bir yan etkidir. Advers ilaç reaksiyonları 2 tiptir.

Tip A reaksiyonlar; Tüm advers ilaç reaksiyonlarının % 85-90'ını oluşturmaktadır. Bir ilaca yeterli doz ve zaman maruz kalan herhangi bir hastada gözlenebilir. Bu reaksiyonlar ilacın farmakolojik özelliği gereği önceden tahmin edilebilir (Örneğin; antibiyotik alımı sonrası diyare gelişimi, uzun süreli NSAİD kullanımı sonrası gastrit gelişimi, aminoglikozid kullanımı sonrası nefrotoksisite gelişimi... gibi).

Tip B reaksiyonlar; Tüm advers ilaç reaksiyonlarının % 10-15'ini oluşturur. Bu tip, immünolojik kökenli olabilen bir çeşit hipersensitivite reaksiyonudur. İlacın farmakolojik özelliğinden bağımsız olarak meydana gelebilir ve önceden tahmin edilemez. Ancak bazı HLA tiplerine sahip hastalarda, abacavir, karbamazepin, allopürinol, dapson, fluoksasilin gibi ilaçlara maruziyetle tahmin edilebilir hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. Tip B hipersensitivite reaksiyonları da şu şekilde sınıflanmaktadır;

a) Bilinen ilaç intolerans/toksisitesine karşı abartılı duyarlılık; Bazı hastalar, bir ilaca karşı bilinen toksisiteyle daha düşük, subterapotik dozlarda karşılaşabilirler. Örneğin tek doz aspirin ile bazı hastalarda tinnitus gelişebilir. Bu değişmiş ilaç metabolizması ve end-organ duyarlılığını gösterebilir (76).

b) İdiosinkratik ilaç reaksiyonları; Bu reaksiyon, ilacın bilinen farmakolojik toksisitesinin dışındadır ve hastanın genetik farklılıklarından kaynaklanabilir (Örneğin; G-6PD eksikliği olan hastada primakinin non-immün hemolitik anemiye neden olması) (77-79).

c) İmmünolojik ilaç reaksiyonları (İlaç alerjisi); İlaç alerjisi, ilaçlara karşı spesifik immünolojik cevaplardan ileri gelir. Allerjik ilaç reaksiyonları, tüm ilaç yan etkilerinin % 6 ila 10'unu oluşturur (80). Tip B reaksiyondur. İmmünolojik ilaç reaksiyonları IgE, IgG, ya da lenfositler aracılığıyla oluşur. İmmünolojik reaksiyonlar (ilaç, infeksiyon ya da otoimmün nedenlerle oluşan durumlar), Gell ve Coombs sistemine göre 4 grupta sınıflanır;

Tip 1 - IgE ve mast hücresi/bazofil aracılı akut reaksiyon

Tip 2 - Antikor ilişkili (sıklıkla IgG) hücre yıkımı ile giden gecikmiş reaksiyon

Tip 3 - İmmün kompleks birikimi ve kompleman aktivasyonu ile giden gecikmiş reaksiyon

Tip 4 - T hücre aracılı geç reaksiyon

İlaçlar sıklıkla tip 1 ve 4 reaksiyona neden olur. Bazı ilaçlar sadece tek tip reaksiyona neden olabilirken, penisilin gibi ilaçlar her dört tipte reaksiyona da sebep olabilir. Dünya allerji örgütü ise immünolojik ilaç reaksiyonlarını ilaca maruziyetten sonra oluşum zamanına göre sınıflamıştır. Erken reaksiyon, maruziyetten sonra 1 saat içinde gelişendir. Tip 1 reaksiyonlar bu gruptadır. Ancak oral alınan ilaçlar ile, ilaç yemekle de alınmışsa, emilim azalacağından, IgE aracılı yanıt 1 saatten geç çıkabilmektedir. Tekrar aynı ilaca maruz kalındığında anaflaksi riski mevcuttur. Geç reaksiyon ise maruziyetten 1 saat sonrasında ve tipik olarak 6 saat ila günler sonrasında ortaya çıkar. Örneğin amoksisiline karşı gecikmiş reaksiyon, başlangıçtan 7-10 gün sonra, hatta tedavi kesildikten 1-3 gün sonra çıkabilir. Bu reaksiyonlar IgE aracılı olmayan farklı mekanizmalarla ortaya çıkar. Tip 2, 3 ve 4 reaksiyonların hepsi geç tipte reaksiyondur. β -laktam ilaçlara karşı reaksiyon çoğunlukla tip 1 reaksiyondur.

İlaç ateşi de, sık görülen bir ilaç hipersensitivitesi tipidir. Özellikle; azatiopürin, sulfasalazin, minosiklin, trimetoprim-sulfametoksazol, sirolimus ve takrolimus alan hastalarda gözlenir. Aktif HIV enfeksiyonu olan hastalarda ve kistik fibrozisi olan hastalarda sırasıyla, antiretroviraller ve piperasilin-tazobaktam'a karşı artmış ilaç ateşi bildirilmiştir (81).

İlaçlara karşı gelişen reaksiyonlarda çeşitli faktörlerin de rolleri vardır. 20 ila 49 yaş arası hastalarda penisiline karşı allerjik reaksiyon gelişimi daha sık gözlenmektedir (82). Bu immün yanıtta yaşla ortaya çıkan bir farklılık ya da kullanım paternine bağlı bir artefaktan kaynaklanmış olabilir. Penisilin sık ve tekrarlayıcı uygulamaları sonucunda allerjik sensitizasyon olabilir (83). Ayrıca ilacın uygulama yolu da antijenlere karşı immün yanıt oluşumunda önemlidir (84). IV penisilin uygulanması, orale göre daha fazla tip 1 reaksiyon ve anaflaksi gelişimi ile

ilişkilidir. Uygulanan doz arttıkça da reaksiyon gelişim riski artmaktadır. Fakat ilaç uygulama frekansı ve yolu ile ilgili bu teoriler prospektif çalışmalarla ispatlanmamış, kistik fibrozisli hastalarda yapılmış çalışmalar vardır (85). Herhangi bir ilaca karşı allerji gelişmiş olan hastalarda, penisilin allerjisi gelişme riski de artmıştır (86-91). Genetik faktörler de, antibiyotik ve diğer ilaçlara karşı gelişen allerjilerde önemlidir. Çin’de HLA-DRB genotipine sahip hastalar, IgE aracılı penisilin allerjisi gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (92).

Özetle ilaç allerjisi gelişen hastalarda sorulması gereken sorular;

- Reaksiyonun oluşum zamanı
- Reaksiyondan sorumlu ajan ve kullanım endikasyonu
- Bulgu ve semptomlar
- Alınan ilacın kullanım yolu
- Birlikte alınan diğer ilaçlar, özellikle yeni başlanan ilaçlar
- Yakın zamanda reaksiyon gelişen ilaç ya da benzer bir ilaca maruz kalınmış ve reaksiyon gelişme durumu

2.6.5. İlaç İlişkili Böbrek Hasarı

Hastanelerde yeni, potent ilaçların kullanımının artmasından dolayı ilaç ilişkili renal problemlerde artış gözlenmiştir. Bu klinik tablo 3 şekilde karşımıza çıkabilmektedir; Akut böbrek hasarı, kronik interstisyel nefrit, nefrotik sendrom. Akut böbrek hasarı, kreatininde % 50 artış olması, ya da bazal değerden 0.5 mg/dl artış olması şeklinde tanımlanmaktadır. Semisentetik ajanları da içeren penisilinler, akut interstisyel nefrite neden olarak böbrek hasarına neden olmaktadır (93-95). Akut interstisyel nefrit çoğunlukla kendi kendini sınırlayıcıdır ancak bazı çalışmalarda steroidin iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir. Çalışmalarda ilaç ilişkili böbrek hasarı, Acute Kidney Injury Network (AKIN) kılavuzuna göre tanımlanmıştır. Buna göre, tedavi süresince olan ya da tedavi bitiminden 72 saat sonra böbrek hasarı gelişen hastada ilaç ilişkili böbrek hasarı tanısı konulmuştur (96).

Piperasilinin monoterapi olarak kullanıldığında böbrek hasarı yaptığını bildiren çalışmalar olduğu gibi, özellikle vankomisin ile birlikte kullanımında sinerjik bir etki ile böbrek hasarını artırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Özellikle

hastanede yatan hastalarda dirençli mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonlarda piperasilin-tazobaktam vankomisin kombine tedavisi çoğu hastada ampirik olarak başlanmaktadır. Vankomisin, aminoglikozidler, β -laktam antibiyotikler, akut böbrek hasarı başlığı altında değerlendirilen ilaç ilişkili nefrotoksisiteye yol açabilmektedirler (97). Böbrek hasarı gelişiminde hasta ilişkili risk faktörleri önemli rol oynamaktadır. Bunlar; önceden sahip olunan renal disfonksiyon, diyabetes mellitus, hiper-hipo tansiyon, malignansiler, sepsis varlığı, hipoalbuminemi, volüm azlığı, HIV virüsüne ve edinilmiş immün yetmezlik sendromuna sahip olma, ileri yaştır (96). Ayrıca hastanın almakta olduğu diğer medikasyonlar (Non-steroid ilaçlar, amfoterisin B, asiklovir, anjiotensin converting enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri), siklosporin, kemoterapötikler, vazopressörler gibi...) ve kontrast madde maruziyeti de akut böbrek hasarı riskini artırmaktadır. Multipl risk faktörlerinin bir arada bulunması sinerjik etki yaratarak riski daha da artırmaktadır (93). Non steroid ilaçlar, prostoglandin sentezini inhibe eder. Afferent arteriolün vazokonstriksiyonu ile GFR (glomerüler filtrasyon hızı) azalır. ACE inhibitörleri anjiotensin 2 oluşumunu inhibe ederler özellikle renal arter stenozu olanlarda kullanılmaları sakıncalıdır.

Literatürde özellikle vankomisin ilişkili akut böbrek hasarını ele alan çok sayıda çalışma vardır. Vankomisin piperasilin-tazobaktam ile kombine olarak kullanıldığında, nefrotoksisite oranlarında artış gözlenmiştir. Fakat bunun altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak ilaçların interstisyel nefrit, direkt hücresel nekroza yol açarak birbirinin etkilerini güçlendirdikleri tahmin edilmektedir. Piperasilin-tazobaktam, vankomisin ve vankomisin, sefepim kombine tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ilk gruptaki nefrotoksisite oranları daha fazla bulunmuştur (98).

Tablo 2.5. Nefrotoksisite oranları

Tedavi Rejimi	Akut Böbrek Hasarı İnsidansı
Vankomisin tek başına	4.9 %
Piperasilin-tazobaktam tek başına	11.1 %; P=0.0241 vs tek başına vankomisin
Kombinasyon tedavisi	18.6 %; P<0.001 vs tek başına vankomisin

2.7. Farmakovijilans

Bahsedilen olası advers etkiler ile farmakovijilans kavramı önem kazanmaktadır. Farmakovijilans terimi, ilaçların zararlı etkilerine karşı uyanık olmak (*pharmakon +vigilancia'*) anlamını taşır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise farmakovijilansı "advers etkilerin ve ilaca bağlı diğer problemlerin belirlenmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgilenen bilim ve bu konuda yapılan aktiviteler" olarak tanımlamıştır. Bu tanımda geçen ilaçla ilgili diğer problemler ilaç suistimali, zehirlenme, ilacın etkisiz bulunması ve ilacın kullanım (medikasyon) hataları olarak sıralanabilir. Farmakovijilans aktiviteleri içerisinde ilaç güvenliliğinin yakından izlenmesi, belirlenmesi, değerlendirilmesi ve önlem alınması ilaç geliştirme döneminde, tehlikelere karşı uyanık olmak anlamını taşımaktadır. Farmakovijilans, şüphelenilen advers olayın frekans ve insidansını ortaya koymaya, advers olay ile şüphelenilen ilaç arasında neden sonuç ilişkisinin kurulmasına, advers etki şiddetinin değerlendirilmesine çalışır. Farmakovijilans aktiviteleri sonucunda bir ilaç piyasadan geri çekilebilir, ruhsat şartlarında veya prospektüsünde değişim meydana gelebilir. Tüm bu nedenlerle, Avrupa Birliği, piyasaya yeni sürülen tüm kimyasal maddeler ve biyoeşdeğer ilaçlar için, farmakovijilansı da kapsayan risk değerlendirmesi plan ve çalışmaları sürdürmektedir (99).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Katılımcı Seçimi ve Verilerin Toplanması

1 Temmuz 2011 ve 31 Aralık 2013 tarihleri arasında piperasilin-tazobaktam preparatları kullanan tüm hastaların hastane veritabanındaki kayıtları incelenmiştir. Veritabanından çıkarılan bilgilere göre yan etki şüphesi olan hastaların dosyaları çıkarılarak ayrıntılı incelenmiştir.

Hastaların yaş, yaş aralıkları (≤ 40 , 40-49, 50-59, 60-64, ≥ 65), cinsiyet, yatış/taburculuk/exitus tarihlerine göre hastanede yatış süreleri kayıt edildi. Alta yatan hastalıklar; diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), kronik böbrek hastalığı (KBH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım, akut myeoid ve lenfoid lösemiler (AML, ALL), kronik myeloid ve lenfoid lösemiler (KML, KLL), lenfoma, solid tümörler kayıt edilerek toplam komorbidite sayısı hesaplandı. Charlson komorbidite indeksi skoru hesaplandı. Charlson Komorbidite İndeksi, komorbidite sayısı ve ciddiyetinin kısa (1 yıl) ve uzun dönem (10 yıl) mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla 1987 yılında geliştirilmiş bir skorlama sistemidir (100). Meme kanserli kadınlarla yapılan çalışmalarda da mortaliteyi tahmin etmede faydalı olduğu gösterilmiştir (101).

Ayrıca piperasilin-tazobaktam başlanma endikasyonu, piperasilin tazobaktam kullanma süresi, antibiyotiğin kesilme nedeni, aldığı diğer ilaç ve antibiyotikler, hemoglobin, platelet, beyazküre, ALT, AST, ALP, bilirubin, kreatinin değerleri değerlendirilerek ilaç ilişkili nötropeni, trombositopeni, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve allerjik reaksiyon gelişimi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların bahsedilen parametreleri, orijinal ve jenerik preparat kullanılan hastalarda ayrı ayrı incelenmiş ve karşılaştırılmıştır. Piperasilin-tazobaktam almadan önce normal sınırlarda olmasına rağmen, ilaç aldıktan sonraki ilk 3 gün içinde nötrofil sayısı 1500/mikroL, trombosit sayısı 150,000/mikroL'nin altına düşenler ilaç toksisitesi kabul edilmiştir. Piperasilin-tazobaktam aldıktan sonraki 3 gün içinde feniramin kullanımı olan ve ilacı feniramin alımı sonraki 24 saat içinde kesilmiş olan hastalar ilaç allerjisi olarak kabul edilmiştir. Benzer şekilde hastaların piperasilin-tazobaktam almadan önceki böbrek fonksiyon testleri ve karaciğer fonksiyon testleri incelenerek, ilaç alımı sonrası değerler ile

karşılaştırılmıştır. Çalışma verileri etik kurul izni alındıktan sonra 1 Ocak 2014 tarihinde toplanmaya başlanmıştır (Sayı no: GO 13/575).

3.2 Çalışma Dışı bırakılma Kriterleri:

Piperasilin-tazobaktam'ın hem jenerik hem de orijinal preparatını kullanan hastalar, sonuç değişkenleri, laboratuvar bulguları ve demografik verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın ana amacı farklı piperasilin-tazobaktam preparatları alan hastalardaki yan etki insidanslarını karşılaştırmaktır. Orijinal ve jenerik preparatları alanlar allerjik reaksiyonlar, nötropeni, trombositopeni, karaciğer ve nefrotoksisite açısından karşılaştırılmıştır. % Kategorik değişkenler için Kikare ve Fischer's Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılan devamlı değişkenler Student t-test kullanılarak, normal dağılmayan devamlı değişkenler Mann-Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Klinik olarak anlamı olan (yaş, cinsiyet vs) ve tek değişkenli analizde anlamlı çıkan risk faktörlerinin birbirinden bağımsız olarak etkisini değerlendirmek için çok değişkenli (multivariable) analiz yapılmıştır. Her değişken için odds oranları ve eşlik eden %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri <0.05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 2758 hastaya ait toplam 2905 yatış epizodu dahil edilmiştir. Bu epizodların 1392'si orijinal piperasilin-tazobaktam kullanan hastalara, 1513'ü jenerik piperasilin-tazobaktam kullanan hastalara aittir. Hastaların yaş ortalamasının orijinal ve jenerik preparat kullanan hastalarda birbirine benzer olduğu saptanmıştır. Piperasilin-tazobaktam preparatı için $58,60 \pm SD$ ve jenerik preparat için $58,73 \pm SD$ olarak bulunmuştur. Orijinal preparat kullanan en genç hasta 18, en yaşlı hasta 102 yaşında iken, jenerik preparat için bu değerler sırası ile 18 ve 100 olarak saptanmıştır. 65 yaş üzerindeki tüm hastaların orijinal vs jenerik sırası ile % 41.8 (n=582) ve % 41.2'sini (n=623), 40 yaş altındakiler ise % 18.8 (n=261) ve % 17.6'sını (n=266) oluşturmaktadır. Orijinal piperasilin-tazobaktam preparatı kullanan 1392 hastanın, 732'si (% 52.6) erkek, 660'ı (% 47.4) kadın, jenerik preparat kullanan 1513 hastanın 859'u (%56.8) erkek, 654'ü (% 43,2) kadındır. Hastaların yaş, ortalama yaş aralıkları ve cinsiyetlerine göre dağılımına ilişkin veriler tabloda özetlenmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların yaş, ortalama yaş aralıkları ve cinsiyetlerine göre dağılımı

	Orijinal n= 1392 (% 47,92)	Jenerik n= 1513 (% 52,08)	p* değeri
Yaş (yıl) (Ortalama \pm SD) (Ortanca(Min-Max))	58,60 \pm 0,48 61,31 (17,79-101,66)	58,73 \pm 0,45 60,94 (17,88-99,08)	0,979**
Yaş aralıkları (n, %)			
\leq 40	261 (18,8)	266 (17,6)	0,349*
41-49	141 (10,1)	147 (9,7)	
50-59	236 (17)	301 (19,9)	
60-64	172 (12,4)	176 (11,6)	
\geq 65	582 (41,8)	623 (41,2)	
Cinsiyet (n, %)			
Kadın	660 (47,4)	654 (43,2)	0,023*
Erkek	732 (52,6)	859 (56,8)	

*Pearson Chi-Square test kullanıldı, **Mann Whitney U test kullanıldı.

Tablo 4.2. Hastaların sahip olduğu komorbiditeler ve toplam komorbidite sayılarına göre dağılımları

	Orijinal (n, %)	Jenerik (n, %)	p* değeri
DM	118 (17,6)	186 (16)	0,899
KAH	96 (14,3)	94 (8,1)	0,001
Hematolojik malignensiler	89 (13,3)	109 (9,4)	0,056
KBY	91 (13,6)	91 (7,8)	0,001
KKY	97 (14,5)	421 (36,3)	<0,001
KOAH	80 (12)	140 (12,1)	0,513
Onkoloji-solid tümörler	46 (6,9)	67 (5,8)	0,621
HT	38 (5,7)	39 (3,4)	0,048
Lenfoma	14 (2,1)	14 (1,2)	0,209
Toplam komorbidite sayısı- Charlson Index (n, %)			
0	1131 (81,3)	1124 (74,3)	<0,001*
1	100 (7,2)	157 (10,4)	
2	49 (3,5)	90 (5,9)	
3+	112 (8)	142 (9,4)	

*Pearson Chi-Square test kullanıldı.

**DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, HT: Hipertansiyon

Orijinal preparat kullanan 1131 (% 81,3) ve jenerik preparat kullanan 1124 (% 74,3) hastanın komorbiditesi bulunmamaktadır. 3 ve daha fazla komorbiditeye sahip olan hastalar orijinal preparat için 112 (% 8) iken, jenerik preparat için 142 (% 9,4) olarak bulunmuştur. Hastaların diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hematolojik malignensi, kronik böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, solid tümörler, hipertansiyon ve lenfomaya sahip olma açısından dağılımları ve yüzdeleri tablo 4.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların piperasilin-tazobaktam kullandıkları epizod sırasında herhangi bir zamanda gelişen advers olaylar açısından dağılımları, (piperasilin-tazobaktam kullanımından bağımsız)

	Orijinal (n, %)	Jenerik (n, %)	p* değeri
Yatış sırasında ölenler (n, %)	325/1392 (% 23,3)	376/1513 (% 24,9)	0,344
Yatış döneminde nötropeni olan hasta sayısı (n, %)	328/1334 (% 24,6)	290/1438 (% 19,9)	0,003*
Yatış döneminde trombositopeni gelişen hasta sayısı (n, %)	707/1338 (% 52,8)	789/1462 (% 54,0)	0,550
Yatış döneminde böbrek fonksiyon testi bozukluğu gelişen hasta sayısı (n, %)	184/410 (% 44,9)	714/1433 (% 49,8)	0,077
Yatış döneminde karaciğer fonksiyon testi bozukluğu gelişen hasta sayısı (n, %)	125/245 (% 51,0)	892/1407 (% 63,4)	<0,001*

*Pearson Chi-Square test kullanıldı.

Hastaların piperasilin-tazobaktam kullandıkları yatış döneminde ilaçtan bağımsız gelişen yan etkiler açısından dağılımları incelendiğinde orjinal preparat kullanılan epizodlarda antibiyotikle olan ilişkisine bakılmaksızın, 328 (% 24,6) hastada nötropeni gelişirken, jenerik preparat verilmiş 290 (% 19,9) hastada nötropeni gelişmiştir (p=0,003). Trombositopeni gelişen hasta sayıları sırası ile 707 (% 52,8) ve 789 (% 54,0) olarak bulundu (p=0.550). Antibiyotikle ilişkisine bakılmaksızın toplam böbrek fonksiyon testi bozukluğu gelişen hasta sayısı sırası ile 184 (% 44,9) ve 714 (% 49,8) saptandı (p=0,077). Benzer şekilde toplam karaciğer fonksiyon testi bozukluğu gelişen hasta sayısı sırası ile 125 (% 51,0) ve 892 (% 63,4) olarak saptandı (p<0,001). Hastaların piperasilin-tazobaktam kullandıkları yatış döneminde ilaç kullanımından bağımsız olarak gelişen advers olaylar açısından dağılımları tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların antibiyotik başlanmadan önceki bazal laboratuvar değerleri açısından dağılımları

	Orijinal (n, %)	Jenerik (n, %)	p* değeri
Hastaların antibiyotik başlanmadan önceki bazal nötrofil değerleri (ort.)	8,90× 10 ³ /μL	9,72× 10 ³ /μL	0,005**
Bazal nötrofil (median)	7,6× 10 ³ /μL	7,7× 10 ³ /μL	
Bazali nötropenik hasta sayısı (%)	% 10,4	% 7.1	0,005*
<i>Nötrofil sayıları ve yüzde</i>			0,040*
≥5000	% 68,4	% 71,7	
3000-5000	% 13,7	% 13,4	
1000-3000	% 7,5	% 7,8	
<1000	% 10,4	% 7,1	
Hastaların antibiyotik başlanmadan önceki bazal lökosit değerleri (ort.)	9,90× 10 ³ /μL	9,60× 10 ³ /μL	0,509**
Bazal lökosit (median)	9,9× 10 ³ /μL	9,6× 10 ³ /μL	
Bazali lökopenik hasta (%)	% 14	% 12,9	0.510
Hastaların antibiyotik başlanmadan önceki bazal trombosit değerleri (ort.)	224,07× 10 ³ /μL	234,06× 10 ³ /μL	0,793
Bazal trombosit (median)	213× 10 ³ /μL	216× 10 ³ /μL	
Bazali trombositopenik hasta (%)	% 30.3	% 30.6	0,800
Hastaların antibiyotik başlanmadan önceki bazal kreatinin değerleri (ort.)	0,95 mg/dl	0,91 mg/dl	0,015**
Bazal kreatinini yüksek olan hasta (%)	% 42.7	% 33.1	0,015*
Hastaların tedavi başlanmadan önceki bazal ALT değeri (ort.)	25,5 u/l	21,85 u/l	0,246
Bazal ALT (median)	24 u/l	21u/l	
Bazal ALT'si yüksek olan hasta (%)	% 32,2	% 27	0,3*
Hastaların tedavi başlanmadan önceki bazal AST değeri (ort.)	27,46 u/l	27,30 u/l	0,783
Bazal AST (median)	27 u/l	27 u/l	
Bazal AST'si yüksek olan hasta (%)	% 31,8	% 30,3	0,783
Bazal ALT ya da AST değeri bozuk hasta (%)	% 44,7	% 36,3	0,150

*Pearson Chi-Square test kullanıldı, **Mann Whitney U test kullanıldı.

Hastaların antibiyotik başlanmadan önceki bazal laboratuvar değerleri açısından dağılımları tablo 4.4.'te özetlenmiştir. Orijinal preparat alan hastaların bazal ortalama nötrofil değerleri $8,90 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken, jenerik alanların $9,72 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur ($p=0,005$). Bazal nötrofil değeri orijinal preparat alan hastada anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Median değerler tabloda belirtilmiştir. Bazali nötroopenik olan hasta yüzdesi orijinal preparat için % 10.4 iken jenerik için % 7.1 olarak bulunmuştur ($p=0,005$). Sonuç olarak, bazali nötroopenik olan hasta yüzdesi orijinal preparatta daha fazladır. Hastaların nötrofil sayılarına göre % dağılımları tablodadır. Bazal ortalama lökosit değerleri, sırası ile $9,90 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve $9,60 \times 10^3/\mu\text{L}$ saptanmıştır ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,509$). Bazali lökopenik olan hasta yüzdesi açısından da iki grup arasında fark yoktur. Median değerler tabloda belirtilmiştir. Bazal ortalama trombosit değerleri, sırası ile $224 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve $216 \times 10^3/\mu\text{L}$ saptanmıştır ($p=0,793$). İki grup arasında bazali trombositopenik olan hastalar arasında ve bazal ortalama trombosit değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bazal ortalama kreatinin değerleri, sırası ile 0,95 ve 0,91 bulunmuştur ($p=0,015$). Bazal kreatinin değeri yüksek olan hasta yüzdesi, orijinal preparat için %42,7 iken jenerik preparat için %33.1 olarak saptanmıştır. Kreatinin değerleri ile yapılan bu analizde değerler orijinal preparat lehine yüksek bulunmuştur. Bazal ortalama ALT değerleri, sırası ile 25,5 u/l ve 21,85 u/l bulunmuştur ($p=0,246$). Bazal ortalama AST değerleri, sırası ile 27,4 u/l ve 27,3 u/l bulunmuştur ($p=0,783$). Bazal ALT/AST değerleri açısından ve Bazal ALT/AST'si yüksek olan hastalar açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Median değerler tabloda belirtilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların hastanede yatış süresi ve antibiyotik tedavisi alma sürelerine göre dağılımı

	Orijinal	Jenerik	p* değeri
Hastanede yatış süresi (gün)	22,43 (Ort)±19,46 17,00 (Ortanca)	21,57(Ort)±18,37 16,00 (Ortanca)	0,479
Antibiyotik tedavisi alma süresi (gün)	7,83 (Ort)±6,01 6 (Ortanca)	7,49(Ort)±6,22 6 (Ortanca)	0,049

**Mann Whitney U test kullanıldı.*

Hastaların hastanede yatış süresi ve antibiyotik tedavisi alma sürelerine göre dağılımı tablo 4.5.'te özetlenmiştir. Orijinal preperat alan hastaların ortalama hastanede kalış süresi 22,43 gün iken, jenerik preperat alan hastaların ortalama hastanede kalış süresi 21,57 gün olarak saptanmıştır (p=0,479). Her iki grup arasında hastanede yatış süreleri ortalaması açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ortanca değerler ise sırası ile 17,0 ve 16,0 gün olarak bulunmuştur. Antibiyotik tedavisi alma süresi orijinal preperat için 7,83 gün iken, jenerik preperat için 7,49 gün olarak saptanmıştır (p=0.049).Ortanca değerler ise her iki grup için 6 olarak bulunmuştur. Orijinal preperatlar ile antibiyotik tedavisi alma süresi istatistiksel olarak daha fazla çıkmasına rağmen, klinik olarak fark bulunmamaktadır.

Tablo.4.6. Hastaların yattıkları servislere göre dağılımı

Servis Tipi	Orijinal (n, %)	Jenerik (n, %)	p* değeri
Cerrahi servisler	216 (26,2)	221 (22,9)	0,101
Yoğun Bakımlar-cerrahi	185 (22,5)	187 (19,4)	0,107
Dahiliye servisleri	179 (21,7)	205 (21,2)	0,795
Medikal onkoloji	129 (15,7)	171 (17,7)	0,249
Acil Servis	60 (7,3)	112 (11,6)	0,002
Yoğun Bakımlar-dahiliye	54 (6,6)	69 (7,2)	0,624

*Pearson Chi-Square test kullanıldı.

Hastaların yattıkları servislere göre dağılımı tablo.4.6.'da özetlenmiştir. Orijinal preparat alan 216 (%26,2) hasta, jenerik preparat alan 221 (%22,9) hasta cerrahi servislerde takip edilmiştir (p=0,101). Orijinal preparat alan 185 (%22,5) hasta, jenerik preparat alan 187 (%19,4) hasta cerrahi yoğun bakımlarda takip edilmiştir (p=0,107). Orijinal preparat alan 179 (%21,7) hasta, jenerik preparat alan 205 (%21,2) hasta dahiliye servislerinde takip edilmiştir (p=0,795). Orijinal preparat alan 129 (%15,7) hasta, jenerik preparat alan 171 (%17,7) hasta medikal onkoloji servisinde takip edilmiştir (p=0,249). Orijinal preparat alan 60 (%7,3) hasta, jenerik preparat alan 112 (%11,6) hasta acil serviste takip edilmiştir (p=0,249). Orijinal preparat alan 54 (%6,6) hasta, jenerik preparat alan 69 (%7,2) hasta cerrahi servislerde takip edilmiştir (p=0,624). Sonuç olarak, cerrahi servisler, cerrahi yoğun bakım, dahiliye servisleri, medikal onkoloji ve dahiliye yoğun bakımda kullanım açısından fark bulunmamıştır. Acil serviste ise jenerik preparatın daha fazla kullanıldığı bulunmuş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.7. Hastalara en sık uygulanan girişimsel işlemlere göre hastaların dağılımı

Girişimler	Orijinal (n, %)	Jenerik (n, %)	p* değeri
Vasküler girişim	10380 (21,5)	10871 (22,5)	<0,001
Küçük girişim	8035 (16,7)	9023 (18,7)	0,740
Entübasyon	5253 (10,9)	6568 (13,6)	<0,001
Kontrast madde	4191 (8,7)	4818 (10)	0,163
Santral kateter	1835 (3,8)	1911 (4)	0,027
İdrar sondası	1383 (2,9)	1520 (3,1)	0,647
Yoğun bakım ihtiyacı	854 (1,8)	1146 (2,4)	<0,001
Cerrahi-abdomen	880 (1,8)	1023 (2,1)	0,390
Cerrahi-diğer	831(1,7)	870 (1,8)	0,173
Cerrahi-torax	23 (0,05)	41 (0,1)	0,071

*Pearson Chi-Square test kullanıldı. (Tüm girişimlere göre % alınmıştır.)

Hastalara en sık uygulanan girişimsel işlemlere göre hastaların dağılımı tablo 4.7.'de özetlenmiştir. Verilen değerler tüm epizodlarda uygulanan toplam işlemlerin sayısını göstermektedir. Orijinal preparat alan hastalara 10380 kez (% 21,5), jenerik preparat alan hastalara 10871 kez (% 22,5) vasküler girişim uygulanmıştır ($p<0,001$). Orijinal preparat alan hastalara 8035 kez (% 16,7), jenerik preparat alan hastalara 9023 kez (% 18,7) küçük girişim uygulanmış ve iki grup arasında fark saptanmamıştır ($p=0,74$). Orijinal preparat alan hastalara 5253 kez (% 10,9), jenerik preparat alan hastalara 6568 kez (% 13,6) entübasyon uygulanmış ($p<0,001$). Orijinal preparat alan hastalara 4191 kez (%8,7), jenerik preparat alan hastalara 4818 kez (%10) kontrast madde uygulanmış ve iki grup arasında fark saptanmamıştır ($p=0,163$). Orijinal preparat alan hastalara 1835 kez (% 3,8), jenerik preparat alan hastalara 1911 kez (% 4) santral kateter takılmıştır ($p=0,027$). Orijinal preparat alan hastalara 1383 kez (% 2,9), jenerik preparat alan hastalara 1520 kez (% 3,1) idrar sondası takılmış ve iki grup arasında fark saptanmamıştır ($p=0,647$). Orijinal preparat alan hastaların 854 kez (% 1,8), jenerik preparat alan hastaların 1146 kez (% 2,4) yoğun bakım ihtiyacı olmuş. Jenerik preparat, yoğun bakım gereksinimi açısından daha fazla hastada kullanılmıştır ($p<0,001$). Orijinal preparat alan hastalara sırası ile 880 (% 1,8), 831 (% 1,7), 23 (% 0,05) kez abdomen, diğer cerrahiler ve toraks cerrahisi uygulanmış iken, jenerik preparat alan hastalarda bu değerler 1023 (% 2,1), 870 (% 1,8), 41 (% 0,1) olarak saptanmış ve gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p=0,390$, $p=0,173$, $p=0,071$).

Tablo 4.8. Pipeasilin-Tazobaktam kullanılan epizodlarda kullanılan diğer antibiyotiklere göre hastaların dağılımı

Antibiyotik	Orijinal (n,%)	Jenerik (n,%)	p* değeri
Diğer β-laktam+β-laktamaz inhibitörleri	456 (21,6)	469 (19,7)	0,130
Makrolidler	440 (20,8)	501 (21,1)	0,822
Karbapenemler	394 (18,6)	415 (17,5)	0,308
Fluorokinolonlar	249 (11,8)	279 (11,7)	0,971
Glikopeptidler	212 (10)	259 (10,9)	0,341
3. Kuşak Sefalosporinler	131 (6,2)	135 (5,7)	0,466
Triazol türevleri	125 (5,9)	163 (6,9)	0,196
Polimiksinler	39 (1,8)	56 (2,4)	0,234
Aminoglikozidler	33 (1,6)	44 (1,9)	0,454
Diğer antibiyotikler (Daptomisin, Linezolid)	16 (0,8)	22 (0,9)	0,537
Casporfungin, Anidulafungin	16 (0,8)	24 (1)	0,367
Amfoterisin B	4 (0,2)	10 (0,4)	0,165

*Pearson Chi-Square test kullanıldı.

Pipeasilin-tazobaktam ve hastanın yatışı sırasında kullanılan diğer antibiyotiklere göre hastaların dağılımı tablo 4.8.'de özetlenmiştir. Orijinal ve jenerik piperasilin-tazobaktam preparatları ile beraber hastaların aldıkları antibiyotikler hastane veri tabanından taranmıştır. Hastaların yatışı sırasında piperasilin-tazobaktam'a ek olarak β -laktam+ β -laktamaz inhibitörü, makrolid, karbapenem, fluorokinolon, glikopeptid, 3. kuşak sefalosporin, triazol türevi, polimiksin grubu, aminoglikozid, daptomisin, linezolid, casporfungin, anidulafungin, amfoterisin B antibiyotiklerini kullandıkları gözlemlendi. Her iki grup arasında ek antibiyotik kullanımları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.9. Pipeasilin-Tazobaktam kullanılan epizodlarda en sık kullanılan diğer İlaçlara Göre Hastaların Dağılımı

İlaçlar	Orijinal (n, %)	Jenerik (n, %)	p* değeri (tüm diğer ilaçlar)
Proton pompa inhibitörleri (PPI)	1256 (8,6)	1348 (8,4)	0,406
H2 res.antagonistleri	778 (5,4)	998 (6,2)	0,002*
Kontrast madde	624 (4,3)	600 (3,7)	0,012*
Diüretikler	621 (4,3)	782 (4,9)	0,014*
Anjiotensin reseptör blokörleri	91 (0,6)	70 (0,4)	0,021*
ACE inhibitörleri	87 (0,6)	80 (0,5)	0,228
Antiasitler	61 (0,4)	32 (0,2)	<0,001*

*Pearson Chi-Square test kullanıldı.(Diğer tüm ilaçlara göre % alınmıştır)

Piperasilin-tazobaktam ve eş zamanlı en sık kullanılan diğer ilaçlara göre hastaların dağılımı tablo 4.9.'da özetlenmiştir. Orijinal preparat alan hastaların 1256'sı (% 8,6), jenerik preparat alan hastaların 1348'si (% 8,4) eş zamanlı PPI kullanmıştır (p=0,421). Orijinal preparat alan hastaların 778'i (% 5,4) jenerik preparat alan hastaların 998'si (% 6,2) eş zamanlı H2 reseptör antagonisti kullanmıştır (p<0,001). Orijinal preparat alan hastaların 624'ü (% 4,3), jenerik preparat alan hastaların 600'ü (% 3,7) eş zamanlı kontrast madde almıştır (p=0,01). Orijinal preparat alan hastaların 621'i (% 4,3), jenerik preparat alan hastaların 782'si (% 4,9) eş zamanlı diüretik kullanmıştır (p=0,006). Orijinal preparat alan hastaların 91'i (% 0,6) jenerik preparat alan hastaların 70'i (% 0,4) eş zamanlı anjiotensin reseptör blokörü kullanmıştır (p=0,022). Orijinal preparat alan hastaların 87'si (% 0,6), jenerik preparat alan hastaların 80'i (% 0,5) eş zamanlı anjiotensin reseptör blokörü kullanmıştır (p=0,238). Orijinal preparat alan hastaların 61'i (% 0,4), jenerik preparat alan hastaların 32'si (% 0,2) eş zamanlı kullanmıştır (p<0,001).

Tablo 4.10. Piperasilin-Tazobaktam preparatı başlandıktan sonra günlere göre yan etki gelişim sıklıklarının karşılaştırılması

	Orijinal (%)	Jenerik (%)	p* değeri	Orijinal (Oran)	Jenerik (Oran)
Lökopeni (Antibiyotik alımı sonrası günler)					
2. gün	% 10,80	% 14,36	0,002	101/1002	177/1233
3. gün	% 7,89	% 13,18	0,000	72/913	152/1153
7. gün	% 13,68	% 17,00	0,025	151/1104	223/1312
Nötropeni (Antibiyotik alımı sonrası günler)					
2. gün	% 6,42	% 4,24	0,022	65/1013	51/1204
3. gün	% 5,11	% 3,14	0,025	47/920	35/115
7. gün	% 9,43	% 6,48	0,007	107/1135	84/1296
Trombositopeni (Antibiyotik alımı sonrası günler)					
2. günler	% 18,00	% 32,00	<0,001	153/847	365/115
3. günler	% 15,00	% 30,00	0,002	120/767	316/1049
7. günler	% 23,89	% 36,89	<0,001	225/942	443/1201

*Fisher's exact test kullanıldı.

Piperasilin-Tazobaktam preparatı başlandıktan sonra günlere göre yan etki gelişim sıklıkları tablo 4.11.'de özetlenmiştir. Lökopeni açısından orijinal ve jenerik preparat karşılaştırıldığında antibiyotik başlandıktan sonra 2., 3. ve 7. günlerde iki antibiyotik arasında orijinal preparat lehine anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$, $p<0,001$ ve $p=0,025$). Nötropeni açısından orijinal ve jenerik preparat karşılaştırıldığında, iki antibiyotik arasında, jenerik preparat lehine anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,022$, $p=0,025$ ve $p=0,007$). Trombositopeni açısından orijinal ve jenerik preparat karşılaştırıldığında ise, iki antibiyotik arasında, orijinal preparat lehine yine anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$, $p=0,002$, $p<0,001$).

Tablo 4.11. Piperasilin-tazobaktam ilişkili ilk 7 günde trombositopeni gelişme riskini etkileyen bazı değişkenlerin çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	OR (% 95 GA)	p* değeri
Jenerik ilaç kullanmak	1,89 (1,55-2,29)	<0,001
Kadın cinsiyet	1,27 (1,04-1,53)	0,016
Yaş	1,00 (1,00-1,01)	0,073
Charlson İndeksi	0,89 (0,80- 0, ,99)	0 ,039
Cerrahi dışı servis yatışı	2,51 (2,05-3,08)	<0,001

*Backward-LR metodu ile yapılmıştır.

a. Değişkenler : ilaç, cinsiyet, yaş, charlson indeksi, cerrahi_diğer.

Piperasilin-tazobaktam ilişkili ilk 7 günde trombositopeni gelişme riskini etkileyen bazı değişkenlerin çok değişkenli (multivaryant) regresyon analizi Tablo 4.11'de özetlenmiştir. Buna göre, jenerik ilaç kullanmak, ilk 7 günde trombositopeni gelişme riskini 1.89 kat artırmıştır ($p<0.001$). Kadın cinsiyet, ilk 7 günde trombositopeni gelişme riskini 1.27 kat artırmıştır ($p=0,016$). Charlson indeksinde her bir artış, ilk 7 günde trombositopeni gelişme riskini %11 azaltmaktadır ($p=0.039$). Cerrahi dışında diğer bir serviste yatış, ilk 7 günde trombositopeni gelişme riskini 2.51 kat artırmıştır ($p<0.001$).

Tablo 4.12. Piperasilin-tazobaktam ilişkili ilk 7 günde lökopeni gelişme riskini etkileyen bazı değişkenlerin çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	OR (%95 GA)	p* değeri
Jenerik ilaç kullanmak	1,47 (1,13-1,90)	0,004
Yaş	0,99 (0,98-0,99)	<0,001
Cerrahi dışı servis yatışı	4,13 (2,99-5,68)	<0,001

**Backward-LR metodu ile yapılmıştır.*

a. Değişkenler : ilaç, cinsiyet, yaş, charlson indeksi, cerrahi_diğer.

Piperasilin-tazobaktam ilişkili ilk 7 günde lökopeni gelişme riskini etkileyen bazı değişkenlerin çok değişkenli (multivaryant) regresyon analizi Tablo 4.12'de özetlenmiştir. Buna göre, jenerik ilaç kullanmak, ilk 7 günde lökopeni gelişme riskini 1.47 kat artırmıştır (p=0.004). Yaş, ilk 7 günde lökopeni gelişme riskini % 0.1 azaltmaktadır (p<0,001). Cerrahi dışında diğer bir serviste yatış, ilk 7 günde lökopeni gelişme riskini 4,13 kat artırmıştır (p<0.001).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, 1 Temmuz 2011 ve 31 Aralık 2013 tarihleri arasında jenerik ve orijinal piperasilin-tazobaktam preparatları kullanan hastalarda görülen yan etkilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya orijinal piperasilin-tazobaktam kullanmış olan 1392, jenerik preparat kullanmış olan 1513 hasta dahil edilmiştir. İki grup arasında antibiyotik alımı sonrası 2., 3. ve 7. gün lökopeni gelişimleri karşılaştırıldığında orijinal preparat lehine anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$, $p<0.001$ ve $p=0,025$). Tedavi başlanmadan önce lökopenisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Her iki grup arasında herhangi bir zamanda piperasilin kullanımından bağımsız olarak toplam nötropeni gelişen hasta sayısı orijinal preparat için 328 (%24,6) iken, jenerik preparat için 290 (%19,9) olarak saptanmıştır ($p=0,003$) bu da orijinal preparatın, nötropenik ateş ve kanser endikasyonunda daha fazla kullanıldığını göstermektedir. İki grup arasında antibiyotik alımı sonrası 2., 3. ve 7. gün nötropeni gelişimleri karşılaştırıldığında jenerik preparat lehine anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,022$, $p=0.025$ ve $p=0.07$) bunun da yine orijinal preparatın nötropenik ateş hastalarında daha fazla kullanılmasından dolayı olabileceğini düşündürmüştür. Bu konunun açıklığa kavuşabilmesi için daha ayrıntılı analizler yapılmalı ve hasta dosyalarına bakılması gereklidir. Her iki grup arasında herhangi bir zamanda ilaçtan bağımsız olarak toplam trombositopeni gelişen hasta sayısı orijinal preparat için 707 (% 52,8) iken, jenerik preparat için 789 (% 54,0) olarak saptanmıştır ($p=0,003$). Ancak tedavi başlanmadan önce trombositopenisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyip, sadece piperasilin-tazobaktam kullanımı sonrasındaki ilk 7 gün içinde gelişen trombositopenilere bakıldığında anlamlı fark bulunmuştur. İki grup arasında antibiyotik alımı sonrası 2., 3. ve 7. gün trombositopeni gelişimleri karşılaştırıldığında orijinal preparat lehine anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$, $p=0.002$ ve $p<0.001$). Allerjik reaksiyonların, jenerik piperasilin-tazobaktam preparatı kullanılmaya başlandığından bu yana artış gösterdiği gözlenmiştir. Ancak allerjiiyi gösteren herhangi bir laboratuvar değeri olmaması ve ülkemizde advers olay bildirim formu ile bildirim yapılması sistemi tam olarak oturmadığından bu ilişki incelenememiştir.

Hastalar, yoğun bakım ihtiyacı nedeni ile karşılaştırıldığında, jenerik ilaç kullanılan hastaların daha fazla yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Piperasilin-tazobaktam alıp yatışı sırasında ölen hastalar karşılaştırıldığında, orijinal preparat alan 325 kişi (% 23,3) ve jenerik preparat alan 376 kişinin (%24,9) öldüğü tespit edildi, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,344$). Ancak jenerik preparat alan hastaların daha fazlasının yoğun bakım ihtiyacı olması belki de bir takım başka faktörlerin de bu hastalarda görülen yan etkilerin daha fazla olmasını açıklayabilir. Bu konuda yapılacak daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Piperasilin-tazobaktam ilişkili ilk 7 günde trombositopeni gelişme riskini etkileyen bazı değişkenlerin çok değişkenli regresyon analizine göre, jenerik ilaç kullanmak, ilk 7 günde trombositopeni gelişme riskini 1.89 kat artırmıştır ($p<0.001$). Cerrahi dışında diğer bir serviste yatış, ilk 7 günde trombositopeni gelişme riskini 2.51 kat artırmıştır ($p<0.001$).

Piperasilin-tazobaktam ilişkili ilk 7 günde lökopeni gelişme riskini etkileyen bazı değişkenlerin çok değişkenli analizine göre, jenerik ilaç kullanmak, ilk 7 günde lökopeni gelişme riskini 1.47 kat artırmıştır ($p=0.004$). Cerrahi dışında diğer bir serviste yatış, ilk 7 günde lökopeni gelişme riskini 4,13 kat artırmıştır ($p<0.001$).

Jenerik ilaçlar konusunda tüm dünyada tartışmalar mevcuttur, fakat yapılmış çalışmalar azdır. Yapılmış olan çalışmalarda da jenerik ve orijinal preparat lehine farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Piperasilin-Tazobaktam ile ilgili bu konuda yapılmış çalışma yoktur ancak literatürde bu konuda başka ilaçlar ile ilgili yapılmış olan çalışmalar vardır. Örneğin, vankomisin ile böbrek fonksiyon bozukluğu gelişiminin vankomisinin orijinal ve jenerik preparatının karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki preparatın benzer oranda böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açtığı ve aralarında yan etki gelişimi açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (103). Yine meropenem ile yapılan bir çalışmada, orijinal ve jenerik preparatlar yan etki açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Etkinlik açısından ise benzer oldukları gösterilmiştir ($p<0,001$ ve $p=0,005$) (102).

Gastrointestinal yan etkileri ile bilinen bir osteoporoz ilacı olan alendronatın orijinal ve jenerik preparatının karşılaştırıldığı bir çalışmada, orijinal ilaçtan jeneriğe geçildiğinde gastrointestinal advers olaylarda artış olmasından dolayı bir grup

hastanın tedaviyi terk ettiği, bir grup hastanın ise kemik mineral dansitesi (KMD) orijinal ilaçla sabit iken, jenerik preparata geçildiğinde düşüş gösterdiği bildirilmiştir (105). Başka bir çalışmada jenerik ilaç ile, ilk 4 haftada daha fazla karın ağrısı gözlendiği bildirilmiştir (106).

Meme kanseri olup tedavide orijinal ve jenerik docetaksel preparatı kullanılan hastaların incelendiği bir çalışmada, iki grup arasındaki febril nötropeni, el-ayak sendromu, intestinal perforasyon, trombotik olay, ve docetaksel ilişkili ölümü de kapsayan advers olaylar benzer sıklıkta bulunmuş. Ancak jenerik preparat kullanan hastalarda, febril nötropenin daha ağır seyrettiği ve jenerik preparat kullanan hastalarda bu yönden daha dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir (107). Serviks kanseri olan hastalarda orijinal ve jenerik sisplatin kullanımı sonucu oluşan hematolojik toksisite farklarını inceleyen bir çalışmada, jenerik preparat, grade 3-4 lökopeni gelişimi açısından daha yüksek riskli bulunmuştur (% 32 ve % 0 vs. % 50 ve % 9). Her iki grup trombositopeni gelişimi açısından aynı oranlara sahip iken jenerik preparatın orijinalden farklı toksisite profiline sahip olduğu belirtilmiştir (108).

Jenerik ilaçların daha az etkinliğe sahip olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak sağlık harcamalarının arttığı günümüzde jenerik preparatlar bir çıkış noktası oluşturmaktadır ve tercih sebebi olmaktadır (109). Bir glikopeptid antibiyotik olan teikoplanin orijinal preparatı ile 7 adet jeneriğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada MIC değer ve eğri altında kalan alan (AUC) değerleri incelenmiş, bazı jeneriklerle orijinal preparatın aynı etkinlikte olmadığı saptanmış (110). Hipotiroidi nedeni ile orijinal levotiroksin preparatı kullanan ve kontrol altında olan bir hastaya jenerik ilaç başlandıktan sonra derin hipotiroidi gelişmesi nedeni ile jenerik ilacın analizi yapılmış, ve jenerik ilacın etken maddesinin orijinalden % 30 daha az olduğu ve FDA'in onayının dışında olduğu saptanmıştır. Aynı dozdan orijinal preparat ile tekrar tiroidizmin sağlanabildiği grlmştir (111).

Epilepsili hastalarda kullanılan antiepileptik ilaçların aynı etkinlik, tolerabilite, ve güvenilirlikte olduğu, ancak orijinal preparattan jenerik preparata geçilmesi, daha uzun hastane yatışı ile ilişkili bulunmuştur (112). FDA, jenerik ilaçlar biyoeşdeğerlik kriterlerini karşıladığında orijinal ilaç ile jenerik ilacı terapotik eşdeğer olarak kabul etmektedir. Fakat orijinal ve jenerik antiepileptikler ile yapılan

çalışmalarda iki ilacın klinik olarak eşdeğer olmadığına dair şüpheler mevcuttur. Fakat bu konuda sağlık çalışanları ve tüketiciler hastaların yaptığı bildirimlerin yetersiz olması, orijinal ilaçtan jeneriğe ve hatta jenerik ilaçtan jeneriğe geçildiğinde oluşan gerçek advers olay sıklığını ortaya koymaya engel olmaktadır (113). Keza lkemizde olduğu gibi hastanemizde de advers olay bildirimleri tam olarak yerine getirilmemektedir. Bizim alışmamızda da jenerik preparatın önemli oranda lökopeni ve trombositopeni riskini arttırdığını saptadık. Bunun nedeni olarak da orijinal preparatta ilaç partiküllerinin çözünürlüğü arttıran EDTA bileşiminin kullanılmasına rağmen jenerik formunda bu maddenin kullanılmaması dolayısı ile oluşabilecek çözünme problemi olabileceği düşünüldü.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, lökopeni ve trombositopeniye jenerik preparat kullanan hastalarda daha sık rastlandığını ve riskin lökopeni için yaklaşık 1.5 kat, trombositopeni için yaklaşık 1.9 kat arttığını gösterdik. Klinikte, allerjik reaksiyonların, jenerik piperasilin-tazobaktam preparatı kullanılmaya başlandığından bu yana artış gösterdiği gözlenmiştir. Ancak allerjiyi gösteren herhangi bir laboratuvar değeri olmaması ve ülkemizde advers olay bildirim formu ile bildirim yapılması sistemi tam olarak oturmadığından bu ilişki incelenememiştir. Jenerik preparatta çözünme için EF kullanılmamasını bu yan etkilere neden olabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Van der Meersch, A., et al. (2011). "Quality of reporting of bioequivalence trials comparing generic to brand name drugs: a methodological systematic review." *PLoS ONE* 6(8): e23611.
2. Cornes, P. (2012). "The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine." *Targeted Oncology* 7(S1): 57-67.
3. Toklu, H. Z., et al. (2012). "Knowledge and attitudes of the pharmacists, prescribers and patients towards generic drug use in Istanbul - Turkey." *Pharm Pract (Granada)* 10(4): 199-206.
4. Gascon, P. (2012). "Presently available biosimilars in hematology-oncology: G-CSF." *Targeted Oncology* 7(S1): 29-34.
5. Davit, B. M., et al. (2009). "Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration." *Ann Pharmacother* 43(10): 1583-1597.
6. Rodriguez, C. A., et al. (2010). "In vitro and in vivo comparison of the anti-staphylococcal efficacy of generic products and the innovator of oxacillin." *BMC Infectious Diseases* 10(1): 153.
7. Myer, L., et al. (2008). "Steady State Bioequivalence of Generic and Innovator Formulations of Stavudine, Lamivudine, and Nevirapine in HIV-Infected Ugandan Adults." *PLoS ONE* 3(12): e3981.
8. Ruzic, K., et al. (2010). "Side-effects of generic." *Psychiatr Danub* 22(1): 99-101.
9. Kumar, A., et al. (2003). "Piperacillin induced bone marrow suppression: a case report." *BMC Clin Pharmacol* 3: 2.
10. He, Z. F., et al. (2013). "Severe bone marrow suppression and hepatic dysfunction caused by piperacillin/tazobactam." *Scand J Infect Dis* 45(11): 885-887.
11. Sipahi R. (2009). "İntraabdominal infeksiyonların tedavisinde Piperasilin-Tazobaktam'ın yeri" *İnsizyon ve infeksiyon*; 1:45-50

12. "TC. Sağlık Bakanlığı" www.saglik.gov.tr
13. Pirmohamed, M., Kevin, B., Kitteringham, N.R., 1998. Role of drug disposition in drug hypersensitivity: a chemical, molecular, and clinical perspective. *Chem. Res. Toxicol.* 11 (9), 969–988.
14. Bates, D.W., Churchill, W.W., Gandhi, T.K., Camilla, N., Silverman, J.B., Stapinski, C.D., 2003a. Multifaceted approach to reducing preventable adverse drug events. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 60 (6), 582–586
15. Pomeranz, J., Bruce, B., 1998. Incidences of adverse drug reactions: a meta-analysis. *JAMA* 279 (15), 1200.
16. Jemal, A., Ward, E., Hao, Y., Thun, M., 2005. Trends in the leading causes of death in the United States in years 1970–2002. *JAMA* 294, 1255–1259.
17. Moura, C., Acurcio, F., Najara, B., 2009. Drug–drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J. Pharm. Pharma. Sci.* 12 (3), 266–272.
18. Gandhi, T.K., Borus, J., Burdick, E., Poon, E.G., Seger, A.C., Weingart, S.N., 2005. Outpatient prescribing errors and the impact of computerized prescribing. *J. Gen. Intern. Med.* 20 (9), 837–841.
19. Debellis, K., Field, T.S., Gurwitz, J.H., Harrold, L.R., Rothschild, J., Seger, A.C., 2003. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 289 (9), 1107–1116.
20. Bates, D.W., Clapp, M.D., Federico, F., Goldmann, D.A., Kaushal, R., Landrigan, C., et al, 2001. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 285 (16), 1107–1116.
21. Ofotokun, I., Pomeroy, C., 2003. Sex differences in adverse reactions to antiretroviral drugs. *Top. HIV Med.* 11 (2), 55–59.
22. El-Eraky, H., Thomas, S.H.L., 2003. Effects of sex on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of quinidine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 56, 198–204.

23. Rajani, S., Subba, R.B., Bhawana, S., 2004. Incidence of Hepatotoxicity Due to Antitubercular Medicines and Assessment of Risk Factors. *The Ann. Pharmacother.* 38 (6), 1074–1079.
24. Mitchell, S.C., Smith, R.L., Waring, R.H., 2009. The menstrual cycle and drug metabolism. *Curr. Drug Metab.* 10 (5), 499–507.
25. Duncombe, D., Wertheim, E.H., Skouteris, H., Paxton, S.J., Kelly, L., 2008. How well do women adapt to changes in their body size and shape across the course of pregnancy. *J. Health Psychol.* 13 (4), 503–515.
26. Sun, H., Frassetto, L., Benet, L.Z., 2006. Effects of renal failure on drug transport and metabolism. *Pharmacol. Ther.* 109 (1–2), 1–11.
27. Venitz, R., 2000. Effect of chronic renal failure on the disposition of highly hepatically metabolized drugs. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 38 (5), 245–253.
28. Harboe, T., Johansson, S.G., Florvaag, E., Oman, H., 2007. Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 62 (12), 1445–1450.
29. Ebert, L.M., Schaerli, P., Moser, B., 2005. Chemokine-mediated control of T cell traffic in lymphoid and peripheral tissues. *Mol. Immunol.* 42 (7), 799–809.
30. Anderson, B.J., Holford, N.H.G., 2008. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 48, 303–332.
31. Zhao, W., Elie, W., Roussey, G., Brochard, K., Niaudet, P., Leroy, V., et al, 2009. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of tacrolimus in de novo pediatric kidney transplant recipients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 86 (6), 609–618.
32. Krupski, A., Campbell, K., Joesch, J., Lucenko, B., Roy-Byrne, P., 2009. Impact of access to recovery services on alcohol/drug treatment outcomes. *J. Subst. Abuse Treat.* 37 (4), 435–442.
33. Kim, B.H., Yi, S., Kim, J.W., Lim, K.S., Kim, K., Lee, B.W., et al, 2009. Influence of alcohol on the hemodynamic effects and pharmacokinetic properties of mirodenafil: a single-dose, randomized- sequence, open-label,

- crossover study in healthy male volunteers in Korea. *Clin. Ther.* 31 (6), 1234–1243.
34. Reuben, A., 2006. Alcohol and the liver. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 22 (3), 263–271.
 35. Sexton, J.B., Thomas, E.J., Helmreich, R.L., 2000. Error, stress, and teamwork in medicine and aviation: cross-sectional surveys. *BMJ* 320 (7237), 745–749.
 36. Tomlinson, J.E., McMahon, A.D., Chaudhuri, R., 2005. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus nonsmokers with mild asthma. *Thorax* 60, 282–287.
 37. Faber, M.S., Fuhr, U., 2005. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin. Pharmacol. Ther.* 76,178–184.
 38. Himmelmann, A., Jendle, J., Mellen, A., 2003. The impact of smoking on inhaled insulin. *Diabetes Care* 26, 677–682.
 39. Kroon, L.A., 2007. Drug interactions with smoking. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 64 (18), 1917–1921.
 40. Zevin, S., Benowitz, N.L., 1999. Drug interactions with tobacco smoking: an update. *Clin. Pharmacokinet.* 36 (6), 425–438.
 41. Steinman, M.A., Seth Landefeld, C., Rosenthal, G.E., Berthenthal, D., Sen, S., Kaboli, J., 2006. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.* 54 (10), 1516–1523.
 42. Heuberger, R., 2012. Polypharmacy and food–drug interactions among older persons: a review. *J. Nutr. Gerontol. Geriatr.* 31, 325–403.
 43. Wildinson, G.R., Goodman, Gilman's, 2010. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed. McGraw-Hill, New York, pp. 1–100.
 44. Hermida, R.C., Ayala, D.E., Calvo, C., Lopez, J.E., 2005. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 46 (6), 975–983.

45. Kurnik, D., Loebstein, R., Farfel, Z., Ezra, D., Halkin, H., Olchovsky, D., 2004. Complex drug–drug-disease interactions between Amiodarone, Warfarin, and the thyroid gland. *Medicine* 83 (2), 107–113.
46. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, et al. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329:162.
47. Yunis JJ, Lieberman J, Yunis EJ. Major histocompatibility complex associations with clozapine-induced agranulocytosis. The USA experience. *Drug Saf* 1992; 7 Suppl 1:7.
48. Van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, et al. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch Intern Med* 1999; 159:369.
49. Christie DJ. Specificity of drug-induced immune cytopenias. *Transfus Med Rev* 1993; 7:230.
50. Tesfa D, Keisu M, Palmblad J. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: possible mechanisms and management. *Am J Hematol* 2009; 84:428.
51. Heit W, Heimpele H, Fischer A, Frickhofen N. Drug-induced agranulocytosis: evidence for the commitment of bone marrow haematopoiesis. *Scand J Haematol* 1985; 35:459.
52. Meyer-Gessner M, Benker G, Lederbogen S, et al. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: clinical experience with ten patients treated at one institution and review of the literature. *J Endocrinol Invest* 1994; 17:29.
53. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost* 2009; 7:911.
54. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 357:580.
55. George JN, Raskob GE, Shah SR, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998; 129:886.

56. Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB. Drug-induced thrombocytopenia: clinical data on 309 cases and the effect of corticosteroid therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52:183.
57. Achterbergh R, Vermeer HJ, Curtis BR, et al. Thrombocytopenia in a nutshell. *Lancet* 2012; 379:776.
58. Rousan TA, Aldoss IT, Cowley BD Jr, et al. Recurrent acute thrombocytopenia in the hospitalized patient: sepsis, DIC, HIT, or antibiotic-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2010; 85:71.
59. Reese JA, Li X, Hauben M, et al. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods. *Blood* 2010; 116:2127.
60. Von Drygalski A, Curtis BR, Bougie DW, et al. Vancomycin-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 356:904.
61. Kaufman DW, Kelly JP, Johannes CB, et al. Acute thrombocytopenic purpura in relation to the use of drugs. *Blood* 1993; 82:2714.
62. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36:451.
63. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2000; 4:73.
64. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137:947.
65. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42:1364.
66. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135:1924.
67. Batt AM, Ferrari L. Manifestations of chemically induced liver damage. *Clin Chem* 1995; 41:1882.

68. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11:272.
69. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:1409.
70. Galan MV, Potts JA, Silverman AL, Gordon SC. The burden of acute nonfulminant drug-induced hepatitis in a United States tertiary referral center [corrected]. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:64.
71. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129:512.
72. Björnsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79:521.
73. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005; 42:481.
74. Davern TJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2012; 16:231.
75. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354:731.
76. Muszkat M. Interethnic differences in drug response: the contribution of genetic variability in beta adrenergic receptor and cytochrome P4502C9. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82:215.
77. Lennard L. Implementation of TPMT testing. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77:704.
78. Dern RJ, Beutler E, Alving AS. The hemolytic effect of primaquine V. Primaquine sensitivity as a manifestation of a multiple drug sensitivity. *J Lab Clin Med* 1981; 97:750.
79. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:149.

80. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1200.
81. Pleasants RA, Walker TR, Samuelson WM. Allergic reactions to parenteral beta-lactam antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994; 106:1124.
82. Manfredi M, Severino M, Testi S, et al. Detection of specific IgE to quinolones. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:155.
83. Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia* 2008; 49:2087
84. Mehta TY, Prajapati LM, Mittal B, et al. Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75:579.
85. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011; 20:1034.
86. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011; 364:1134.
87. Zhang FR, Liu H, Irwanto A, et al. HLA-B*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med* 2013; 369:1620.
88. Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93:153.
89. Spanou Z, Keller M, Britschgi M, et al. Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2919.
90. Klemola E. Hypersensitivity reactions to ampicillin in cytomegalovirus mononucleosis. *Scand J Infect Dis* 1970; 2:29.

91. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, et al. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:218.
92. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2529.
93. Akcay A, Turkmen K, Lee D, Edelstein CL. Update on the diagnosis and management of acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010;3:129–40.
94. Baldwin DS, Levine BB, McCluskey RT, Gallo GR. Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *N Engl J Med* 1968;23:1245–52.
95. Liu P, Tepperman BS, Logan AG. Acute renal failure induced by semi-synthetic penicillins. *Can Fam Physician* 1981;27:507–12.
96. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Network Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1–138
97. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Kidney failure related to broad-spectrum antibiotics in critically ill patients: secondary end point results from a 1200 patient randomised trial. *BMJ Open* 2012;2:1–8.
98. O'Rourke K. Vancomycin Plus Piperacillin-Tazo May Trigger Acute Kidney Injury. *Pharmacy Practice News* 39 (June 2012). Available from <http://www.pharmacypracticenews.com>. Accessed August 2, 2012.
99. www.tfd.org.tr/eski/KTCG_Kurs_042010/14_SG.pdf
100. Charlson, M.E., et al., A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987. 40(5): p. 373-83.
101. West, D.W., et al., Comorbidity and breast cancer survival: a comparison between black and white women. *Ann Epidemiol*, 1996. 6(5): p. 413-9

102. Angkasekwinai N., et. al., Effectiveness and safety of generic formulation of meropenem (Penem) for treatment of infections at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai*, 2012 Feb;95 Suppl 2: S34-41.
103. Izuwa Y., et. al., Frequency of decreased renal function between patients treated with brand and generic products of vancomycin hydrochloride injection. *Yakugaku Zasshi*. 2008 Oct; 128(10):1493-8.
104. Halkin H., et. al., Brand versus generic alendronate:gastrointestinal effects measured by resource utilization. *Ann Pharmacother*. 2007 Jan;41(1):29-34. Epub 2006 Dec 26.
105. Grima DT., et. al., Adverse events, bone mineral density and discontinuation associated with generic alendronate among postmenopausal women previously tolerant of brand alendronate: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Apr 14;11:68.
106. van den Bergh JP., et. al., Comparing tolerability and efficacy of generic versus brand alendronate: a randomized clinical study in postmenopausal women with a recent fracture. *PLoS One*. 2013 Oct 21;8(10):e7815.
107. Poirier E., et. al., Comparison of serious adverse events between the original and a generic docetaxel in breast cancer patients. *Ann Pharmacother*. 2014 Apr;48(4):447-55.
108. Oike T., et. al., Comparison of hematological toxicities between innovator and generic cisplatin formulations in cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *J Radiat Res*. 2013 May;54(3):474-8.
109. Ladue L., et. al., Generic psychotropic medications: issues of cost-effectiveness and patient benefit. *South Med J*. 2011 Oct;104(10):711-4.
110. Fujimura S., et. al., Antibacterial effects of brand-name teicoplanin and generic products against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Chemother*, 2011 Feb;17(1):30-3.
111. Dong BJ. et. al., Hypothyroidism resulting from generic levothyroxine failure. *J Am Board Fam Pract*. 1991 May-Jun.,4(3);167-70.

112. Talati R. et. al., Efficacy and safety of innovator versus generic drugs in patients with epilepsy:a systematic review.Pharmacotherapy. 2012 Apr;32(4):314-22.
113. Fitzgerald CL. et. al., Generic Substitution of levatiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures. Ann Pharmacother.2011 May; 45(5):e27.