

بررسی شیوع عوارض ناخواسته دارویی در بخش کودکان

داکتر محمد حسین عرفانی*

چکیده

عوارض دارویی در کودکان یک مشکل جهانی می باشد که هم در کشورهای پیشرفته و هم در کشورهای در حال توسعه شیوع قابل توجه دارد و می تواند تهدیدی برای زندگی فرد باشند و نیز هزینه های سنگینی به جامعه تحمیل گردد. با آنکه میزان مرگ و میر ناشی از عوارض دارویی بیشتر از بیماری های ریوی، دیابت، AIDS، پنومونی و سوانح رانندگی است در اغلب موارد قابل پیشگیری بوده است. با توجه به اهمیت موضوع، برای درک میزان شیوع عوارض ناخواسته دارویی، الگوی آنها و تعداد مرگ و میر به علت این عوارض در کاشان این مطالعه بر روی بیماران بستری در بخش کودکان شفاخانه بهشتی کاشان انجام شده است.

واژه های کلیدی: واکنش دارویی ناخواسته، عوارض جانبی فارماکولوژیک تیپ A، عوارض جانبی فارماکولوژیک تیپ B، عارضه جانبی عصبی، عارضه جانبی سیستمیک، عارضه دارویی پوستی، عارضه دارویی تنفسی، عارضه جانبی گوارشی

* ماستر طب معالجوی و رئیس دانشکده طب شعبه غزنی پوهنتون خاتم النبیین (ص)

مقدمه

مواد و روش ها: طی مطالعه مقطعی، تمامی بیمارانی که از سال ۱۳۸۵ تا سنبله سال ۱۳۹۱ در بخش کودکان شفاخانه شهید بهشتی کاشان بستری شدند و تشخیص نهایی عوارض ناخواسته دارویی بوده، مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعه روی ۱۵۲۶۹ نفر از بیمارانی که به هر علت از ابتدای سال ۸۵ تا آخر سنبله سال ۹۱ بستری شده بودند، صورت گرفت. تعداد ۸۰۷۰ نفر از بیماران بستری پسر (۵۲,۹٪ کل موارد) و تعداد ۷۱۹۹ نفر (۴۷,۱٪ کل موارد) دختر بودند.

یافته ها: میزان شیوع عوارض ناخواسته دارویی تقریباً ۰,۶٪ بوده که نسبت مذکر ۵۲,۳٪ بوده. میانگین سنی در بیماران بستری به علت عوارض دارویی برابر ۳,۱۴ سال می باشد. طیف سنی بیماران دو ماه تا ۱۰,۵ سال بوده است. ۵۰ درصد بیماران سن کمتر از دو سال داشتند. میانگین مدت بستری در بیماران مبتلا ۳,۲ روز بوده و ۵۰ درصد بیماران بیشتر از ۳ روز بستری شدند. کمترین مدت بستری در بیماران با عوارض دارویی در مصرف ضد تهوع ها بوده و بیشترین مدت بستری در مصرف ضد تشنج ها بوده. میانگین مدت بستری در هر دو نوع عارضه فارماکولوژیکی یکسان بوده است. واکنش ها شایعترین علت در کودکان زیر یکسال و آنتی بیوتیک شایعترین علت در کودکان بالای یکسال بوده است. در این مطالعه شایعترین عامل مصرف دارو در بیماران با عوارض دارویی واکسیناسیون بوده است. عارضه دارویی نوع A شایعترین نوع عارضه فارماکولوژیکی در بیماران مورد مطالعه بود. علائم و نشانه های سیستمیک شایعترین علائم در کل بیماران مبتلا بوده است. بیشترین داروی ایجاد کننده عارضه دارویی واکسن DTP بوده است. همچنین در مطالعه ما مرگ و میر ناشی از عوارض دارویی وجود نداشته است.

بخش اول: معرفی پژوهش

بر اساس تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO)، عارضه ناخواسته دارویی، اثری ناخواسته یا مضر است که در دوزهایی که برای پیشگیری، تشخیص یا درمان یک بیماری و یا اصلاح عملکرد فیزیولوژیکی در انسان بکار می رود، رخ می دهد (۱). ۲ الی ۶ درصد علت رجوع به شفاخانه ها در اثر وقوع عوارض جانبی داروها می باشد. بستری شدن به علت عوارض

ناخواسته دارویی حدود ۵ درصد از کل پذیرش های شفاخانه ای را شامل می شود (۲). عوارض ناخواسته دارویی از عوامل مهم ایجاد نقص عضو و مرگ میر در سطح جهان است . در انگلستان عوارض جانبی دارو مسئول حدود ۶٫۵٪ پذیرش شفاخانه ای و حداقل ۵۰۰۰ مورد مرگ در سال می باشد (۳). در امریکا عوارض دارویی چهارمین تا ششمین علت مرگ و میر بوده و بالاتر از مرگ و میر ناشی از بیماری های ریوی، دیابت، *AIDS*، پنومونی و سوانح رانندگی است (۴). از زمانی که اولین فرآورده های دارویی برای درمان بیماری ها معرفی شدند توان بالقوه آنها در ایجاد اثرات جانبی خطرناک نیز مورد شناسایی قرار گرفتند. این به عنوان یک اصل پذیرفته شده است که داروها نمی توانند بدون داشتن اثرات مضر فقط اثرات مفید داشته باشند . ملاحظات عمومی و حرفه ای در خصوص عوارض جانبی داروها به طور جدی در اواخر قرن نوزدهم آغاز گردید . در خلال سال های ۱۸۷۰ الی ۱۸۹۰ کمپته ها و کمسیون هایی در مورد تحقیق پیرامون مرگ ناگهانی در اثر بیهوشی با کلروفورم حساس شدن میوکارد بر اثر کاکتول آمین ها و در نتیجه بروز آریتمی های کشنده قلبی است . در سال ۱۹۲۲ توجه زیادی به یرقان ناشی از مصرف سالوارسان (*salvarsan*) یک ترکیب ارسینسک دار آلی در زمان سیفلیس معطوف گردید . در سال ۱۹۳۷ در آمریکا ۱۰۷ نفر در اثر مصرف الگیزیرسولفونامیدی که حاوی حلال دی اتیلن گلیکول بود جان خود را از دست دادند گرچه اثرات سمی این حلال شناخته شده بود ولی نتوانستند نقش آن را به سازندگان نشان دهند . این مسئله خصوصا در آمریکا سبب تاسیس سازمانی به نام *FDA* گردید که مسئولیت کنترل و تایید مواد دارویی و غذایی مورد مصرف را با نظارت کامل بر عهده دارد . امروزه این نکته کاملا پذیرفته شده است که دارو غذا نیست و در مصرف دارو باید نهایت دقت به عمل آید تا از بروز عواقب ناگوار دارویی در امان بود (۱۲). به طور کلی عوارض ناخواسته دارویی مشکل عمومی مهمی است که در بیشتر موارد قابل پیشگیری است (۲۳). بررسی های اخیر نشان می دهد که عوارض جانبی داروها سهم مهمی در افزایش مدت اقامت در شفاخانه ها و در نتیجه افزایش هزینه ها دارند . گاهی عوارض جانبی داروها برای بعضی بیماران حتی می تواند کشنده هم باشد. (5، 6) یک مطالعه مروری

بر روی شیوع *ADR* شیوع *ADR* را ۰,۲ تا ۲۱,۷٪ اعلام کرد (۱۸).

یک مطالعه آینده نگر مشاهده ای در گروه طبی عمومی شفاخانه مراقبت های عالی از ماه آپریل ۲۰۰۸ تا مارچ ۲۰۰۹ انجام شد و مجموع ۵۷ مورد *ADR* یافت شد که این مقدار ۱,۸٪ از موارد بستری شده بود (۷). در مطالعه ای دیگر که در سال ۲۰۱۱ در کشور نایجریا انجام شد از بین ۲۰۰۰ پذیرش ۰,۶٪ به علت *ADR* بود (۸). در مطالعه ای دیگر که در سال ۲۰۰۹ انجام شد از ۲۸۱ بیمار مراجعه کننده به بخش عفونی بزرگسالان در طول دوره ۶ ماهه مطالعه *ADR* علت بستری بود به شفاخانه ای در ۸ (۷,۹٪) نفر بود.

عوارض جانبی فارماکولوژیک: این واکنش ها را می توان به دو دسته تقسیم کرد: *A*- واکنش هایی که ناشی از اثرات اولیه فارماکولوژیک هستند یعنی ناشی از افزایش اثرات درمانی دارو است. *B*- واکنش هایی که ناشی از اثرات ثانویه فارماکولوژیک هستند یعنی یک اثر متفاوت از اثرات درمانی دارو ولی به هر حال جزء شناخته شده دارو است (۱۰). در مطالعه ای که در ایران در سال ۲۰۰۶ انجام شد همه ی واکنش های دارویی از نوع *A* بودند (۵۲). بر طبق مطالعه ای که در سالوادور در سال ۲۰۱۰ انجام شد شیوع پذیرش *ADR*، 0.56٪ بود (۱۱). در مطالعه ای که *Pirmohamed* و همکاران در سال ۲۰۰۴ انجام دادند شیوع *Type A* ۹۵٪ بوده است.

در مطالعه ای که *Nicolina* و همکاران در سال ۲۰۱۲ بر روی ۲۴۰۹ بیمار انجام دادند عوارض ناخواسته دارویی در ۸۳ بیمار (۰/۳۶٪) دیده شد. شایع ترین داروهایی که باعث آن شدند آنتی بیوتیک های سیستمیک (۵۳٪)، واکسن ها (۹/۶٪)، مسکن ها (۷/۲٪) بودند. شایع ترین عارضه دارویی، عوارض پوستی بودند (۵۴/۲٪) و بعد از آن عوارض گوارشی (۲۲/۹٪) بودند. ۲ مورد دچار عارضه دارویی شدید (۲/۴٪)، ۶۱/۴٪ دچار عارضه دارویی خفیف و ۳۶/۱٪ دچار عارضه دارویی متوسط شده بودند.

در یک مطالعه *systematic review* که توسط *Smyth* و همکاران در سال ۲۰۱۲ انجام شده است میزان شیوع عوارض دارویی از ۰/۴٪ تا ۱۰/۳٪ بوده است. داروهای آنتی بیوتیکی و ضد تشنج جزء شایع ترین داروهایی بودند که باعث عارضه دارویی در کودکان بستری

شده در شفاخانه می شدند. در حالی که داروهای آنتی بیوتیکی و ضد التهاب های غیر استروئیدی جزو شایع ترین داروهایی بودند که باعث عارضه دارویی در کودکانی که به طور سرپایی مراجعه کرده بودند میشده است.

میزان مرگ و میر به علت *ADR* در مطالعات مختلف متفاوت است. در برخی از مطالعات مرگ و میر گزارش نشده است ولی در برخی از مطالعات گزارش شده است (۲۱، ۲۲). برای درک میزان شیوع عوارض ناخواسته دارویی، الگوی آن ها و تعداد مرگ و میر به علت این عوارض در کاشان این مطالعه بر روی بیماران بستری در شفاخانه بهشتی کاشان بین سال های ۱۳۸۵-۱۳۹۰ انجام می شود.

تعریف واژه ها

واکنش دارویی ناخواسته: اثری ناخواسته یا مضر است که در دوزهایی که برای پیشگیری، تشخیص یا درمان یک بیماری و یا اصلاح عملکرد فیزیولوژیکی در انسان بکار می رود، رخ می دهد.

عوارض جانبی فارماکولوژیک تیپ **A**: واکنش هایی که ناشی از اثرات اولیه فارماکولوژیک هستند یعنی ناشی از افزایش اثرات درمانی داروهاست.

عوارض جانبی فارماکولوژیک تیپ **B**: واکنش هایی که ناشی از اثرات ثانویه فارماکولوژیک هستند یعنی یک اثر متفاوت از اثرات درمانی دارو ولی جزء شناخته شده دارو است. عارضه جانبی گوارشی: شامل عوارض مربوط به سیستم گوارشی است. مثل تهوع، استفراغ، اسهال، یبوست، دل پیچه، درد شکم، ملنا، استفراغ خونی.

عارضه جانبی عصبی: شامل عوارض مربوط به سیستم عصبی است. مثل تشنج، تغییرات بینایی، شنوایی، گفتاری، تغییرات حسی و حرکتی.

عارضه جانبی سیستمیک: شامل عوارضی هم چون تب، تعریق، لرز، بی اشتهایی، سیانوز و... عارضه دارویی پوستی: شامل عوارضی هم چون راش، تاول، ضایعات ماکولوپاپولر، کهیر و عارضه دارویی تنفسی: شامل عوارضی هم چون تاکی پنه، دیس پنه، دیسترس و ...

بخش دوم: دانستنی های پژوهش

از زمانیکه اولین فراورده های دارویی برای درمان بیماری ها معرفی شدند، توان بالقوه آنها

در ایجاد اثرات جانبی خطرناک نیز مورد شناسایی قرار گرفتند. این بعنوان یک اصل پذیرفته شده است که داروها نمی توانند بدون داشتن اثرات مضر، فقط اثرات مفید داشته باشند. ملاحظات عمومی و حرفه ای در خصوص عوارض جانبی داروها بطور جدی در اواخر قرن نوزدهم آغاز گردید. در خلال سال های ۱۸۷۰-۱۸۹۰ کمیته ها و کمیسیون های در مورد تحقیق پیرامون مرگ ناگهانی در اثر بیهوشی با کلروفرم، حساس شدن میوکارد به اثر کاتکول آمین ها و در نتیجه بروز آریتمی کشنده قلبی است. در سال ۱۹۲۲، توجه زیادی به یرقان ناشی از مصرف سالوارسان (*salvarsan*) یک ترکیب آرسنیک دار آلی در درمان سیفلیس معطوف گردید. در سال ۱۹۳۷ در آمریکا، ۱۰۷ نفر در اثر مصرف الگزیبر سولفونامیدی که حاوی حلال دی اتیلن گلیکول بود، جان خود را از دست دادند. گرچه اثرات سمی این حلال شناخته شده بود، ولی نتوانستند نقش آن را به سازندگان نشان دهند. این مسئله خصوصاً در آمریکا سبب تأسیس سازمانی به نام *FDA* گردید که مسئولیت کنترل و تأیید مواد دارویی و غذایی مورد مصرف را با نظارت کامل بر عهده دارد (12). زمستان سال ۱۹۶۱ جهان طبی فاجعه تالیدوماید را تجربه کرد. تالیدوماید دارویی بود که به عنوان آرام بخش (داروی خواب آور) مصرف می شد. حدود چهار سال پس از عرضه این دارو در بسیاری از کشورهای مصرف کننده، افزایش ناگهانی در فراوانی نقص خلقت مادرزادی به نام *Phocomelia* (بروز فقدان مادرزادی پروگزیمال یک اندام که به وسیله یک استخوان کوچک غیر منظم به تنه وصل می شود) مشاهده شد. پژوهش های اپیدمیولوژیکی نشان داد که علت این افزایش، مصرف داروی تالیدوماید طی دوران بارداری بوده است. در آمریکا سازمان *FDA* مصرف آن را منع کرد (13)، و همچنین وقوع این فاجعه سبب آغاز شکل گیری مراکز ملی ثبت و بررسی عوارض داروها در کشورهای مختلف دنیا شد. هدف اصلی این مراکز شناسایی سریع عوارض داروها و اعلام هشدارهای لازم نسبت به وقوع آنها بود. بر همین اساس سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۶۸ فارماکوویژیلانس را به منظور نظارت بر بی خطری داروهای پی ریزی نمود. بر اساس تعریف، فارماکوویژیلانس علمی است که به شناسایی، گزارش دهی، ارزیابی و پیشگیری از عوارض جانبی داروها و یا هر مشکلی که

ناشی از دارو باشد، می پردازد (14). امروزه این نکته پذیرفته شده است که دارو غذا نیست و در مصرف دارو باید دقت بعمل آید تا از بروز عواقب ناگوار دارویی در امان بود (12).

تعریف عوارض ناخواسته دارویی

ماهیت عوارض زیان آور ناشی از مصرف داروها یکسان نیست و در این زمینه برای درک بهتر، جهت ارائه یک درمان منطقی و پیشگیری و مقابله صحیح با بروز چنین عوارض ناچار به تعریف چنین عوارض هستیم.

عارضه جانبی دارو، اثر نامطلوبی از داروست که بطور ناخواسته در جریان مصرف بالینی آن بروز می نماید. بر عکس یک پی آمد (رویداد) جانبی دارویی، اتفاق ناخواسته ای است که پس از تماس با دارو رخ می دهد که لزوماً ناشی از داروست (13).

براساس تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO)، عارضه ناخواسته دارویی، اثری ناخواسته یا مضر است که در دوزهایی که برای پیشگیری، تشخیص یا درمان یک بیماری و یا اصلاح عملکرد فیزیولوژیکی در انسان بکار می رود، رخ می دهد (16). در این تعریف، مسائلی چون مسمومیت های اتفاقی یا عمدی، شکست درمان بخاطر ناکافی دارو، سوء استعمال و عدم همکاری بیمار در اجرای دستورات دارویی بعنوان عوارض زیان آور داروها طبقه بندی نمی شوند، هرچند که از یک دیدگاه جامع تر، بایستی آنها را در مفهوم وسیع تری تحت عنوان (خطرات کلی) که همراه با مصرف یک دارو ممکن است اتفاق بیفتند، در نظر گرفت. براین اساس تداخل عمل داروها در اعمال یکدیگر که جنبه زیان آور دارد می تواند جزو عوارض زیان آور (ناخواسته) مصرف داروها آورده شود، و به نظر می رسد که با معیارهای ذکر شده در تعریف WHO مطابقت داشته باشد (17).

اهمیت مطالعه عوارض ناخواسته داروها

حدود ۲ الی ۶ درصد علت رجوع به شفاخانه ها در اثر وقوع عوارض ناخواسته داروها می باشد (18). بررسی های اخیر نشان می دهد که عوارض جانبی داروها سهم مهمی در افزایش مدت اقامت در شفاخانه ها و در نتیجه افزایش هزینه ها دارند (19، 20). در انگلستان عوارض جانبی دارو مسئول حدود ۶,۵٪ پذیرش شفاخانه ای و حداقل ۵۰۰۰ مورد مرگ در سال می باشد (21). طبق گزارش FDA سالیانه حدود دو میلیون نفر از مردم آمریکا دچار عوارض

شدید ناخواسته دارویی می شوند و همچنین سالیانه حدود (۱۰۰۰۰۰) صد هزار مورد مرگ ناشی از عوارض ناخواسته دارویی گزارش می شود که رتبه چهارم علل مرگ و میر و بالاتر از مرگ و میر ناشی از بیماری های ریوی، دیابت، ایدز، پنومونی و سوانح رانندگی می باشد، هزینه مرتبط با عوارض ناخواسته دارویی حدود ۱۳۶ بلیون دلار گزارش شده است که بیشتر از هزینه های ناشی از بیمارهای قلبی عروقی یا دیابت می باشد (22). با این وجود در بیشتر موارد قابل پیشگیری است و گروه اندک از داروهایی که مصرف فراوان دارند، مسئول بروز قسمت اعظم عوارض ناخواسته دارویی می باشند (23).

طبقه بندی واکنش های جانبی داروها

در بین طبقه بندی های متعددی که تاکنون برای این عوارض صورت گرفته، طبقه بندی *Thompson & Rawlins* از اقبال بیشتری برخوردار بوده و جنبه علمی تری بخود گرفته است. که شامل دو نوع می باشد (24).

۱- واکنش های Type A

۲- واکنش های Type B

واکنش های *Type A*: در اثر تعمیم اثرات فارماکولوژیک دارو است به عبارت دیگر از نظر ماهیت با اثرات یک دارو متفاوت نبوده و لیکن تشدید یافته اند از خصوصیات عوارض نوع وقوع آن در بیماران حساس (نه از نوع آلرژی) به عمل فارماکولوژی داروست نظیر هیپوتانسیون وضعیتی در بیماران که داروهای ضد فشار خون مصرف می کنند، ژنیکوماستی در مصرف داروهای آنتاگونیست دوپامین، گاستریت ناشی از مصرف ضد التهاب غیر استروئیدی و اسهال در بیمارانی که از آنتی بیوتیک های وسیع الطیف استفاده می کنند (15, 26). این عوارض نسبتاً شایع بوده و حدود ۸۵ - ۹۰ درصد کل واکنش های ناخواسته دارویی را شامل می شود و با آگاهی نسبت به عمل یک دارو می توان وقوع آنها را پیش بینی کرد. این واکنش ها با احتمال بیش از یک دهم (۰,۱) درصد به وقوع می پیوندند و با مصرف مقادیر بیشتر دارو شیوع آنها بیشتر است و این نوع واکنش در اکثر بیمارانی که دوز بالا مصرف می کنند، دیده می شود (25). بنابراین این نوع واکنش را می توان به چند دسته تقسیم کرد (26):

- **Overdose**: مانند نارسائی کبدی ناشی از دوز بالای استامینوفن.
- **Side effects**: تهوع و سردردی با مصرف متیل گزانتین ها.
- **Secondary or indirect effects**: تغییر فلور لوله گوارش و اسهال ناشی از مصرف آنتی بیوتیک یا برونکواسپاسم ناشی از مصرف بتابلو کر غیر انتخابی (27).
- **Drug interactions**: مانند بالا رفتن سطح خونی تئوفیلین و دیگوکسین با مصرف اریترومايسين.

واکنش های *Type B*: این نوع واکنش معمولاً با اثرات فارما کولوژیک داروها مرتبط نیست و در افراد مستعد اتفاق می افتد، و عمدتاً وابسته به دوز نیست و هنگامی که مقدار یک دارو کاهش داده شود بهبودی در وضعیت بیمار مشاهده نمی شود، و همچنین غیر قابل پیش بینی است. این واکنش ها نادر است و حدود ۱۰-۱۵ کل موارد را شامل می شود، احتمال وقوع آن ها کمتر از (۰،۱) درصد است، از علل مهم واکنش های ناخواسته دارویی شدید می باشد. این واکنش ها به حالت ژنتیکی یا حساسیت شدید به دارو مربوط می شود (۲۶،۲۵).

این نوع واکنش را می توان به دو دسته تقسیم کرد که شامل:

Idiosyncratic drug reactions (۱۵ و 28): ایدیوسینکرازی به صورت یک واکنش غیر معمول فرد نسبت به یک دارو بیان می شود که معمولاً عوامل ژنتیکی مسئول بروز آن می باشند. برای درک کامل یک واکنش ایدیوسنکراتیک لازم است در مورد مکانیسم عمل تغییر یافته دارو در فردی که از نقطه نظر ژنتیکی طبیعی نیست، اختلال بیوشیمیایی که در حقیقت فنوتیپ آن نقص ژنتیکی است و همچنین الگوی به ارث رسیدن ژنوتیب اطلاعاتی داشته باشیم. البته نایستی هر واکنش غیر منتظره دارویی را تحت این عنوان طبقه بندی نمود. مسمومیت اتفاقی، تزریق داخل وریدی دارویی که نایستی از این طریق تجویز شود و سرعت زیاد تجویز یک ماده در ورید، تماماً ممکن است موجب تظاهرات وخیم و شدید در بیمار شوند که گاه منجر به مرگ بیمار می شود اما هیچکدام از نوع ایدیوسینکرازی نیستند. با افزایش دانش فارما کولوژنتیک بسیاری از ایدیوسینکرازی های دارویی را می توان معلول نقایص آنزیماتیک دانست که بصورت ژنتیک به ارث می رسند. چنین نقایصی می توانند در متابولیسم یک دارو اختلال ایجاد کنند و در چنین صورتی عمول دارویی چون

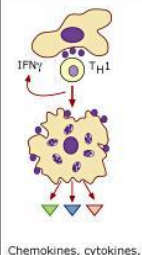
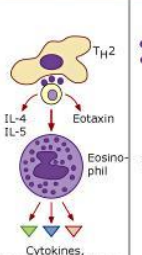
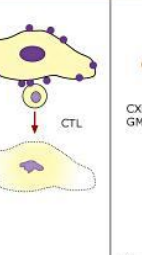
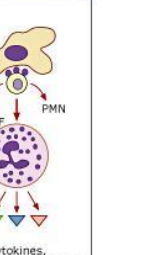
سوکسینیل کولین طولانی شده و ممکن است منجر به آپنه شود. یا در بیمارانی که دچار کمبود آنزیم گلوکز-۶ فسفات دهیدروژناز در سلول های خاص (کرویات سرخ) هستند، برخی از داروها ایجاد همولیز می کنند. واکنش بیش از اندازه یک فرد نسبت به مقادیر خیلی کم دارو را نمی توان ایدیوسینکرازی دانست. بنابراین چهره مشخص در حساسیت نوع ایدیوسینکراتیک به دوزهای کم دارو یا مقاومت ایدیوسینکراتیک به دوزهای زیاد، خارج بودن از انتشار نرمال واکنش جماعت عمومی نسبت به عمل داروهاست. ایدیوسینکرازی های دارویی را می توان بر مبنای مکانیسم آنها بصورت زیر تقسیم بندی کرد:

- ۱) افزایش سمیت یک دارو در اثر اختلال در متابولیسم آن، چنانچه در کاربرد سوکسینیل کولین بصورت آپنه طولانی و تهدید کننده حیات بیمار مشاهده می شود.
 - ۲) افزایش حساسیت نسبت به عمل یک دارو که در مورد اثر نیتريت ها و سایر داروهای ایجاد کننده متهموگلوبینی مشاهده می شود.
 - ۳) اثر بدیع از یک دارو مانند آنمی همولیتیک ناشی از مصرف پریماکین و پورفیری کبدی ناشی از مصرف باربیتورات ها و هیپرترمی بدخیم در اثر مصرف داروهای هوشبر.
 - ۴) کاهش پاسخ دهی به داروها، مانند مقاومت در مقابل اثرات کومارین و ضد انعقادهای خوراکی و یا اشخاصی که در مقابل مزه تلخ فنیل تیواوره حساسیت ندارند.
 - ۵) توزیع غیر معمول دارو مثل هموکروماتوز ناشی از مصرف آهن در برخی از اشخاص.
- Immunologic drug reactions (drug allergy)*: آلرژی دارویی ناشی از پاسخ ایمنی به داروها یا محصولات ناشی از متابولیسم آن می باشد، حدود ۶-۱۰ کل موارد واکنش های ناخواسته دارویی را شامل می شود و حدود ۱۰ درصد از موارد واکنش دارویی کشنده را شامل می شود (29). آلرژی دارویی دو نوع طبقه بندی دارد که شامل طبقه بندی بر اساس نوع واکنش آلرژیک و طبقه بندی *WAO* (سازمان آلرژی جهانی).

۱. طبقه بندی واکنش آلرژیک دارویی بر اساس نوع واکنش آلرژیک (*Gell and*

Coombs classification): بر اساس مکانیسم عمل این واکنش ها به چهار نوع تقسیم می شود که در جدول زیر توضیح داده شده است (30).

T cell orchestrated hypersensitivity reactions (Gell and Coombs types IVa-d) (31)

Type	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Cytokines	IFN γ , TNF α (T $_H$ 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T $_H$ 2 cells)	Perforin/granzyme B (CTL)	CXCL8, GM-CSF (T cells)
Antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Cells	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
Pathomechanism				
Example	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis Maculopapular and bullous exanthema hepatitis	AGEP Behçet disease

۲. طبقه بندی واکنش های آلرژیک دارویی بر اساس سازمان آلرژی جهانی: این سازمان واکنش های دارویی ایمنولوژیک را بر اساس مدت زمان بروز علائم بعد از دریافت دارو به دو نوع تقسیم می کند که شامل، واکنش های فوری (شروع علائم در کمتر از یک ساعت بعد از دریافت دارو) و واکنش های تأخیری یا غیر فوری (شروع علائم بعد از یک ساعت از دریافت دارو) این تقسیم بندی باعث محدود شدن دامنه تشخیص های افتراقی می شود و در ادامه درمان کمک کننده است (۳۳).

واکنش های بیش حساسیتی فوری

جنبه های بالینی

واکنش های بیش حساسیتی فوری معمولاً به صورت کپیر همراه یا بدون آنژیوادم و آنافیلاکسی بروز می یابند. آنافیلاکسی یک واکنش آلرژیک شدید است که چندین عضو را درگیر می کند. تظاهرات بالینی می توانند متغیر باشند و تعریف این مشکل همچنان مورد اختلاف نظر است. این واکنش می تواند با بروز تظاهرات پوستی آغاز شود. علایم تیبیک

اولیه به صورت خارش کف دست یا پا همراه یا بدون کهیر و آنژیوادم است. به علاوه ممکن است تهوع، درد شکم، استفراغ و اسهال نیز دیده شود. احتمال بروز رینوکنژنکتیویت، علائم تنفسی انسدادی، حوادث قلبی-عروقی، تغییر وضعیت ذهنی و غش کردن وجود دارد. تظاهرات تنفسی و قلبی-عروقی شدید مانند افت فشارخون شریانی و کلاپس قلبی-عروقی خصوصاً در حول و حوش عمل جراحی، می توانند تظاهرات اولیه باشند. این واکنش ها معمولاً سیری یک مرحله ای دارند، با این حال در ۲۰٪ موارد ماهیت این واکنش ها دو مرحله ای است.

واکنش های بیش حساسیتی فوری ممکن است مشتمل بر واکنش های آلرژیک (نوع ۱) یا مکانیسم های نه چندان شناخته شده ای با عنوان "واکنش های آلرژیک کاذب" (بیش حساسیتی هایی با واسطه غیر ایمنی) باشند. آلرژی های با واسطه *IgE* (نوع ۱) معمولاً ظرف کمتر از ۱ ساعت پس از تجویز دارو ایجاد می شوند. گاهی اوقات خصوصاً به دنبال مصرف خوراکی دارو، احتمال بروز واکنش های خفیف حتی پس از چند ساعت وجود دارد. این اعتقاد وجود دارد که واکنشهای آلرژیک نسبت به داروها واکنش هایی هستند که صرفاً در مواجهه مجدد مشاهده می شوند یا به دنبال مواجهه طولانی مدت (دست کم ۳ روز) بروز می یابند، در حالی که داده های جدیدتر حاکی از آنند که تماس قلبی با یک داروی مسبب، پیش شرط ضروری برای بیش حساسیتی دارویی با واسطه ایمنی به شمار نمی رود. بهترین توجیه برای این مساله به ظاهر متناقض، واکنش دهی متقاطع بین داروی مسبب و سایر زونویوتیک های است که فرد مبتلا پیشتر با آنها مواجهه داشته است. واکنش های آلرژیک کاذب معمولاً ظرف ۱-۳ ساعت پس از تجویز دارو ایجاد می شوند. این واکنش های اغلب در مقایسه با آلرژی هایی با واسطه *IgE* نیازمند دوز بالاتری از عامل مسبب هستند. در افراد مستعد بسیاری از مواد دارویی فعال می توانند باعث برانگیخته شدن این واکنش ها شوند.

واکنش های بیش حساسیتی غیر فوری

جنبه های بالینی

واکنش های غیرفوری با گذشت بیش از ۱ ساعت از تجویز دارو بروز می یابند، با این حال هم پوشانی قابل توجهی در زمان بروز تظاهرات این واکنش ها وجود دارد. برخی واکنش

های با واسطه *IgE* پس از ۱ ساعت بروز پیدا می کنند و برخی واکنش های غیر فوری ممکن است پیش از ۱ ساعت شروع شوند. آلرژی های دارویی غیر فوری غالباً با واسطه سلول های *T* هستند درحالی که واکنش های با واسطه *IgG* نادر است. آلرژی های دارویی غیر فوری ممکن است از لحاظ بالینی به صورت طیف گسترده ای از بیماری ها تظاهر پیدا کنند. تفاوت کلی بین واکنش های فوری و واکنش های غیر فوری:

متغیر	واکنش های فوری	واکنش های غیر فوری
زمان بین مواجهه و شروع واکنش	۱ ساعت یا کمتر (در شرایط خاص مثل عدم تحمل استیل سالیسیلیک اسید ۳ ساعت یا کمتر)	۶ ساعت یا بیشتر (در مورد حساسیت قوی با واسطه سلول <i>T</i> زودتر)
زمان بهبود	چند ساعت	چند روز تا چند هفته
ماهیت بالینی واکنش	کهیر، آنژیوادم، آنافیلاکسی	اگزاتم ماکولی - پاپولی و سایر تظاهرات پوستی شامل راش های کهیری دیررس و آنژیوادم، اختلال سلولهای خونی، واکنش های سیستمیک مثل <i>DRESS</i>

واکنش های فوری و داروهای مسبب معمول:

نوع واکنش	داروهای مسبب
واکنش با واسطه <i>IgE</i>	آنتی بیوتیک های بتا - لاکتام، کینولون ها، آنتی بیوتیک های سولفونامیدی، ماکرولیدها، پیرازولونها، لانتکس، داروهای مسدود کننده عصبی - عضلانی، مواد حاجب
واکنش های آلرژیک کاذب	استیل سالیسیلیک اسید و سایر داروهای ضد روماتیسمی غیر استروئیدی (<i>NSAID</i>)، (مواد حجم دهنده پلاسما) کلویدها، داروهای مسدود کننده عصبی - عضلانی،

واکنش های غیر فوری و داروهای مسبب معمول:

نوع واکنش	داروهای مسبب
آنتی همولیتیک	متیل دوپا، لوودوپا، اینترفرون - آلفا، سیکلوسپورین و فلودارابین
لکوپنی	آمینوپیرین و دی پیرون، مهارکننده های تیروئید، کوتریموکسازول، سولفاسالازین، کلومی پیرامین
ترومبوسیتوپنی	هپارین، کینین، کینیدین، آنتی بادی های درمانی (فرآورد های زیستی)
سندرم بیماری سرم	آنتی بیوتیک های بتا-لاکتام

لوپوس دارویی	هیدرالازین، پروکاین آمید، کینیدین، مینوسیکلین، فرآورد ه های ضد $TNF-\alpha$
واسکولیت	آنتی بیوتیک ها و دیورتیک های سولفونامیدی
اگزانتهم ماکولی -پاپولی	آنتی بیوتیک های بتا-لاکتام، آنتی بیوتیک های سولفونامیدی، ماکرولیدها، دیورتیکها
راش دارویی ثابت	فنی توین، آنتی بیوتیک های سولفونامیدی، تتراسیکلین، باربیتوراها
سندرم استیونس - جانسون SJS و نکرولیز توکسیک ایدرم TEN	نوی رایپن، آلوپورینول، فنی توین، کاربامازپین، لاموتریزین، کوتریموکسازول، باربیتوراها، داروهای NSAID، ترامادول (اکسی کام ها)، سرتالین، پنتوپرازول
راش دارویی همراه با انوزیوفیلی و علایم سیستمیک DRESS	کاربامازپین، فنی توین، لاموتریزین، مینوسیکلین، آلوپورینول، داپسون، سولفاسالازین، کوتریموکسازول، آباکاویر <i>abacavir</i>

مقایسه کلی بین تایب A و تایب B عوارض ناخواسته دارویی (34):

	تایب A	تایب B
میزان شیوع	بالا (۸۵-۹۰٪)	پایین (۱۰-۱۵٪)
اثرات فارماکولوژیک	تشدید یافته است	ارتباط ندارد (غیر معمول است)
پیش بینی	قابل پیش بینی است	قابل پیش بینی نیست
وابستگی به دوز	وابسته است	وابسته نیست
موربیدیتی	زیاد	کم
مورتالیتی	کم	زیاد

ریسک فاکتور های عوارض ناخواسته دارویی براساس مطالعات انجام شده

۱. سن : ابتلا به عوارض ناخواسته دارویی در نوزادان و خردسالان از ریسک بالاتری برخوردار است که علت آن ظرفیت ناکافی متابولیسم دارویی می باشد (۳۵). برای مثال، نوزادان نمی توانند آنتی بیوتیک کلرامفنیکل را تجزیه کند و مصرف این دارو منجر به سندرم نوزاد خاکستری می شود که کشنده است. همچنین مصرف تتراسایکلین در سن تشکیل دندان (زیر ۸ سال) باعث تغییر رنگ دائمی مینای دندان می شود. مطالعات صورت گرفته در بین کودکان، ارتباط بین سن و میزان شیوع عوارض جانبی متفاوت بوده مثلا در مطالعه Kramer (36) و همکارانش بیشترین شیوع در بین کودکان سن کمتر از یکسال بوده در حالی (41) Cirko-begovic, (40) Impicciatore, (39) fattahi, (38) Martinez-Mir (37) و

Mjornal(42) هر کدام در مطالعاتشان ذکر کردند که ارتباطی بین سن و شیوع عوارض ناخواسته دارویی در کودکان وجود ندارد. اگرچه Kidon(43) ذکر کرده شیوع عوارض ناخواسته دارویی در کودکان با افزایش سن بیشتر می شود. طبق بررسی Lise و همکارانش از پوهنتون کپنهاگ روی ۳۳ مطالعه عوارض ناخواسته دارویی از سراسر جهان در سال ۲۰۱۰ میزان فراوانی برحسب سن را اینگونه بیان می کند که ۲۵٪ زیر یکسال و ۵۰٪ بین ۱-۱۰ سال و ۲۵٪ بالای ۱۰ سال بوده است(۴۴).

۲. جنس: مانند سن ارتباط مشخصی بین جنس و میزان شیوع ADRs وجود ندارد در بعضی مطالعات جنس مؤنث به عنوان ریسک فاکتور شناخته شده(45). تفاوت های جنسی در پاسخ های دارویی بدو تولد و طول دوره خردسالی مطالعه شده است که در مورد داروهای ضد سرطان تفاوتی دیده نشد ولی در داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی در پسران (۵۵،۸٪) شیوع بیشتری نسبت به دختران دارند(46). همچنین در مطالعه که بر روی عوارض دارویی ناشی از آنتی بیوتیک بین کودکان انجام شده نشان می دهد که جنس مذکر فراوانی ۵۸٪ داشته است(46). مطالعات موجود در این زمینه از جمله (48) Morales-Olivas، (42) Mjorndal و (39) Fattahi هر کدام با همکارانشان گزارش کردند که بین شیوع عوارض ناخواسته دارویی و جنس ارتباطی ندارد. ولی برخلاف این مطالعات در بعضی از مطالعات جنس مذکر (43، 50، 49) و در بعضی جنس مؤنث، (37، 51، 38) اغلیت داشته است. در مطالعه میر سعید قاضی در شفاخانه اطفال بهرامی (52) فراوانی جنس مذکر بیشتر بوده است. و در بررسی Lise و همکارانش بر روی ۳۳ مطالعه عوارض دارویی میزان فراوانی جنس مذکر در بیماران بستری شده را ۵۵٪ ذکر کرده است(۴۴). همچنین در مطالعه دیگر توسط Asia و همکاران که در سال ۲۰۱۱ در چند کشور اروپایی و غیر اروپایی انجام شده فراوانی جنس مذکر را ۵۵،۳٪ بدست آوردند(۵۳).

۳. تعداد اقلام دارویی مصرف شده: ارتباط روشن بین تعداد اقلام دارویی مصرفی و میزان شیوع ADRs وجود دارد و با افزایش تعداد اقلام دریافتی توسط کودک احتمال ابتلا به عوارض دارویی نیز بیشتر می شود(۳۹). همچنین تعداد اقلام دارویی مصرفی در بیماران

با عوارض دارویی نسبت به بیماران بدون عوارض دارویی بیشتر بوده (۵۵، ۵۴، ۳۹). در یک مطالعه دیگر نشان می‌دهد که این فاکتور از مهمترین فاکتور خطر در بروز عوارض ناخواسته دارویی (۳۹) حتی در بالغین بوده (۵۱). به طوریکه با دریافت ۵ قلم دارو احتمال بروز عوارض دارویی ۵۰ درصد است (۵۶).

۴. نوع داروی مصرف شده: با توجه به متابولیسم متفاوت در گروه‌های دارویی ممکن است احتمال ایجاد عوارض دارویی در داروهایی مختلف، متفاوت باشد. در مطالعه کوهورت که توسط *Asia* و همکاران انجام شده است براساس بررسی مطالعات قبلی پنج گروه دارویی را جزو داروهایی با خطر بالا ذکر کرده که شامل مسکن‌ها، ضد تشنج‌ها، آنتی بیوتیک‌ها به همراه آنتی مایکوتیک‌ها، کورتیکواستروئیدهای سیستمیک و ایمنوساپرنت‌ها می‌باشد و بقیه گروه‌ها را جزو داروهای با خطر پایین طبقه بندی کردند البته واکسن‌ها را وارد مطالعه نکرده‌اند. در همین مطالعه بیشترین گروه‌های دارویی که باعث عوارض شده است بر اساس میزان فراوانی به ترتیب شامل آنتی بیوتیک‌ها، مسکن‌ها، داروهای بیماری انسدادی تنفسی، داروهای ضد التهاب و کورتیکواستروئیدهای سیستمیک می‌باشد (۵۳). میزان شیوع عوارض دارویی براساس نوع دارویی مصرفی در مطالعات مختلف متفاوت بوده که به نظر می‌رسد ناشی از تفاوت در میزان فراوانی داروی مصرف شده می‌باشد برای مثال در مطالعه *Nicolina* و همکاران در سال ۲۰۱۲ بر روی ۲۴۰۹ بیمار انجام دادند شایع‌ترین داروهایی که باعث آن شدند آنتی بیوتیک‌های سیستمیک (۵۳٪)، واکسن‌ها (۹/۶٪)، مسکن‌ها (۷/۲٪) بودند (۵۷). در یک مطالعه *systematic review* که توسط *Smyth* و همکاران در سال ۲۰۱۲ انجام شده است داروهای آنتی بیوتیکی و ضد تشنج جزء شایع‌ترین داروهایی بودند که باعث عارضه دارویی در کودکان بستری شده در شفاخانه می‌شدند، در حالی که داروهای آنتی بیوتیکی و ضد التهاب‌های غیر استروئیدی جزو شایع‌ترین داروهایی بودند که باعث عارضه دارویی در کودکانی که به طور سرپایی مراجعه کرده بودند می‌شده است (۵۸). *Martinez-Mir* و همکاران در مطالعه خود درباره عوارض دارویی منجر به بستری کودکان شایعترین داروها را آنتی بیوتیک‌ها و واکسن‌ها

ذکر کرده که مجموعاً ۵،۴۱٪ بوده است (۳۷). همچنین در مطالعه دیگری که در دانمارک روی جمعیت کودکان دانمارکی از سال ۱۹۹۸-۲۰۰۷ با مطالعه روی ۲۴۳۷ کودک مبتلا به واکنش دارویی حدود ۶۵٪ عوارض مربوط به آنتی بیوتیک های سیستمیک و واکسن ها بوده (۵۹). در مطالعه میر سعید قاضی به ترتیب آنتی بیوتیک ها، سولفاسالازین و فنوتیازین بیشترین فراوانی را داشته است (۵۲).

۵. بیماری های زمینه ای : بیماری های مزمن (۴۳)، بدخیمی ها (۴۳،۶۰)، نقص ایمنی (۶۲،۶۱،۶۰،۴۳) و عفونت های ویروسی شدید (۶۳،۴۳) بطور مستقل باعث افزایش خطر ابتلا به عوارض دارویی در کودکان می شود. خطر ابتلا به عوارض دارویی در بیماران مزمن همراه با افزایش تعداد اقلام داروی مصرفی (*polypharmacy*) افزایش چشمگیری دارد (۴۳،۴۰). بیماری آتوپیک به صورت کلی ریسک ابتلا به عوارض دارویی را افزایش نمی دهد ولی بیشتر در معرض ابتلا به آلرژی دارویی شدید می باشد (۶۴). اگرچه در بیماری آسم که جزو بیماری آتوپیک می باشد ریسک ابتلا به عوارض دارویی شدید (ناشی از هر نوع دارو) (۶۵) به خصوص داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی بالا می باشد (۴۳،۶۶).

سابقه واکنش دارویی قبلی : سابقه واکنش دارویی قبلی نیز جزء ریسک فاکتورهای ابتلا به عوارض دارویی به شمار می رود (۶۷).

فاکتور های ژنتیکی : مطالعات نشان می دهد که ارتباط مهمی بین فاکتور ژنتیکی و بروز عوارض دارویی وجود دارد (۶۹،۶۸). تخمین زده می شود که ۵۰٪ از عوارض دارویی با فاکتورهای ژنتیکی مرتبط بوده (۷۰). تغییرات ژنتیکی در آنزیم های متابولیزه کننده داروها، زمینه را برای مسمومیت های فارماکولوژیک وایدیوسنکراتیک می تواند مساعد نماید (۷۱). عوارض دارویی تایب A ناشی از پلی مورفیسم آنزیم های سیتوکروم P450 می باشد، این آنزیم های قویترین عوامل اکسیداسیون می باشند که توانایی کاتالیز بیوترانسفورماسیون اکسیداتیو سوپستراهای با منشأ خارجی و داخلی را دارا می باشند (۷۲). این آنزیم ها حاصل تنوع ژنی می باشند. پلی مورفیسمی که موجب کاهش فعالیت آنزیمی می گردد، سبب کاهش کلیرانس دارویی و در نتیجه بالا رفتن نیمه عمر دارو خواهد شد و در نتیجه باعث ایجاد عوارض تایب A می شود (۷۳). به مطالعه چگونگی اثر ژن ها در پاسخ افراد به داروها فارماکوزنومیک گفته می شود. در آینده، فارماکوزنومیک می

تواند کاهش عوارض جانبی داروها، کمک شایانی نماید. تفاوت ژنتیکی باعث تفاوت افراد در پاسخ دهی به داروها می شود که یکی از مشکلات اساسی درمان با داروها است که به دنبال آن شکست درمان به علت عوارض دارویی خواهد داشت (۷۴).

اهمیت فارماکوویژیلاانس

سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۶۸ فارماکوویژیلاانس را به منظور نظارت بر بی خطری داروها پی ریزی نمود. بر اساس تعریف، فارماکوویژیلاانس علمی است که به شناسایی، گزارش دهی، ارزیابی و پیشگیری از عوارض جانبی داروها و یا هر مشکلی که ناشی از دارو باشد، می پردازد (۱۴). هدف فارماکوویژیلاانس، تشخیص واکنش های دارویی جدید و عوارض جانبی در مراحل اولیه ورود به بازار و در ادامه انجام اقدامات پیش گیرانه جهت به حداقل رساندن خطر مصرف دارو می باشد. در سال های اخیر اقدامات مختلف اتحادیه اروپا، تاثیر قابل توجهی در نظارت بر ایمنی داروها داشته است. امروزه، همه اطلاعات ایمنی بر طبق روال رد و بدل می شود. گزارش های واکنش های خودبخودی عوارض جانبی داروها، نه تنها در پایگاه ملی کشور ذخیره می شوند بلکه به پایگاه اروپا و سازمان WHO نیز فرستاده می شوند. این گزارش ها همچنین به مقامات مربوط ارسال می شود. در ایران نیز مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها (ADR) به عنوان تنها مرکز ملی در سطح کشور به جمع آوری و ثبت گزارش های عوارض دارویی مشاهده شده توسط جامعه محترم طب می پردازد. این مرکز از سال ۱۳۷۷ به عنوان عضو کامل سازمان جهانی بهداشت در برنامه بین المللی پایش فرآورده های دارویی پذیرفته شده است و از آن زمان تاکنون با سازمان مذکور و سایر کشورهای عضو به تبادل اطلاعات در زمینه عوارض دارویی می پردازد. هدف از بررسی عوارض دارویی دریافت شده، کاهش مرگ و میر ناشی از عوارض دارویی و پیشگیری از وقوع آنها می باشد. در بهمن ماه سال ۱۳۸۵، دستورالعمل ثبت عوارض و خطاهای دارویی از سوی معاونت محترم غذا و دارو با تایید وزیر محترم بهداشت، درمان و آموزش طبیی به کلیه پوهنتون هایی علوم طبی و مراکز صحتی درمانی دولتی و خصوصی سراسر کشور ابلاغ گردید و کلیه مراکز ذیربط ملزم به گزارش عوارض و خطاهای دارویی مشاهده شده به این مرکز گردیدند. هم چنین

در سال ۱۳۸۴ بنابر رای کمیسیون قانونی ساخت و ورود داروها، شرکت های داروسازی موظف به ارسال گزارش های مربوط به ایمنی فرآورده های خود به مرکز ADR شده اند. از اهداف عمده مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها عبارتند از (۷۵):

شناسایی سریع عوارض و تداخل های دارویی تا زمان ورود دارو به بازار شناخته نشده اند. تشخیص افزایش ناگهانی در میزان وقوع عوارض ناخواسته شناخته شده. شناسایی ریسک فاکتورها و مکانیسم هایی که عوارض ناخواسته دارویی تحت آن شرایط رخ می دهند.

تخمین جنبه های کمی زیان های ناشی از مصرف داروها.

تحلیل و انتشار اطلاعات مورد نیاز در تجویز داروها و مقررات دارویی.

پیشگیری از وقوع عوارض دارویی قابل پیشگیری

بخش سوم: مواد و روش ها

نوع مطالعه: مقطعی

جامعه ی آماری: کلیه بیماران بستری شده در بخش های اطفال شفاخانه ی شهید بهشتی کاشان در طی سالهای ۱۳۸۵-۱۳۹۱ مورد مطالعه قرار می گیرند.

واحد آماری: این مطالعه بر کل موارد با عوارض دارویی به صورت سرشماری انجام شده و نمونه گیری بعمل نمی آید.

محیط انجام مطالعه: بخش کودکان شفاخانه شهید بهشتی کاشان

حجم نمونه: با در نظر گرفتن اینکه شیوع عوارض فارموکولوژیک نوع A در مطالعات مشابه در بیماران بستری شده با عوارض دارویی برابر ۹۱٪ می باشد (۱۶). با دقت ۵٪ و سطح اطمینان ۹۵٪ تعداد ۷۳ نفر از بیماران بستری با عوارض دارویی باید مطالعه شوند، نظر به اهمیت موضوع این مطالعه به صورت سرشماری بر کل موارد عوارض دارویی در طی سالهای ۸۵ تا ۹۱ یعنی بیشتر از ۸۰ بیمار انجام خواهد شد.

روش اجرای مطالعه: کل بیماران بستری شده در بخش های اطفال شفاخانه شهید بهشتی بین سال های ۱۳۸۵-۱۳۹۰ وارد مطالعه می شوند و از بین آنها، بیماران بستری شده به علت عوارض ناخواسته دارویی بر اساس تشخیص در زمان ترخیص، شناسایی شده و مورد بررسی

قرار می گیرند. تمامی بیمارانی که بعلت تجویز دارو دچار عوارض ناخواسته دارویی شده و به همین علت بستری شده اند مطالعه خواهند شد. این عوارض شامل عوارض ناخواسته دارویی، شوک انافیلاکسی ناشی از مصرف صحیح دارو، واکنش های آلرژیک، واکنش های افزایش حساسیت و همچنین واکنش های ایدیوسنکراتیک می باشند (*codes T88.7 & codes T88.6 in ICD-10 version*). سپس بامراجعه به پرونده بیماران بستری شده اطلاعات سن، جنس و نوع دارو های دریافتی و نوع عوارض جانبی فارماکولوژیک (*A یا B*)، نوع عارضه جانبی (گوارشی، عصبی، پوستی، سیستمیک)، در بین آن ها مشخص و استخراج می شوند. وضعیت بهبودی آنها مورد بررسی قرار می گیرد و میزان مرگ و میر آنها تعیین می شود. در صورتیکه اطلاعات پرونده ای بیماران ناقص باشد با تماس با بیماران یا بستگان ایشان اطلاعات در حد امکان تکمیل خواهد شد. اطلاعات در زمینه میزان هزینه های مستقیم درمان با توجه به ثبت اطلاعات هزینه های بیماران در پرونده و بر اساس نرخ آزاد روز با در نظر گرفتن میزان تورم سالانه بر اساس شاخص های اعلام شده بانک مرکزی در طی سال های مورد مطالعه محاسبه خواهد شد.

معیارهای ورود و خروج مطالعه:

معیار ورود: دارا بودن کد *codes T88.7 in ICD-10 version* و کد *T88.6* در پرونده بستری. معیار خروج: بیمارانی که خودسرانه دارو مصرف کرده اند. (مسمومیت).

روش تجزیه و تحلیل داده ها و بررسی آماری:

یافته ها در مرحله نخست با شاخص های مرکزی و پراکندگی توصیف می شود فراوانی موارد عوارض دارویی در طی دوره مورد مطالعه و همینطور فراوانی سالانه عوارض محاسبه می شود. میزان فراوانی عوارض نسبت به جمعیت کودکان بستری شده قابل محاسبه می باشد. مقایسه خصوصیات سنی و جنسی در گروه با و بدون عوارض و همینطور مقایسه بین انواع عوارض بر حسب نوع توزیع با تست های نان پارامتریک مانند کای دو و یا تست های پارامتریک مانند تی تست یا آنالیز واریانس انجام خواهد شد سطح $p < 0.05$ در نظر گرفته شده و از *spss 13* برای آنالیز استفاده خواهد شد.

ملاحظات اخلاقی

با توجه به ماهیت گذشته نگر این اطلاعات این مطالعه بر تصمیم بالینی بیماران تاثیر نداشته و بار مالی بر بیماران تحمیل نمی نماید و تلاش شود اطلاعات بیماران محرمانه حفظ شود.

بخش چهارم: نتیجه گیری

این مطالعه روی ۱۵۲۶۹ نفر از بیمارانی که به هر علت در بخش کودکان شفاخانه شهید بهشتی کاشان، از ابتدای سال ۸۵ تا آخر سنبله سال ۹۱ بستری شده بودند، صورت گرفت. تعداد ۸۰۷۰ نفر از بیماران بستری پسر (۵۲,۹٪ کل موارد) و تعداد ۷۱۹۹ نفر (۴۷,۱٪ کل موارد) دختر بودند. در جدول ۴-۱ تعداد موارد بستری در بخش اطفال شفاخانه به تفکیک جنس در طی سال های مختلف نمایش داده شده است. در کل سال های مورد مطالعه نسبت مذکر ۵۲,۳٪ و نسبت مونث ۴۷,۷٪ بود اما اختلاف جنس در طی سال های مورد مطالعه معنی دار نبود. همچنین فراوانی افراد بستری شده در سال های مورد مطالعه سیر صعودی داشته است. اما روند نسبت تعداد بیماران در طی سال های مختلف علی رغم افزایش از نظر آماری معنی دار نبود. ($p=0.18, power=0.69$) (جدول ۴-۱). بروز کل عوارض ناشی از دارو طی سال های مورد مطالعه برابر ۵,۷۶ در هر هزار نفر بستری بود. همچنین بروز سالانه بر اساس جنس در سال های مختلف تفاوت معنی داری نداشت هر چند طی سال های مختلف تفاوت هایی مشاهده شد. (میزان عوارض دارویی در جنس مذکر برابر با ۵,۷ و در جنس مونث برابر با ۵,۸ در هر هزار نفر بستری بود) (جدول ۴-۲). میانگین سنی در بیماران بستری به علت عوارض دارویی برابر ۳,۱۴ سال می باشد. کمترین سن در بین بیماران دو ماه و بزرگترین سن ۱۰,۵ سال بوده است. ۲۵ درصد بیماران سن کمتر از شش ماه و ۵۰ درصد کمتر از دو سال و ۷۵ درصد کمتر از هشت سال سن داشتند (جدول ۴-۴). میانگین مدت بستری در بیماران مبتلا ۳,۲ روز بوده و ۵۰ درصد بیماران بیشتر از ۳ روز بستری شدند، حداقل مدت بستری ۱ روز و حد اکثر ۸ روز بوده است (جدول ۴-۵). واکنش ها شایعترین علت در کودکان زیر یکسال و آنتی بیوتیک شایعترین علت در کودکان بالای یکسال بوده است. در کل آنتی بیوتیک ها (۴۴.۳٪) و واکنس ها (۳۵.۲٪) مهمترین و شایعترین علل عوارض ناشی از دارو در کودکان را تشکیل داد (جدول ۴-۷). در این مطالعه شایعترین عامل

مصرف دارو در بیماران با عوارض دارویی واکسیناسیون بوده به ویژه در کودکان زیر یکسال، عوامل بعدی به ترتیب شامل گاستروانتریت حاد، فارنژیت، پنومونی، تشنج، سینوزیت، عفونت مجاری ادراری، ریفلاکس معدی- مروی، تب باعامل ناشناخته می باشد (جدول ۴-۸). عارضه دارویی نوع A شایعترین نوع عارضه فارماکولوژیک در بیماران مورد مطالعه بود. در تفکیک نوع عارضه در گروه های سنی مختلف همانگونه که در جدول فوق دیده می شود در گروه سنی ۴ تا ۶ سال عارضه فارماکولوژیک نوع B شایعتر دیده شد (جدول ۴-۹). میانگین مدت بستری ۳-۴ روز است که در همه طیف سنی این میانگین برابر است. کمترین مدت بستری ۱ روز و بیشترین مدت بستری ۸ روز بوده، اختلاف در مدت بستری در گروه های سنی مختلف معنی دار نیست ($p=0.998$) (جدول ۴-۱۰). کمترین مدت بستری در بیماران با عوارض دارویی در مصرف ضد تهوع ها بوده و بیشترین مدت بستری در مصرف ضد تشنج ها بوده اگرچه تفاوت معنی دار در میانگین مدت بستری بر حسب نوع داروی مصرفی وجود ندارد (جدول ۴-۱۱). میانگین مدت بستری در هر دو نوع عارضه فارماکولوژیک یکسان بوده و بین ۳-۴ روز است (جدول ۴-۱۲). بیشترین میانگین مدت بستری در بیماران با عوارض دارویی مربوط به بیماران مبتلا به تشنج که داروهای ضد تشنج مصرف کرده اند، می باشد، که حدود پنج روز محاسبه شده است (جدول ۴-۱۳). علائم و نشانه های سیستمیک شایعترین علائم در کل بیماران مبتلا بوده و بعد از آن به ترتیب پوستی، عصبی، گوارشی، عضلانی اسکلتی و تنفسی بوده است (جدول ۴-۱۵). میانگین هزینه درمانی در بیماران با عارضه دارویی نوع B و A تفاوت معنی دار ندارد. به طوریکه در نوع A ۱۵۷ هزار و در نوع B ۱۸۴ هزار بوده است (جدول ۴-۱۷). بیشترین داروی ایجاد کننده عارضه دارویی واکسن DTP بوده و بعد از آن پنی سیلین تزریقی، پلازیل و سفتریاکسون بیشترین فراوانی داشته (جدول ۴-۲۲). همچنین در مطالعه ما مرگ و میر ناشی از عوارض دارویی وجود نداشته است.

عوارض ناخواسته دارویی از عوامل مهم ایجاد نقص عضو و مرگ میر در سطح جهان است. در انگلستان عوارض جانبی دارو مسئول حدود ۶,۵٪ پذیرش شفاخانه ای می باشد (۷۶).

یک مطالعه مروری که توسط *Enarson TR* انجام شد شیوع *ADR* را ۰,۲ تا ۲۱,۷٪ اعلام کرد (۱۸). یک مطالعه آینده نگر مشاهده ای در گروه طبی عمومی شفاخانه مراقبت های عالی از ماه آپریل ۲۰۰۸ تا مارچ ۲۰۰۹ انجام شد و مجموع ۵۷ مورد *ADR* یافت شد که این مقدار ۱,۸٪ از موارد بستری شده بود (۷). در مطالعه ای دیگر که در سال ۲۰۱۱ در کشور نایجریا انجام شد از بین ۲۰۰۰ پذیرش ۰,۶٪ به علت *ADR* بود (۸). در مطالعه ای دیگر که در سال ۲۰۰۹ انجام شد از ۲۸۱ بیمار مراجعه کننده به بخش عفونی بزرگسالان در طول دوره ۶ ماهه مطالعه *ADR* علت بستری بود به شفاخانه ای در ۸ (۷,۹٪) نفر بود (۷۷). بر طبق مطالعه ای که در سالوادور در سال ۲۰۱۰ انجام شد شیوع پذیرش *ADR*، ۰,۵۶٪ بود (۱۱). در یک مطالعه *systematic review* که توسط *Smyth* و همکاران در سال ۲۰۱۲ انجام شده است میزان شیوع عوارض دارویی از ۰,۴٪ تا ۱۰,۳٪ بوده است (۵۸). همچنین در یک مقاله مروری که بر روی ۳۶ مقاله مطالعه انجام شده شیوع عوارض دارویی ۰,۲ تا ۲۱,۷٪ بوده در این مطالعه میانه ۴,۹٪ و میانگین ۵,۵٪ بوده است (۲). در مقاله مروری دیگر که بر روی ۳۹ مقاله آینده نگر در شفاخانه های ایالات متحده امریکا صورت گرفته شیوع عوارض دارویی ۶,۷٪ بوده است (۴). در فرانسه با مطالعه در ۳۳ شفاخانه شیوع عوارض دارویی ۳,۲٪ بوده (۷۷). در دو مطالعه سوندی شیوع عوارض دارویی ۵,۶٪ و ۸,۶٪ بوده (۷۸). اگرچه مطالعات فراوان در این زمینه در کشورهای متعدد انجام شده است ولی در این کشور مطالعات محدودی انجام شده است بنابراین اطلاعات کمتری از شیوع عوارض دارویی در وجود دارد، از جمله در مطالعه فتاحی و همکارانش که بر روی ۴۳۷ کودک بستری در بخش عفونی ۲,۲٪) کودک مبتلا به عوارض دارویی بوده است (۳۹). در مطالعه میر سعید قاضی و همکاران که در شفاخانه ی کودکان طی دوره ۸ ساله انجام شده بود تنها ۲۵ نفر به علت عوارض جانبی دارویی بستری شده بودند (۵۲). همچنین در مطالعه محمد رضا رفعتی و همکارانش که در شفاخانه ی بوعلی سینا صورت گرفت تنها ۰,۰۴٪ موارد بستری به علت عوارض دارویی بوده (۷۹). در مطالعه ما شیوع عوارض دارویی حدود ۰,۶٪ بوده (جدول ۳-۴) که این رقم نسبت به سایر مطالعات بیشتر است و نشان دهنده دقت و اهمیت بیشتر در

ثبت و گزارش عوارض دارویی می باشد ولی نسبت به دیگر مطالعات انجام شده در کشورها پیشرفته کمتر می باشد، به نظر می رسد این میزان کم شیوع ناشی از مصرف و تجویز منطقی تر و صحیح تر دارو نیست بلکه به علت عدم شناسایی عارضه دارویی و اهمیت ناکافی در تشخیص، ثبت و گزارش آنها می باشد. بعنوان مثال ممکن است بیماری بر اثر تشنج ناشی از مصرف دارو مراجعه کند و بستری شود و با تشخیص نهایی تشنج مرخص گردد و یا اینکه با اسهال دارویی بستری شود و پرونده بیمار با تشخیص نهایی گاستروانتریت کد گذاری شود و یا اینکه با خونریزی گوارشی ناشی از NSAID مراجعه کند و در تشخیص نهایی عارضه دارویی ذکر نگردد.

در مطالعه ی که Pirmohamed و همکاران در سال ۲۰۰۴ انجام دادند شیوع Type A ۹۵٪ بوده است (۳). در مطالعه مروری که توسط Lazarou انجام شده است میانگین شیوع تایب A در بیماران بستری ۷۲٫۶٪ و شیوع تایب B ۲۳٫۸٪ بوده است (۲۹) در مطالعه میر سعید قاضی همه بیماران تایب A بوده است (۵۲). در مطالعه ما تایب A شیوع ۶۳٫۶٪ و تایب B شیوع ۳۶٫۴٪ بوده است.

ابتلا به عوارض ناخواسته دارویی در نوزادان و خردسالان از ریسک بالاتری برخوردار است که علت آن ظرفیت ناکافی متابولیسم دارویی می باشد (۵). ارتباط بین سن و میزان شیوع عوارض جانبی متفاوت بوده مثلا در مطالعه Kramer (۳۶) و همکارانش بیشترین شیوع در بین کودکان سن کمتر از یکسال بوده در حالی که Martinez-Mir (37) Impicciatore (40), Cirko-begovic (1) و Mjornal (2) هر کدام در مطالعاتشان ذکر کردند که ارتباطی بین سن و شیوع عوارض ناخواسته دارویی در کودکان وجود ندارد. اگرچه Kidon (43) ذکر کرده شیوع عوارض ناخواسته دارویی در کودکان با افزایش سن بیشتر می شود. طبق بررسی Lise و همکارانش از پوهنتون کپنهاگ روی ۳۳ مطالعه عوارض ناخواسته دارویی از سراسر جهان در سال ۲۰۱۰ میزان فروانی برحسب سن را اینگونه بیان می کند که ۲۵٪ زیر یکسال و ۵۰٪ بین ۱-۱۰ سال و ۲۵٪ بالای ۱۰ سال بوده است. در مطالعه فتاحی و همکاران میانگین سنی ۳٫۳ سال که ۱۱٪ زیر ۴ سال و بقیه بالای ۴ سال سن داشته اند، در

مطالعه میر سعید قاضی میانگین سنی ۴,۶ سال بوده. در مطالعه ما میانگین سنی در بیماران بستری به علت عوارض دارویی برابر ۳,۱۴ سال می باشد. کمترین سن در بین بیماران دو ماه و بزرگترین سن ۱۰,۵ سال بوده است. ۲۵ درصد بیماران سن کمتر از شش ماه و ۵۰ درصد کمتر از دو سال و ۷۵ درصد کمتر از هشت سال سن داشتند. بنابراین در مطالعه ی ما سن پایین ریسک فاکتور تلقی می شود.

مانند سن ارتباط مشخصی بین جنس و میزان شیوع *ADRS* وجود ندارد در بعضی مطالعات جنس مؤنث به عنوان ریسک فاکتور شناخته شده (۴۵). تفاوت های جنسی در پاسخ های دارویی بدو تولد و طول دوره خردسالی مطالعه شده است که در مورد داروهای ضد سرطان تفاوتی دیده نشد ولی در داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی در پسران (۵۵,۸٪) شیوع بیشتری نسبت به دختران دارند (۴۶). همچنین در مطالعه که بر روی عوارض دارویی ناشی از آنتی بیوتیک بین کودکان ایرانی انجام شده نشان می دهد که جنس مذکر فراوانی ۵۸٪ داشته است (۷). مطالعات موجود در این زمینه از جمله (42) *Mjorndal*, (48) *Morales-Olivas* و (39) *Fattahi* هر کدام با همکارانشان گزارش کردند که بین شیوع عوارض ناخواسته دارویی و جنس ارتباطی ندارد. ولی برخلاف این مطالعات در بعضی از مطالعات جنس مذکر (۴۳،۵۰،۴۹) و در بعضی جنس مؤنث (۵۱،۳۸،۳۷) اقلیت داشته است. در مطالعه میر سعید قاضی در شفاخانه ی اطفال بهرامی (۵۲) فراوانی جنس مذکر بیشتر بوده است. و در بررسی *Lise* و همکارانش بر روی ۳۳ مطالعه عوارض دارویی میزان فراوانی جنس مذکر در بیماران بستری شده را ۵۵٪ ذکر کرده است (۴۴). همچنین در مطالعه دیگر توسط *Asia* و همکاران که در سال ۲۰۱۱ در چند کشور اروپایی و غیر اروپایی انجام شده فراوانی جنس مذکر را ۵۵,۳٪ بدست آوردند (۵۳). در مطالعه ما مانند اکثر مطالعات انجام شده نسبت مذکر ۵۲,۳٪ بیشتر از نسبت مؤنث ۴۷,۷٪ بوده است (جدول ۴-۱).

با توجه به متابولیسم متفاوت در گروه های دارویی ممکن است احتمال ایجاد عوارض دارویی در داروهای مختلف، متفاوت باشد. در مطالعه کوهورت که توسط *Asia* و همکاران انجام شده است براساس بررسی مطالعات قبلی پنج گروه دارویی را جزو داروهای با خطر

بالا ذکر کرده که شامل مسکن ها، ضد تشنج ها، آنتی بیوتیک ها به همراه آنتی مایکوتیک ها، کورتیکواستروئیدهای سیستمیک و ایمنوساپرسنت ها می باشد و بقیه گروه ها را جزء داروهای با خطر پایین طبقه بندی کردند البته واکسن ها را وارد مطالعه نکرده اند. در همین مطالعه بیشترین گروه های دارویی که باعث عوارض شده است بر اساس میزان فراوانی به ترتیب شامل آنتی بیوتیک ها، مسکن ها، داروهای بیماری انسدادی تنفسی، داروهای ضد التهاب و کورتیکواستروئیدهای سیستمیک می باشد (۵۳). میزان شیوع عوارض دارویی براساس نوع داروی مصرفی در مطالعات مختلف متفاوت بوده که به نظر می رسد ناشی از تفاوت در میزان فراوانی داروی مصرف شده می باشد برای مثال در مطالعه *Nicolina* و همکاران در سال ۲۰۱۲ بر روی ۲۴۰۹ بیمار انجام دادند شایع ترین داروهایی که باعث آن شدند آنتی بیوتیک های سیستمیک (۵۳٪)، واکسن ها (۹/۶٪)، مسکن ها (۷/۲٪) بودند (۵۷). در یک مطالعه *systematic review* که توسط *Smyth* و همکاران در سال ۲۰۱۲ انجام شده است داروهای آنتی بیوتیکی و ضد تشنج جزء شایع ترین داروهایی بودند که باعث عارضه دارویی در کودکان بستری شده در شفاخانه می شدند، در حالی که داروهای آنتی بیوتیکی و ضد التهاب های غیر استروئیدی جزو شایع ترین داروهایی بودند که باعث عارضه دارویی در کودکانی که به طور سرپایی مراجعه کرده بودند می شده است (۵۸). *Martinez-Mir* و همکاران در مطالعه خود درباره عوارض دارویی منجر به بستری کودکان شایعترین داروها را آنتی بیوتیک ها و واکسن ها ذکر کرده که مجموعاً ۴۱،۵٪ بوده است (۳۷). همچنین در مطالعه دیگری که در دانمارک روی جمعیت کودکان دانمارکی از سال ۱۹۹۸-۲۰۰۷ با مطالعه روی ۲۴۳۷ کودک مبتلا به واکنش دارویی حدود ۶۵٪ عوارض مربوط به آنتی بیوتیک های سیستمیک و واکسن ها بوده (۵۹). در مطالعه مروری دیگر که توسط *Rebecca Mary* انجام شده در ۷ مطالعه که واکسن ها جز مطالعه بوده عوارض ناشی از واکسن ها بین ۱۰-۲۰٪ بوده است همچنین آنتی بیوتیک ها در ۲۷ مطالعه شیوع بین ۳۰-۹۰٪ داشته است. در مطالعه میر سعید قاضی به ترتیب آنتی بیوتیک ها، سولفاسالازین و فنوتیازین بیشترین فراوانی را داشته است (۵۲). در مطالعه ما آنتی بیوتیک ها شایعترین علت ۴۴،۳٪ و

بعد از آن واکسن ها ۲،۳۵٪ همچنین پلازایل شیوع قابل توجه ۴،۱۱٪ داشته است و داروهای ضد تشنج ۷،۵٪ شیوع داشته است (جدول ۴-۷).

در مطالعه ای که *Nicolina* و همکاران در سال ۲۰۱۲ بر روی ۲۴۰۹ بیمار انجام دادند شایع ترین عارضه دارویی، عوارض پوستی بودند (۲/۵۴٪) و بعد از آن عوارض گوارشی (۹/۲۲٪) بودند (۵۷). در مطالعه فتاحی و همکاران عوارض پوستی شایع ترین عارضه (۴،۲۸٪) بعد از آن عوارض گوارشی (۶،۲۱٪) و عوارض سیستمیک (۱۸،۱۸٪) بوده است (۳۹). در مطالعه ما عوارض سیستمیک شایعترین (۹،۲۷٪) و بعد از آن عوارض پوستی (۳،۲۲٪) عوارض عصبی (۴،۱۸٪) و عوارض گوارشی (۱۵٪) بوده است (جدول ۴-۱۵).

در مطالعه تاج ختایی و همکاران که بر روی بیماران بستری ناشی از عوارض انتی بیوتیک انجام شده است شایعترین انتی بیوتیک های که باعث عوارض دارویی شده است به ترتیب شامل سفتریاکسون، ریفامپین، کوتریماکسازول و امفو تریسین B بوده است (۷۶). در مطالعه ما شایعترین انتی بیوتیک که باعث عارضه دارویی شده است به ترتیب شامل پنی سیلین تزریقی، سفتریاکسون و کوآموکسی کلاو بوده که به نظر می رسد علت ان ناشی از مصرف زیاد این داروها باشد (جدول ۴-۲۲).

منابع

1. *Requirements for adverse reaction reporting. Geneva Switzerland: World Health Organization; 1975.*
2. *Einarson TR. Drug-related hospital admission, Am Pharmacother 1993; 27: 832-40.*
3. *Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18820 patients. BMJ 2004; 329: 15-19.*
4. *Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies.*
5. *Bates DW et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implication for prevention, JAMA 1995; 274: 29-34*
6. *Bagtes DW et al. The cost of adverse drug events in hospitalized patients. JAMA 1997; 277: 307-11*
7. *Shanmugam S, Ghasemi A., Ramasamy R, Manjula D., Balasubramanian, Thengungal Kochupapy Ravi, a K., Sabzghabae A. Prevalence of adverse drug reactions at a private tertiary care hospital in south India. J Res Med Sci. 2011 January; 16(1): 16-25.*

8. Oshikoya K., Chukwura H., Njokanma O., Senbanjo i, Ojo L. Incidence and cost estimate of treating pediatric adverse drug reactions in Lagos, Nigeria. *Sao Paulo Med J.* 2011; 129(3):153-64
9. Kourorian Z, Fattahi F, Pourpak Z, Rasoolinejad M, Gholami K. Adverse drug reactions in an Iranian department of adult infectious diseases. *East Mediterr Health J.* 2009 Nov-Dec;15(6):1351-7.
10. Classen DC, Pestotnik SI, Evans RS, Lioyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA.* 1997;227:301-6.
11. Antonio C., Lúcia Araújo C., Leonardo Augusto K., Pablo de M., Márcio Galvão G., Gustavo M., Silviana Ulchak Spinola, José Ricardo M. Prevalence of hospital admission due to adverse drug reaction in Salvador, Bahia. *Rev Assoc Med Bras.* 2011; 57(1):42-45.
12. - Davise DM. *Textbook of adverse drug reactions*, Oxford: Oxford University press, 1991:18- 45
13. - U.S. Food and Drug Administration . Center for Drug Evaluation and Research

WHO. The importance of Pharmacovigilance, safety monitoring of medical products. Geneva: WHO; 2002.

14. - Asscher AW, Patr GD. Towards the safer use of medicines, *BMJ* 1995; 311:1003- 5
15. *Requirements for adverse reaction reporting*. Geneva Switzerland: World Health Organization; 1975.
16. Enarson TR. Drug – related hospital admission, *Am J Pharm Ther* 1993; 27:832- 40
17. Bates DW et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug event simplifications for prevention. *JAMA* 1995;277:29- 34
18. - Bagtes DW et al. The cost of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997;277:307- 11
19. - Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-19.
20. - U.S. Food and Drug Administration . Center for Drug Evaluation and Research. [Link: http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm110632.htm#Types of Drug Interactions](http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm110632.htm#Types%20of%20Drug%20Interactions)
21. - Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Incidence and preventability of adverse events in nursing homes. *Am J Med* 2000; 109(2): 87-94.
22. - Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press, 1977:10-31.
23. - Calvey N. Adverse drug reaction. *Pharmacology*. 319-323
24. - Celik, G, Pichler, WJ, Adkinson, NF Jr. Drug Allergy. In: Middleton's

- Allergy Principles & Practice, 7th ed, Adkinson, NF, et al (Ed), Mosby Elsevier, Philadelphia 2009. p. 1205-1226. Illustration used with permission of Elsevier Inc. All rights reserved.*
25. - Classaen DC, pestotnik SI, Evans RS, Lioyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA*, 1997;227:301-6
 26. - 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.
 27. Lazarou, J, Pomeranz, BH, Corey, PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1200.
 28. - Pichler, WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139:683.
 29. - Celik, G, Pichler, WJ, Adkinson, NF Jr. Drug Allergy. In: *Middleton's Allergy Principles & Practice, 7th ed, Adkinson, NF, et al (Ed), Mosby Elsevier, Philadelphia 2009. p. 1205-1226. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.*
 30. - Johansson, SG, Bieber, T, Dahl, R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:832.
 31. - Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America* November 2009; 29: 405-18.
 32. - Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press, 1977:10-31.
 33. - *The Merck Manuals*. Adverse drug reactin. Risk factors. Home edition 2003
 34. - Knight M, adverse drug reaction in neonates *J Clin pharmacol*.1994; 34: 128-35
 35. - Martinez-mir I, Garcia lopez L, palop v, Ferrer JM, Rubio E, morales Olivas FJ, A propective study of adverse drug reaction in hospitalized children. *Br j Clin Pharmacol* 1999; 47: 681-8.
 36. - Martinez-mir I, Garcia lopez L, palop v, Ferrer JM, Rubio E, morales Olivas FJ, A propective study of adverse drug reaction as a cause of admission to pediatric hospital. . *Br j Clin Pharmacol* 1996; 42:319-24.
 37. - Fattahi F, Pourpak Z, Moin M, Kazemnejad A, Khotaei GT, Mamishi S, Siadati A, Tabatabaei P. Adverse drug reactions in hospitalized children in a department of infectious diseases. *J Clin Pharmacol*. 2005 Nov;45(11):1313-8.
 38. - Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, privacy D, Pandolfini C, Bonati M incidence of adverse drug reaction in pediatric in/out patients: a systematic review and meta- analysis prospective syudies. *Br j clin pharmacol* 2001; 52:77-83.
 39. - Cirko-Begovic A, Vrhovac B, Bakran I. Intensive monitoring of adverse drug reactions in infants and preschool children. *Eur J Clin Pharmacol*.

- 1989;36:63-65.
40. - Backstorm M, Hagg S, Dahlqvist R, Mjornal T. Utilization pattern of metamizole in northern sweden *Pharmacoepidmiol Drug Saf* 2002; 11: 65-72
 41. - Kidon MI, See y. adverse drug reaction in Singaporean children. *singapore Med J* 2004; 45 574-7.
 42. - Lise Aagaard, Arne Christensen & Ebba Holme Hansen. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol* 2010/70:4/481-491/481.
 43. - Tran C, Knowles SR, Liu BA, Shear NH. Gender differences in adverse drug reactions. *J clin pharmacol* 1998; 38: 1003-1009
 44. - Sanchez-Borgers M, capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-nflamatory drugs in childhood.
 45. - Ghamar Taj Khotaei, Fatemeh Fattahi, Zahra Pourpak, Zeinab Moifar, Farzaneh Mirza Aghae, Kheirollah Gholami, Mostafa Moin. Adverse reactions to antibiotics in hospitalized Iranian children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2008;41:160-164
 46. - Morales- Olivas FJ, Martinez-Mir I, ferrer JM, Rubio E, Polp V. advrse reaction in children reported by means of the yellow card in spain. *J Clin Epidmiol.* 2002; 53 1076-80.
 47. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA.* 1986 Dec 26;256(24):3358-63.
 48. - Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol.* 2000 Jul;136(7):849-54.
 49. Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U, Stocker DN, Braunschweig S, Kullak-Ublick GA, Galeazzi RL, Follath F, Gasser T, Meier PJ. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Feb;49(2):158-67.
 50. - Seyed Bahram Mir Saeed Ghazi, Mojtaba Dibae, Peyman Salamati, Ali Akbar Rahbari Manesh, Hamed Akhlaghi. Adverse Drug Reactions; As a Cause for Admissions to a Children's hospital. *Iran J PedVol* 17. No 1, Mar 2007
 51. Asia N. Rashed & Ian C. K. Wong & Noel Cranswick & Stephen Tomlin & Wolfgang Rascher & Antje Neubert. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol.* November 2011. DOI 10.1007/s00228-011-1183-4.