

T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU

EDİRNE İL MERKEZİNDEKİ İLKÖĞRETİM
OKULLARI 1-5. SINIF ÖĞRENCİLERİ ARASINDA
İLAÇ REAKSİYONLARININ PREVALANSI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ersin SAYAR

EDİRNE - 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek ve yardımını gördüğüm başta değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Betül Acunaş'a, tez danışmanım Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu'na, ayrıca değerli hocalarım Prof. Dr. Serap Karasalihoğlu, Prof. Dr. Betül Orhaner, Doç. Dr. Ülfet Vatansever, Doç. Dr. Filiz Tütüncüler, Doç. Dr. Naci Öner, Yrd. Doç. Dr. Coşkun Çeltik, Yrd. Doç. Dr. Neşe Özkayın, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Güzel, Yrd. Doç. Dr. Rıdvan Duran, Yrd. Doç. Dr. Yasemin Küçükkuşurluoğlu, Yrd. Doç. Dr. Ufuk Berberoğlu'na ve çalışmamın değişik aşamalarında yardımını gördüğüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
TERS İLAÇ REAKSİYONLARININ TANIMI	3
TERS İLAÇ REAKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ	4
TERS İLAÇ REAKSİYONLARININ SINIFLANDIRILMASI	7
TERS İLAÇ REAKSİYONLARINDA NEDENSELLİK	12
TERS İLAÇ REAKSİYONLARININ CİDDİYET DERECESİ	14
TERS İLAÇ REAKSİYONLARINDA KLİNİK	15
TERS İLAÇ REAKSİYONLARINDA TANI	18
TERS İLAÇ REAKSİYONLARININ YAKLAŞIM	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
BULGULAR	25
TARTIŞMA	44
SONUÇLAR	53
ÖZET	55
SUMMARY	57
KAYNAKLAR	59
EKLER	

KISALTMALAR

TİR : Ters ilaç reaksiyonları
AH : Antihistaminik

GİRİŞ VE AMAÇ

İlaç reaksiyonları (İR), ilaçların profilaksi, tanı veya tedavide kullanılan dozlarında, veya kasıtsız uygulanan toksik dozlarında ortaya çıkan beklenilmeyen, zararlı sonuçlardır (1). İlaç reaksiyonları çocuklarda belirgin morbiditeye yol açabilir. Hastaneye başvuru ve uzamış hastanede yatış dışında, sakatlığa hatta ölüme bile neden olabilir (2,3).

Araştırmaların, İR'in sık kullanılan ilaçlara bağlı olduğunu düşündürmesi ile birlikte ilaç güvenliği erişkin tıbbında gözde alanlardan biri haline gelmiştir (4). Yenidoğan, süt çocuğu, çocuk ve ergenlerde ise bu konu daha az dikkat çekmiştir (5,6). Günümüze kadar çocuklarda yapılan çalışmalarda ilaçların etkinliği ön plana çıkarılırken, ilaç güvenliğine nadiren değinilmiştir (7).

Bir meta-analize göre, erişkinlerde ve çocuklarda ölüme yol açan nedenler arasında İR dördüncü ile altıncı sıralar arasında yer almaktadır (8). Başka bir çalışmada, 38 ay süresince, dünyada bildirilen ters reaksiyonlar analiz edilmiş ve İR'in yenidoğandan 2 yaşına kadar olan çocuklarda 243 ölüme yol açtığı gösterilmiştir (9). Çocukluk döneminde şu ana kadar araştırılmamakla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde hastanede yatan erişkinlerde İR'nin kontrolü için maliyet yıllık yaklaşık 1.6 - 4.2 milyar Amerikan doları arasında tahmin edilmektedir (10).

Bu veriler sonrası çocuklarda İR'in prevalansı önem kazanmıştır. Çocuklarda ilaç reaksiyonlarının sıklığı daha çok hastaneye başvuran ve hastanede yatan hastalarda araştırılmıştır (11). Hastane dışında tedavi alanlarda benzer çalışmalar nadirdir. Ülkemizde ise bu konuda yapılan ilk çalışma 2008 yılında yayınlanmıştır. Doğu Karadeniz bölgesindeki 6 kentte yapmış çalışmada, okul çocuklarında ailelerin bildirdiği İR prevalansı %2.8 olarak

bulunmuştur (12).

Çocuklarda İR'in prevalansının saptanması ve bunun yanında İR'da nedensellik (olasılık, olabirlik), ciddiye konularında bilgilerin elde edilmesi ile birlikte reaksiyonların yönetimi, topluma maliyeti ve korunulabilirliği konularında öngörüde bulunulabilir (1,2,11) .

Yapmış olduğumuz çalışmada, Edirne il merkezindeki İlköğretim okullarında 1-5. sınıf arası çocuklarda ilaç reaksiyonlarının prevalansını saptamayı hedefledik. Ayrıca İR'in tipi, olasılığı ve ciddiye konularında veriler elde etmeyi planladık. Bu verileri önce ailelerin doldurduğu, daha sonra ise ailelerle yüzyüze görüşerek tarafımızca doldurulan iki anket formunun değerlendirilmesi sonucunda saptadık. Bulgularımızın çocuklarda ilaç reaksiyonlarının sıklığı ve reaksiyonların özellikleri hakkında fayda sağlayacağını umuyoruz.

GENEL BİLGİLER

Yaygın olarak kullandığımız ‘ilaç reaksiyonları’ terimi, yabancı literatürde ters ilaç reaksiyonları (adverse drug reaction) olarak kullanıldığı için biz de bu terimi kullanmayı uygun bulduk.

TERS İLAÇ REAKSİYONLARININ TANIMI

Ters ilaç reaksiyonları (TİR) için Dünya Sağlık Örgütü’nün yapmış olduğu ve yaklaşık 35 senedir kullanılan tanım şu şekildedir: Hastalığın profilaksi, tanı veya tedavisinde veya fizyolojik fonksiyonların modifikasyonunda kullanılan dozlarda ilaca karşı gelişen zararlı ve beklenilmeyen cevap (13). Bu tanım günümüzde yaygın olarak kullanılmakla birlikte; İngilizce’de zararlı, incitici, yaralayıcı anlamlarına gelen ‘noxious’ kelimesinin kullanımı belirsizliğe yol açmıştır. Bu tanım tüm reaksiyonları kapsamalı mıdır? Minör reaksiyonlara değinilmemesi dolayısıyla işlemekte olan bazı sürveyans sistemleri zarar görebilir (14).

Laurence (15)’ın tanımı ise özellikle minör istenilmeyen reaksiyonları dışlamaktadır (örn: ağızda hafif kuruluk): Bir ilacın terapötik etki (veya profilaksi veya tanı) için planlanan dozlarına bağlı, dozun azaltılmasını veya ilacın geri çekilmesini gerektiren ve/veya sonraki uygulamaların tehlike yaratacağını düşündüren zararlı veya belirgin nahoş etki. Yine de bu tanımlar katkısız maddelere (örn: bitkisel maddeler) veya formülde inaktif olduğu varsayılan bileşiklere bağlı reaksiyonları hesaba katmaz. Ayrıca tıbbi ürünlerin etken madde haricindeki bileşikleri içermesi ile birlikte ters ilaç (drug) reaksiyonları yerine ters tıbbi ürün (medicinal) reaksiyonları terimi de kullanılabilir (16).

Yukarıdaki tanımları hafifçe değiştiren Edwards ve Aronson (14) 2000 yılında ortaya attıkları tanımla bahsedilen sorunları ortadan kaldırdılar: Bir tıbbi ürün kullanımı ile ilişkili müdahale sonucunda gelişen, sonraki uygulamada tehlike yaratacağı öngörülen, korunma veya spesifik tedavi veya doz rejiminin değiştirilmesi veya ilacın geri çekilmesini gerektiren, hoş olmayan veya zararlı şeklinde değerlendirilen reaksiyon. Bu tanım son dönemdeki yayınlarda sıkça kullanılmaktadır.

‘Ters reaksiyon’ ile ‘ters etki’ ve ‘ters olay’ terimleri birbirleri ile sıkça karışabilmektedir. ‘Ters reaksiyon’ ve ‘ters etki’ aynı hadiseyi işaret eder. İlaç tarafından bakıldığında ters etkiden, hasta tarafından bakıldığında ters reaksiyondan bahsedilir. İlaç etkiye neden olur iken hastada reaksiyon gelişir. ‘Ters etki’ terimi yaygın kullanılan ‘toksik etki’ ve ‘yan etki’ ifadelerine göre daha uygundur ve bu terimleri içine alır (17).

‘Ters ilaç reaksiyonu (veya etkisi)’ ve ‘ters olay’ terimleri birbirinden ayırt edilmelidir. Ters ilaç etkisi, farklı olasılık dereceleri ile ilacın hareketine bağlanabilen ters sonuçtur. Ters olay hastanın bir ilacı kullandığı sırada veya daha sonra görülebilen sonuçtur, ilaç hareketine atfedilebilir veya atfedilemez. Tüm ters ilaç etkileri ters olaydır ancak tüm ters olaylar ters ilaç etkisi değildir. 2005 yılında Aronson ve Ferner ‘ters olay’ terimi için daha öncekilerden esinlenerek şu tanımlamayı önerdiler: Anormal belirti, bulgu, laboratuvar test, bazı anormalliklerin sendromik kombinasyonu, istenmeyen veya planlanmayan hadise veya mevcut hastalıkta beklenmedik kötüleşme (17).

TERS İLAÇ REAKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Çocuklarda ilaç reaksiyonlarının araştırılması ve saptanması güçtür. Özellikle küçük çocuklar ilaç uygulamasına bağlı olabilecek semptomları ifade edemeyebilir. Pediatrik popülasyonda TİR saptanması ve takibi için kapsamlı, kolay uygulanıp devamlılığı sağlanabilen bir mekanizmaya ihtiyaç vardır. Bunun için de şüpheli reaksiyonlar konusunda tüm sağlık personelinin bilgilendirilmesi, özellikle hastanelerde bunların kayıt altına alınması ve ulusal ilaç reaksiyon izlem merkezlerinin kurulması sayılabilir (2,18,19).

Erişkinlerde mortalite ve morbidite nedenleri arasında TİR üst sıralarda yer almaktadır. A.B.D.’de hastanede yatan hastalarda yapılmış insidans çalışmalarını derleyen bir meta-analize göre TİR mortalitenin dördüncü ile altıncı nedenleri arasında gösterilmiştir (8). Çocuklarda TİR’nin sıklığını belirlemeye yönelik az sayıda çalışma mevcuttur. Değişik metotlar kullanılan bu çalışmaların çoğu hastanede yatan ve hastaneye başvuran (ters reaksiyona bağlı) çocuklarda TİR’nin insidansını saptamaya yöneliktir. Ayaktan tedavi alan hastalarda insidans çalışmaları nadirdir. 2001 yılında yayınlanmış pediatrik hastalarda TİR

insidans çalışmalarını toplayan ilk meta-analiz çalışmasında veriler Tablo 1’de derlenmiştir (11).

Tablo 1. Pediatrik hastalarda ters ilaç reaksiyonları insidansı (11)

ORTAM / KAYNAK	TİR insidansı	% 95 CI
<i>Hastanede yatan çocuklarda TİR</i>		
McKenzie ve ark. (20)	10.64	8.28,12.99
Whyte ve Grenan (21)	6.0	4.43,7.65
Mitchell ve ark. (22)	16.78	14.98,18.57
Choonara ve Haris (23)	5.60	2.84,8.35
Vasquez De La Villa ve ark. (24)	4.35	2.72,5.99
Gill ve ark. (25)	7.01	5.34,8.68
Gonzales-Martin ve ark. (26)	13.70	9.14,18.25
Turner ve ark. (27)	11.08	9.18,12.98
Martinez-Mir ve ark. (28)	11.52	8.76,14.29
Meta-analitik ağırlık ortalaması	9.53	6.81,12.26
<i>Pediatrik hastane başvurusuna neden olan TİR</i>		
McKenzie ve ark. (29)	2.02	1.56,2.48
Yosselson-Supertimes ve Weiss (30)	3.20	2.05,4.35
Mitchell ve ark. (31)	2.00	1.66,2.34
Martinez-Mir ve ark. (32)	4.10	2.38,5.82
Easton ve ark. (33)	0.59	0.22,0.96
Meta-analitik ağırlık ortalaması	2.09	1.02,3.77
<i>Ayaktan tedavi alan hastalarda TİR</i>		
Sanz ve Boada (34)	0.75	0.29,1.22
Cirko-Begovic ve ark. (35)	2.74	2.08,3.41
Menniti-İppolito ve ark. (5)	1.51	1.24,1.78
Meta-analitik ağırlık ortalaması	1.46	0.70,3.03

TİR: Ters ilaç reaksiyonları

Çalışmalar arasındaki bildirilen insidans farkı TİR belirlenmesinde kullanılan metotlardaki çeşitliliğe bağlanmıştır (5,20-35). Öyleki; reaksiyonların değerlendirilmesi ve toplanması, farklı alanlarda çalışan tıbbi personelin klinik kararlarına bağlı olduğundan önemli ölçüde subjektiftir (11).

Portekiz’de yapılmış ve 2004 yılında yayınlanmış olan erişkin popülasyonda ilaç reaksiyonlarının prevalansını ankete dayalı olarak belirleyen, kendiliğinden bildiri, ‘self-reporting’ şeklinde yapılan bir çalışma genel toplumda yapılmış ilk prevalans çalışmasıdır. Bu araştırmada anket formlarında ‘ilaç allerjisi’ terimi kullanılmış ve toplumda prevalans %7.8 olarak saptanmıştır (36) . Çocuklarda literatür taramamızda benzer şekilde toplum kökenli bir prevalans çalışmasına ulaşamadık.

İlaç reaksiyonları için risk faktörleri hastaya ait ve ilaca ait olmak üzere ayrılabilir. İlaçla ilgili en önemli risk faktörü kimyasal özelliği ve kompleks yapısıdır. Büyük ve kompleks yapıdaki ilaçlarla reaksiyonlar daha sık görülür. Hastaya ait risk faktörleri Tablo 2’de sunulmuştur (37). Birden fazla ilaç kullanımının erişkinlerde ve çocuklarda TİR insidansını arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca reaksiyon sıklığı ile arasında pozitif korelasyon gözlemlendiğinden ‘kullanılan ilaç sayısı’ önemli bir risk faktörüdür (38,39). Bunun dışında yüksek yaş ile TİR arasında belirgin korelasyon görülmektedir (40). Ancak çocuk hastalarda yaş gruplarına yönelik çalışmalar yeterli sayıda olmadığından yaş bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir (11). Diğer taraftan biyomedikal literatürde fazla ilgi çekmeyen uzun süreli önemli bir sorun çocuklarda lisansız ve endikasyon dışı ilaç kullanımınıdır. Reaksiyonlar için bir risk faktörü olarak düşünülen bu tür ilaçların çocuklarda kullanımını artmaktadır (41).

Tablo 2. Ters ilaç reaksiyonları açısından hastaya ait risk faktörleri (37)

<i>Genel ilaç reaksiyonları (immün olmayan)</i>	<i>Aşırı duyarlılık reaksiyonları (immün)</i>
Dişi cinsiyet	Dişi cinsiyet
Ciddi hastalık	Erişkin hasta
Böbrek yetmezliği	HİV enfeksiyonu
Karaciğer hastalığı	Eşlik eden viral enfeksiyon
Çoklu ilaç kullanımı (‘polypharmacy’)	Kimyasal ilişkili ilaç aşırı duyarlılığı öyküsü
HİV enfeksiyonu	Astım
Herpes enfeksiyonu	Beta-bloker kullanımı
Alkolizm	Sistemik lupus eritematozus
Sistemik lupus eritematozus	Spesifik genetik polimorfizm

TERS İLAÇ REAKSİYONLARININ SINIFLANDIRILMASI

Ters ilaç reaksiyonları baz alınan kriterlere göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Yaygın olarak kullanılan üç sınıflandırma; etyolojik (Tablo 3, Tablo 4), A/B (alfabetik) (Tablo 5), doz-zaman-yatkınlık (Tablo 6) sınıflandırmalarıdır. Literatürde ilk ikisine daha sık vurgu yapılmıştır. Bu sınıflandırmaları kısaca gözden geçirelim.

Etyolojik Sınıflandırma

‘İlaç reaksiyonu’, ‘ilaç hipersensitivitesi’, ‘ilaç allerjisi’ terimleri sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılmaktadır. İlaç reaksiyonları etyolojiye bakmaksızın ilaç uygulanması ile tüm ters olayları kapsar. İlaç allerjisi teriminden immün aracılı reaksiyon olması durumunda söz edilir. İlaç hipersensitivitesi (aşırı duyarlılık) ise Gell ve Coombs sınıflandırmasında yer alan tip I-II-III ve IV immün reaksiyonları kapsar (42).

Etyolojik olarak TİR immün ve immün olmayan olarak (Tablo 3) sınıflandırılır. İmmün olmayan TİR, tahmin edilebilen ve edilemeyenler olarak ikiye ayrılır ve tüm reaksiyonların %90-95’ ini oluştururlar. İmmün reaksiyonlar ise tahmin edilemezler. %75-80 arasında reaksiyonun tahmin edilebilir olduğu varsayılmaktadır (43).

Tahmin edilemeyen immün olmayan reaksiyonlar; psödoalerjik, idyosinkrazik ve intolerans şeklinde sınıflandırılır. Psödoalerjik reaksiyonlar opiat, vankomisin veya radyokontrast madde gibi ilaçlara bağlı direkt mast hücre aktivasyonu ve degranülasyonu sonucu gerçekleşir. Klinik olarak tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarından ayırt edilememekle birlikte ilaç spesifik IgE gerektirmezler (37). İdyosinkrazi, genellikle tek gen kalıtımına bağlı kalitatif olarak farklı görülen bir cevabı ifade eder (17). İdyosinkrazik reaksiyonlar, ilacın bilinen farmakolojik etkisiyle açıklanamayan kalitatif abartılmış reaksiyonlardır ve popülasyonun küçük bir kısmında ortaya çıkarlar. Klasik örneği, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan kişilerde ilacın tetiklediği reaksiyonudur. İntolerans ise ilacın normal farmakolojik etkisi için eşik değeri düşüklüğü veya tek ilaç dozu sonrası beklenenden fazla kantitatif cevap olarak tanımlanır (17,37). Tek ve ortalama dozda aspirin sonrası kulak çınlaması intoleransı için örnek gösterilir. Son dönemde, ters reaksiyonun tanımı dışında bir şey ifade etmediği, zaman zaman aşırı duyarlılık ile eşanlı olarak kullanılarak karışıklığa sebep olduğu düşünülmektedir. Bundan dolayı TİR terminolojisinde kullanımı sorgulanmaktadır (17).

Tablo 3. İmmün ve immün olmayan ilaç reaksiyonları (37,42)

<i>Tip</i>	<i>Örnek</i>
<u>İmmün</u>	
Tip I reaksiyon (IgE*-aracılı)	β-laktam antibiyotiklere bağlı anafilaksi
Tip II reaksiyon (sitotoksik)	Penisiline bağlı hemolitik anemi
Tip III reaksiyon (immün kompleks)	Anti-timosit globuline bağlı serum hastalığı
Tip IV reaksiyon (gecikmiş, hücre aracılı)	Topikal ilaçlara bağlı kontakt dermatit
Spesifik T hücre aktivasyonu	Sülfonamidlere bağlı morbiliform döküntü
Fas/Fas ligand tetikleyici apoptoz	Stevens-Johnson sendromu
	Toksik epidermal nekroliz
Diğer	İlaça bağlı lupus benzeri sendrom
	Antikonvülzan hipersensitivite sendromu
<u>İmmün olmayan</u>	
Tahmin edilebilen	
Farmakolojik yan etki	Antihistaminiklere bağlı ağız kuruluğu
Sekonder etki	Antibiyotik kullanımı sırasında pamukçuk
İlaç toksisitesi	Metotreksata bağlı hepatotoksitesi
İlaç-ilaç etkileşimi	Eritromisin kullanımı sırasında teofiline bağlı konvülziyon
İlaç aşırı dozu	Aşırı doz lidokaine (xylocain) bağlı konvülziyon
Tahmin edilemeyen	
Psödoalerjik	Radyokontrast madde kullanımı sonrası anaflaktoid reaksiyon
İdyosinkrazik	G6PD** eksikliği olan hastada primakin tedavisi sonrası hemolitik anemi
İntolerans	Tek doz aspirin sonrası kulakta çınlama

* **IgE:** İmmünglobulin E, ****G6PD:** Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz

Gell ve Coombs sınıflandırma sistemi (Tablo 4), ilaç aşırı duyarlılığı klinik semptomlarına yol açan baskın immün mekanizmaları tanımlar (37,44,45). Bununla birlikte bazı ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının baskın immün mekanizmayı destekleyen kanıt olmadığından sınıflandırılmaları güçtür. Bunlar arasında bazı kutanöz ilaç reaksiyonları (makülopapüler raş, eritrodermi, ekfoliyatif dermatit, fiks ilaç reaksiyonları) ve spesifik ilaç hipersensitivite sendromları (karbamazepin ile antikonvülzan hipersensitivite sendromu) sayılabilir (37).

Tablo 4. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında Gell ve Coombs sınıflandırması (37,42)

İmmün reaksiyon	Mekanizma	Klinik bulgular	Görülme zamanı
Tip I (IgE-aracılı)	İlaç-IgE kompleksi mast hüresine bağlanarak histamin ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasına yol açar.	Ürtiker, anjioödem, bronkospazm, kaşıntı, kusma, ishal, anafaksi	İlaçla temastan dakikalar veya saatler sonra
Tip II (sitotoksik)	Spesifik IgG veya IgM antikorları ilaç-hapten bağlanmış hücreleri hedef alır.	Hemolitik anemi, nötropeni, trombositopeni	Değişken
Tip III (immün kompleks)	İlaç-antikor kompleksinin dokulara çökmesi ile kompleman aktivasyonu ve inflamasyon gelişir.	Serum hastalığı, ateş, raş, artralji, ürtiker, lenfadenopati, vaskülit, glomerülonefrit	İlaçla temastan 1-3 hafta sonra
Tip IV (gecikmiş, hücre-aracılı)	İlaç moleküllerinin T hücrelerine MHC* ile sunumu sonrası sitokin ve inflamatuvar mediatör salınımı olur.	Alerjik kontakt dermatit, makülopapüler ilaç reaksiyonu**	Kutanöz ilaç temasından 2-7 gün sonra

*MHC: major histocompatibility complex

** Tip IV reaksiyondan şüphelenilen (mekanizma tam açıklanmamış)

Alfabetik Sınıflandırma

Rawlins ve Thompson 1977 yılında TİR’i A ve B olmak üzere iki tipe ayırmayı önerdiler. Rawlins daha sonra bu iki tipi klinik özelliklerine göre listeledi. Buna göre tip A reaksiyonlar tahmin edilebilir ve dozla ilişkili iken tip B reaksiyonlar tahmin edilemeyen ve dozla ilişkisiz idi. Kısa süre içinde kolay akılda tutulabilmesi ve karışıklığa yol açmaması için tip A ‘augmented’ (arttırılmış, abartılmış), tip B ‘bizarre’ (tuhaf) kelimeleri ile imgelendi. Grahame-Smith ve Aronson (46) 1992’de bunlara tip C ‘long-term’ (uzun süreli) ve tip D ‘delayed’ (ertelenmiş) olmak üzere zamanla ilişkili iki kategori daha ekledi. Tip C’nin ikiye bölünmesi ile tip C ‘chronic’ ve tip E ‘end of use’ (kullanımın sonlanması) ortaya çıktı. Ardından 2000 yılında F ‘failure’ (yetersizlik) grubu ilave edildi. Alfabetik sınıflandırma örneklerle Tablo 5’te görülmektedir (14).

Tablo 5. Ters ilaç reaksiyonlarında alfabetik sınıflandırma (14)

Reaksiyon tipi	İmge	Özellikler	Örnekler
A: Doz ile ilişkili	Augmented	- Yaygın - İlacın farmakolojik etkisi ile ilişkili - Öngörülebilir - Mortalitesi düşük	- Toksik etki: Digoksinle bağlı toksisite gelişimi, SSRI* kullanımı ile serotonin sendromu - Yan etki: Trisiklik antidepresanların antikolinergik etkileri
B: Doz ile ilişkisiz	Bizarre	- Nadir - İlacın farmakolojik etkisi ile ilişkili değil - Öngörülemez - Mortalitesi yüksek	- İmmünolojik reaksiyonlar: Penisilin hipersensitivitesi - İdiyosinkrazik reaksiyonlar: Akut porfiri, malign hipertermi, psödoallerji (ampisilin döküntüsü)
C: Doz ve zaman ilişkili	Chronic	- Nadir - Kümülatif dozla ilişkili	- Kortikosteroidler ile hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın baskılanması
D: Zaman ilişkili	Delayed	- Nadir - Genellikle dozla ilişkili - İlaç kullanımından bir süre geçtikten sonra ortaya çıkar.	- Teratojeniz (diethylstilbestrol ile vajinal adenokarsinom) - Karsinojeniz - Tardif diskinezi
E: Geri çekim	End of use	- Nadir - İlacın geri çekiminden hemen sonra ortaya çıkar.	- Opiat geri çekim (yoksunluk) sendromu - Miyokardiyal iskemi (β -bloker geri çekimi)
F: Beklenmeyen tedavi yetersizliği	Failure	- Yaygın - Doz ile ilişkili - Sıklıkla ilaç etkileşimlerine bağlı	- Enzim indükleyici bir ilaç kullanımı sırasında yetersiz oral kontraseptif dozu

* **SSRI:** Selektif serotonin re-uptake inhibitörü

Tablo 6. Ters ilaç reaksiyonlarında doz-zaman-yatkınlık sınıflandırması (17,47)

Ters ilaç reaksiyonları	Örnek
<p>A. Dozla ilişkisine göre</p> <p><i>Toksik reaksiyonlar</i></p> <p>Konsantrasyon, terapötik düzeyin üzerinde</p> <p><i>Yan etkiler</i></p> <p>Konsantrasyon, terapötik düzeyde</p> <ul style="list-style-type: none">- Terapötik etkiyle aynı farmakolojik etki sonucu- Terapötik etkiden farklı farmakolojik etki sonucu <p><i>Aşırı yatkınlık reaksiyonları</i></p> <p>Yatkınlığı olanlarda terapötik düzeyden düşük konsantrasyonda</p>	<p>Nitratlara bağlı senkop, digital toksisitesi</p> <p>Sildenafille bağlı renkli görmede bozukluk</p> <p>Trisiklik antidepresanın antikolinerjik etkisine bağlı ağız kuruluğu</p> <p>Penisilin alerjisi</p>
<p>B. Zamanla ilişkisine göre</p> <p><i>Zamandan bağımsız</i></p> <p>Doz veya konsantrasyonda değişiklik sonucu (farmasötik etki)</p> <p>Doz veya konsantrasyonda değişiklik sonucu (farmakokinetik etki)</p> <p>Dozda herhangi bir değişiklik olmadan (farmakodinamik etki)</p> <p><i>Zaman bağımlı</i></p> <p>Hızlı (hızlı uygulamaya bağlı)</p> <p>İlk doz</p> <p>Erken (tekrarlanan doz)</p> <p>Ara dönem (risk başta artar, sonra azalır)</p> <p>Geç (risk zamanla artar)</p> <p>Ertelenmiş</p>	<p>Sistemik uyumun değişimi sonucu</p> <p>Renal yetmezliğe bağlı digoksin toksisitesi</p> <p>Hipokalemiye bağlı digoksin toksisitesi</p> <p>Kırmızı adam sendromu (vankomisin)</p> <p>Hipotansiyon ($\alpha 1$ adrenoseptör antagonistleri)</p> <p>Toleransı içine alan ters reaksiyonlar (nitratın indüklediği baş ağrısı)</p> <p>Venöz tromboembolizm (antipsikotik ilaçlar)</p> <p>Osteoporoz (kortikosteroidler)</p> <p>Retinopati (klorokin)</p> <p>Geri çekim sendromları</p> <p>Karsinojenez (siklosporin)</p> <p>Teratojenez (talidomid)</p>
<p>C. Yatkınlık faktörlerine göre</p> <p>Genetik</p> <p>Yaş</p> <p>Cinsiyet</p> <p>Fizyolojide değişiklik</p> <p>Ekzogen faktörler</p> <p>Hastalık</p>	<p>Süksinilkolin duyarlılığı</p> <p>Sitokrom P450 izozim polimorfizmi</p> <p>Yenidoğan (kloramfenikol)</p> <p>Yaşlılar (hipnosedatifler)</p> <p>Alkol intoksikasyonu, lupus benzeri sendrom</p> <p>Hamilelikte fenitoin</p> <p>İlaç etkileşimi</p> <p>Böbrek yetmezliği (örn. lityum)</p> <p>Hepatik siroz (örn. morfin)</p>

Alfabetik sınıflandırma yaygın olarak kullanılmakla birlikte bazı sorunlar içermektedir. Mesela gruplar arasında örtüşme mevcuttur. Bu örtüşme iki yönlüdür. Birincisi, kısa süreli reaksiyonları (tip A ve B), uzun süreli reaksiyonlar (tip C ve E) ve gecikmiş reaksiyonlardan (tip D) ayırt etmek uygunsa da, diğer tiplerin dozla ilişkisi değerlendirilmeden tip A ve B sırasıyla dozla ilişkili ve dozla ilişkisiz olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca altıncı kategori (tip F) somut bir sınıf değildir ve diğer kategorilere dahil edilebilen bir reaksiyonun sonucu olarak görülebilir (17).

TERS İLAÇ REAKSİYONLARINDA NEDENSELLİK

İlaç kullanan bir kişide istenmeyen veya beklenmeyen bir etki gözlemlendiğinde ayırıcı tanıda ters ilaç reaksiyonu olasılığını düşünmek gerekir. Bir hastada ortaya çıkan klinik olayın TİR ile sebep-sonuç ilişkisi (nedensellik, olabilirlik) yıllardan beri araştırmacıların ilgisini çekmiştir (14,17,48).

Nedenselliği değerlendirmede reaksiyonun zamanlaması önemlidir. İlaç uygulanımı ile reaksiyonun meydana gelişi arasındaki zaman ilişkisi belirlenmelidir: İlaç dozu sürekli doza çıkılırken mi reaksiyon ortaya çıkıyor veya kötüleşiyor (doz bağımlı reaksiyonlar için)? İlaç dozu azaltıldığında veya ilaç geri çekildiğinde reaksiyon geriliyor veya kayboluyor mu (doz bağımlı reaksiyonlar için)? Reaksiyon allerjik bir özellik gösteriyorsa hastanın daha önce aynı ilaçla teması var mı (önceki temasın yokluğu allerjik reaksiyonu dışlamaz, ancak önceki temasın varlığı ile böyle bir reaksiyon arasında anlamlı ilişki vardır)? Eğer etki bir konjenital anomali ise ilaç maruziyeti uygun gestasyonel zamanda mı idi?

Nedenselliğin değerlendirilmesinde ikinci önemli nokta reaksiyonun ortaya çıkış biçimidir veya klinik belirtisidir. Ters etkinin ortaya çıkış şekli şüphelenilen ilaçlardan birinin bilinen allerjik veya farmakolojik özelliklerine uyabilir. Bazı belirtiler patognomoniktir, örn.; digoksin kullanan bir hastada görülen kalp bloğu veya ektopik aritminin ilaca bağlı olması hemen hemen kesin gibidir. Bununla birlikte farmakolojik olarak immün cevabı baskılamada yaygın olarak kullanılan kortikosteroidler allerjik reaksiyona neden olabilirler. Göz ardı edilmemesi gereken bir diğer nokta da olayın sıklığı ve ilaçla olan ilişkisidir. Baş ağrısı göreceli olarak sık bir bulgudur ve bir ilaçla ilişkisi rastlantısal olabilir. Tam tersine aplastik aneminin insidansı düşüktür ve sıklıkla ilaçlarla ilişkilidir (14).

Bu bilgilerden yararlanılarak nedenselliği değerlendirmede bazı terimler kullanılmıştır. Bu değerlendirmelerden sık kullanılan bir tanesi Tablo 7’de verilmiştir. Ancak çeşitli yayınlarda farklı terimlerin kullanılması karışıklığa yol açabilmektedir: Kesin, muhtemel ve olası (49); kesin, muhtemel, olası, koşula bağlı, belirsiz (17); kuşkusuz/kesin,

muhtemel/uygun, olası, olası değil, koşula bağlı/sınıflandırılmamış, değerlendirilemeyen (14).

Tablo 7. Şüphelenilen ters ilaç reaksiyonları için nedenselliğin değerlendirilmesi (14)

Kesin <ul style="list-style-type: none">- İlaç uygulaması ile makul zaman ilişkisi olan ve eş zamanlı bir hastalık, başka ilaç veya kimyasal ile açıklanamayan laboratuvar test anormalliğini de içerebilen klinik olay- İlaç geri çekimine ('dechallenge') klinik olarak uygun cevap görülür- İlacın yeniden uygulanması ('rechallenge') ile olay farmakolojik veya olgusal olarak kesinleştirilmeli
Muhtemel <ul style="list-style-type: none">- İlaç uygulaması ile makul zaman ilişkisi olan ve eş zamanlı bir hastalık, başka ilaç veya kimyasal ile açıklanamayan laboratuvar test anormalliğini de içerebilen klinik olay- İlaç geri çekimine ('dechallenge') klinik olarak uygun cevap görülür- İlacın yeniden uygulanması ('rechallenge') konusunda bilgiye gerek yok
Olası <ul style="list-style-type: none">- İlaç uygulanması ile makul zaman ilişkisi olan laboratuvar test anormalliğini de içerebilen klinik olay- Eş zamanlı bir hastalığa, başka ilaç veya kimyasal kullanımına bağlı olabilir- İlaç geri çekimine ait bilgi yok veya net değil
Olası değil/Benzemeyen <ul style="list-style-type: none">- İlaç uygulanması ile zaman ilişkisi uygunsuz olan,- Diğer ilaçlar, kimyasallar veya eşlik eden hastalığa bağlı olabilecek laboratuvar test anormalliğini içerebilen klinik olay
Koşula bağlı/Sınıflandırılmamış <ul style="list-style-type: none">- Doğru değerlendirme yapıp ters reaksiyon şeklinde sınıflandırılması için daha fazla veri gerekli
Değerlendirilemeyen/Sınıflandırılmayan <ul style="list-style-type: none">- Verilerin yetersiz veya çelişkili olması ve tamamlanıp doğrulanamamasından dolayı ters reaksiyonu çağrıştıran olayın bu şekilde değerlendirilememesi

TERS İLAÇ REAKSİYONLARINDA CİDDİYET DERECESESİ

İlaçlara bağlı ters reaksiyonlar, kişide genellikle hafif etki oluşturmakla birlikte ölüme bile neden olabilirler. Reaksiyonların ciddiyet derecelerinin değerlendirilmesinde çeşitli sınıflandırmalar ve terimler kullanılmıştır. Bunlardan ‘önemsiz’, ‘hafif’, ‘orta’, ‘şiddetli’ terimleri en sık kullanılanlardandır (17,50). Ancak, bu terimlerin açıklamalarının çeşitli literatürlerde değişkenlik göstermesi, bazı reaksiyonların kişiden kişiye farklı değerlendirilmelerine neden olmaktadır. Bu sorunu gidermenin yolu, konuyla ilgili otoritelerin daha objektif değerlendirilebilen terim ve tanımları geliştirmesidir (17).

Ters ilaç reaksiyonlarında ciddiyet derecesinin tanımlanmasında kullanılan iki değerlendirme Tablo-8 ve Tablo-9’da verilmiştir. İlkinde 6 ciddiyet derecesi belirlenmiş ve ilk 3 derece düşük ciddiyet, 4-6 arasındaki dereceler yüksek ciddiyet olarak değerlendirilmiştir (2,51). İkinci değerlendirmede, ciddiyet dereceleri ‘ölümcül’, ‘ağır’, ‘orta’ ve ‘hafif’ şeklinde sınıflandırılmıştır (18,49).

Tablo 8. Ters ilaç reaksiyonlarının ciddiyet derecesi sınıflandırması (2,51)

Ciddiyet Derecesi	Tanım
1	Şüphelenilen ilaçla tedavide, değişiklik gerektirmeyen reaksiyon
2	Gözlenen semptomlar için antidot veya tedavi uygulanmadan sadece ilaç dozu veya sıklığında değişiklik gerektiren reaksiyon
3	Tedavi veya ilacın kesimini gerektiren reaksiyon
4	Hastanın yüksek bir bakım düzeyine naklini gerektiren reaksiyon (hastaneye yatış)
5	Hastada kalıcı hasara yol açan veya belirgin hemodinamik bozukluğa neden olan reaksiyon
6	Doğrudan veya dolaylı olarak ölümlü sonuçlanan reaksiyon

Tablo 9. Ters ilaç reaksiyonlarının ciddiyet derecesi sınıflandırması (18,49)

Ciddiyet Derecesi	Tanım
‘Ölümcül’	Ölümlü sonuçlanan reaksiyon
‘Ağır’	Hastaneye başvuru ve yatış gerektiren reaksiyon
‘Orta’	Hastaneye başvuru nedeni olan ancak yatış gerektirmeyen veya iş, okul kaybına yol açan reaksiyon
‘Hafif’	Yukarıdaki üç grubun dışında kalanlar

TERS İLAÇ REAKSİYONLARINDA KLİNİK

Etyolojik sınıflandırmada ilaç reaksiyonlarını immün ve immün olmayan şeklinde ikiye ayırmıştık. İmmün ya da allerjik olanlar tüm reaksiyonların % 5-10'luk kısmını oluşturmakla birlikte, literatürde TİR kliniğinde asıl olarak allerjik reaksiyonlara değinilmiştir. Öyle ki TİR denildiğinde akla allerjik reaksiyonlar (AR) gelmektedir. Bu durumun farklı sebepleri olabilir. Diğer TİR genellikle önemsiz veya daha az ciddi belirtiler göstererek tedavi gerektirmemelerine karşın, AR'ın morbidite ve mortalitesinin göreceli yüksek olması muhtemelen asıl nedendir. Ayrıca, hastalık veya bulguların ispatlanmış ve halen aydınlatılmayı bekleyen immün mekanizmaları teşhis ve tedavide belirleyici olduğundan, konunun çekiciliğini arttırarak güncel kalması sağlanmaktadır (42).

Allerjik reaksiyonlarda klinik belirtilerin ortaya çıkış süresi immün mekanizmaya göre (Tablo 4) değişmekle birlikte, 'ani', 'hızlı' ve 'geç' şeklinde ayrılmıştır (52,53). Ani fazda reaksiyonlar 1 saate kadar ortaya çıkarlar. Ürtiker, larinks ödemi, kardiyak aritmi ve şok bu dönemde gözlenebilen reaksiyonlardır. Hızlı faz reaksiyonların 1-72 saat arasında gözlendiği dönemdir. Ürtiker, bronkospazm, ateş, anjioödem görülebilir. Geç reaksiyonlar 72 saatten sonra ortaya çıkarlar. Ateş, makülopapüler döküntü, serum hastalığı, hemolitik anemi, trombositopeni, vaskülit, Stevens-Johnson sendromu bu dönemde gözlenirler.

'European Network of Drug Allergy' (ENDA) 1999 yılında 'İlaç aşırı duyarlılığı soru formu' ile TİR semptomlarını düzenlemiştir (54). Bizim de çalışmamızda kullanmış olduğumuz soru formlarında yer alan semptomlar bölümü Tablo 10'da verilmiştir. Bunun dışında, TİR'nin sistemik veya organa yönelik etkilerine göre klinik sınıflandırması 2008 yılında, son düzenlenen şekliyle Tablo 11'de görülmektedir (42).

Tablo 10. İlaç reaksiyonları semptomları (54)

<u>Deri semptomları:</u> Makülopapüler döküntü Maküler döküntü Akut generalize ekzantemöz püstüloz Ekzematöz döküntü Eritema eksüdativum multiforme Büllöz döküntü Stevens-Johnson sendromu Toksik epidermal nekroliz Fiks ilaç erüpsiyonu Purpura Kontakt dermatit Ürtikeryal vaskülit Ürtiker Anjioödem Konjunktivit <u>Psişik semptomlar:</u> Korku / Panik reaksiyonlar Bayılma Parestezi/ hiperventilasyon Vertigo Terleme <u>Kardiyovasküler semptomlar :</u> Taşikadi Hipotansiyon Kollaps Aritmi	<u>Gastrointestinal semptomlar:</u> Bulantı/ Kusma Diare Gastrointestinal kramp / karın ağrısı <u>Solunum sistemi semptomları:</u> Öksürük Ses kısıklığı Dispne Wheezing/ Bronkospazm Rhinitis Rhinore Hapşırma Nazal obstrüksiyon <u>Diğer organ tutulumları:</u> Periferik nöropati Karaciğer tutulumu Böbrek tutulumu Akciğer tutulumu Sitopeni <u>Eşlik eden semptomlar:</u> Ateş Halsizlik Ağrı/ yanma hissi Artralji/ myalji Lenfadenopati
--	--

Tablo 11. Allerjik ilaç reaksiyonlarında klinik sınıflama (42)

<u>Sistemik reaksiyonlar</u> Anafilaksi İlacın tetiklediği ateş SLE ve diğer otoimmün reaksiyonlar Serum hastalığı Ürtiker-anjioödem	<u>Organlara yönelik etkiler</u> Dermatolojik: Alerjik kontakt dermatit Eksfoliyatif dermatit Fiks ilaç erüpsiyonu Morbiliiform/makülopapüler döküntü Fotodermatit Stevens-Johnson sendromu Toksik epidermal nekroliz Ürtiker-anjioödem (sistemik olmayan) Hematolojik: Eozinofili Hemolitik anemi Nötropeni Trombositopeni	<u>Pulmoner:</u> Pulmoner infiltrasyon Fibrotik reaksiyonlar <u>Hepatik:</u> Hepatosellüler Kolestatik <u>Renal:</u> Glomerulonefrit Nefrotik sendrom İntertisyel nefrit Her zaman ilaçlara bağlı olmayan reaksiyonlar: Eritema multiforme Vaskülit
---	---	---

SLE: Sistemik lupus eritematozus

Ters ilaç reaksiyonlarında, klinik bulguların çeşitliliği bu bulguların sıklığının da sorgulanmasına neden olmuştur. Çeşitli çalışmalarda bulguların sıklığı farklılık göstermekle birlikte ilaç reaksiyonlarında en fazla deri tutulumu gözlenir (36,55,56). Öyle ki deri bulgularının sıklığını % 75 olarak bildiren kaynaklar mevcuttur (42). Çeşitli literatürlere göre TİR klinik bulgularının prevalansı Tablo 12’de özetlenmiştir (42,57-62).

Tablo 12. Ters ilaç reaksiyonlarında klinik bulguların prevalansı (42)

Bulgular	Prevalans (%)						
	Kaynaklar	Carpenter ve ark. (57)	De Weck (58)	Lisi ve ark. (59)	Pastorello ve ark. (60)	Romano ve ark. (61)	Schuval-Bonagura ve ark. (62)
Anaflaktik şok			3-19		9.1		
Anjioödem			9-26		3.7		
Astım			0-5				2
SSS bulguları	15						
Kontakt dermatit			1-5				
İlacın indüklediği ateş							11
Eritema multiforme				0.5			4
Fiks ilaç erüpsiyonu				26.5		2.8	
GIS bulguları	8.8						
Hematolojik hastalık	7.2		2-4				
Makülopapüler erüpsiyon						14.5	30
Solunum sıkıntısı	7.2						
Serum hastalığı			1-14				
Sistemik ekzantem			4-28	19		7.2	
Ürtiker			33-39		75.5		
Ürtiker-anjioödem				38.5	7.4	72.1	18

SSS: Santral sinir sistemi, GIS: Gastrointestinal sistem

TERS İLAÇ REAKSİYONLARINDA TANI

İlaç reaksiyonları tanısı, ayrıntılı öykü ve fizik muayeneye dayanır. Bunun yanında bazı laboratuvar testleri de tanıda yardımcı olabilir ancak bunların katkıları genellikle sınırlıdır. TİR'den şüphelenmek tanıda ilk adımdır (63). İkinci adım olan öyküde, kullanılan tüm ilaçlar ve dozları, ilk temastan reaksiyon oluşuncaya kadar geçen süre ve ilaç metabolizmasını etkileyebilecek bir hastalık varlığı sorgulanmalıdır (64). Fizik muayenede ise Tablo 9 ve Tablo 10'da vermiş olduğumuz belirtiler araştırılmalı, en sık deri reaksiyonları görüldüğünden deri dikkatle incelenmelidir (45). Tablo 13'te ilaca bağlı reaksiyonların, tanıda bize yol gösteren klinik özellikleri sunulmuştur (42).

Tablo 13. İlaça bağlı reaksiyonların klinik özellikleri (42)

İlk ortaya çıktığında genellikle ilaca bağlı ters etki düşündürmez
Genellikle diğer allerjenlere bağlı gelişen reaksiyonlara benzerler, öyle ki neden olarak ilaçlar akla gelmez
Çapraz reaksiyon veren kimyasal ajanlar ile de benzer şekilde ortaya çıkabilir
İlacın çok küçük dozlarında bile görülebilir
Kan veya dokuda eozinofillerin varlığı eşlik edebilir
İlacın kesilmesi ile gerilemeye başlar
İmmün mekanizma vakaların sadece küçük bir kısmında mevcuttur

Laboratuvar incelemelerinde eozinofili, proteinüri veya trombositopeni gibi spesifik olmayan bulgular TİR'i destekleyebilir (42,52). Vakaların az bir kısmında, özellikle immün reaksiyon düşünülürse, spesifik testlerden yararlanır. Bunlar, in vivo (deri testleri, yama testi ve provokasyon testi), in vitro (ilaç spesifik IgE, ilaç spesifik IgG ve IgM, lenfosit proliferasyon testi) ve diğere testleri (mediyatör salınımı, kompleman aktivasyonu, immünkompleks aranması) içerirler (63). Nadiren doku biyopsisinden yararlanılabilir. Gell ve Coombs sınıflandırmasında (Tablo 4) belirtilen immün mekanizmaya göre uygulanabilecek testler Tablo 14'te görülmektedir (52).

Tablo-14. Gell ve Coombs sınıflandırmasına göre alerjik reaksiyonların mekanizmalarını belirlemede kullanılan testler (52)

İmmün reaksiyon	Mekanizma	Laboratuar testleri
Tip I (IgE-aracılı)	İlaç-IgE kompleksi mast hücrelerine bağlanarak histamin ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasına yol açar.	Deri prick testi RAST Bazofilden histamin salınımının uyarılması
Tip II (sitotoksik)	Spesifik IgG veya IgM antikoları ilaç-hapten bağlanmış hücreleri hedef alır.	İndirekt antiglobulin testi Direkt antiglobulin testi (Coombs testleri)
Tip III (immün kompleks)	İlaç-antikor kompleksinin dokulara çökmesi ile kompleman aktivasyonu ve inflamasyon gelişir.	Kompleman (C3, C4) Doku biyopsisi ile direkt ve indirekt immünohistokimyasal testler
Tip IV (gecikmiş, hücre-aracılı)	İlaç moleküllerinin T hücrelerine MHC ile sunumu sonrası sitokin ve inflamatuvar mediatör salınımı olur.	Patch (yama) testi Lenfosit proliferasyonu Sitokinlerin ölçümü

RAST: Radioallergosorbent testi

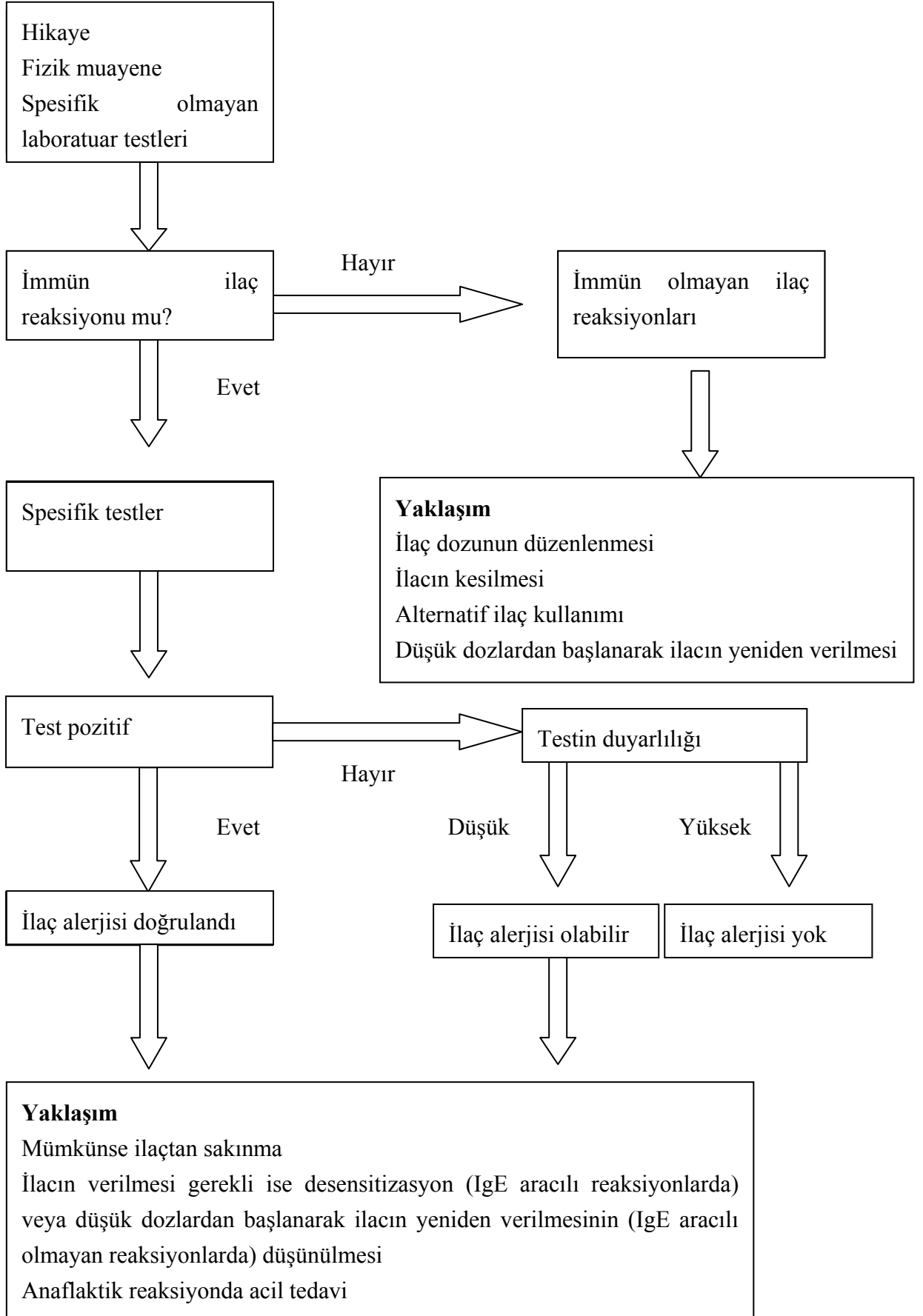
TERS İLAÇ REAKSİYONLARINA YAKLAŞIM

Herhangi bir ilaca bağlı gelişen ters reaksiyonlarda, doz değişikliği yapılması, ilacın kesilmesi ve/veya tedavi verilmesi, ilacın değiştirilmesi şeklinde değişik yaklaşımlarda bulunulabilir. Yaklaşımda asıl karar verdirici olan kar/zarar oranıdır. Kar/zarar oranını belirleyen değişkenler ise, ilacın uygulanması şeklinde gelişen olayın şüpheli ilaca bağlı olma olasılığı (olabilirlik), ilacın kullanımının gerekliliği, reaksiyonun ciddiyeti ve tedavi edilebilirliğidir (14).

Reaksiyon doz ile ilişkili (tip A) gibi görünüyorsa, reaksiyonun ciddiyeti de göz önüne alınarak, ön planda doz azaltılması daha sonra ilacın kesilmesi de düşünülür. Bu aşamada çoğu hekim tercihini dozu ayarlamak yerine ilacı kesmek yönünde kullanmaktadır. İlacın kesilmesi gereken durumlarda (tip A veya B), hasta esas hastalığına bağlı olarak zarar

görmeye başlarsa çapraz reaksiyon olasılığı da düşünülerek alternatif bir ilaç kullanılabilir. Alternatif ilacın olmadığı durumlarda kar/zarar oranı gözetilerek ilaç düşük dozlardan başlanarak dikkatli bir biçimde yeniden verilebilir (14). TİR'e yaklaşım Şekil 1'de algoritma şeklinde verilmiştir (45,65).

Ters ilaç reaksiyonlarında tedavi semptomlara yöneliktir. En sık deri döküntüsü görüldüğünden antihistaminikler (AH) genellikle en sık kullanılan ilaçlardır. Anaflaktik reaksiyonlarda, klinik dereceye göre epinefrin tedavisi gerekebilir (66-68).



Şekil 1. İlaç reaksiyonlarına genel yaklaşım (45,64)

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından Nisan-Aralık 2007 tarihleri arasında Edirne il merkezindeki ilköğretim okullarında yapıldı.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu Kararları'na, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu (Ek 1-2), Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak düzenlendi. Edirne İli Valiliği, Milli Eğitim Müdürlüğü'nden (Ek 3), çalışma yapmak için izin alındı. İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden 2006–2007 eğitim yılında il merkezindeki ilköğretim okullarının sınıf listeleri alındı. Bu listelerde okullarda kayıtlı öğrenci sayıları, sınıfları ve cinsiyetleri her okul için ayrı ayrı belirtilmekteydi.

Çalışmanın alanı, Edirne şehir merkezindeki ilköğretim okulları, evreni ise 2006-2007 öğretim yılında toplam 36 ilköğretim okulu, 1, 2, 3, 4 ve 5. sınıflarında kayıtlı olan 9332 öğrenci olarak belirlendi.

Örneklem Büyüklüğü

Daha önce erişkinlerde genel toplumda yapılmış olan prevalans (36), hastanede yatan veya hastaneye TİR nedeni ile başvuran ve ayaktan tedavi alan çocuklarda yapılan insidans çalışmaları (11), ayrıca toplumda çocuklarda yapılmış prevalans çalışmalarını (69) değerlendirerek yapmış olduğumuz çalışmada 'bildirilen TİR' prevalansının %3-8 arasında saptayacağımızı tahmin ettik. Ardından daha önceki çalışmalarda yapılmamış olan TİR olabilirliğini (Tablo 7'ye göre) değerlendirerek 'öyküye göre doğrulanmış TİR' prevalansını saptamayı hedefledik. Doğrulanmış TİR vakalarına ayrıntılı anket formu doldurduk. Bildirilen TİR vakalarından %40-80'inde öyküye göre TİR'i doğrulayabileceğimizi düşünerek (2,11),

öyküye göre doğrulanan TİR prevalansını %1.2-6.4 arasında tahmin ettik. Çalışmamızda %80 güç ve %95 güvenle ‘öyküye göre doğrulanan TİR’ prevalansını %1.2 kabul ederek, alınması gerekli en küçük örneklem büyüklüğü, yani asgari değerlendirilmesi gerekli form sayısını, 4929 olarak hesapladık.

Edirne il merkezindeki ilköğretim okullarında daha önce yapılmış olan bir anket çalışmasından (69) faydalanıp ilk aşamada dağıttığımız anket formlarının % 60-85’ini geri toplayacağımızı düşündük ve dağıtılması gerekli en düşük form sayısını 8215 olarak saptadık. İlköğretim okulları 1-5. sınıflar arasında kayıtlı olan 9332 öğrenci bulunması nedeniyle, olası olumsuzluklar da göz önüne alınarak, öğrenciler arasında ayırım yapmadan ulaşılabilen tüm öğrencilere form dağıttık.

Çalışma Planı

Çalışma iki aşamalı olarak planlandı. Nisan-Haziran 2007 tarihleri arasında uygulanan birinci aşamada, 36 ilköğretim okuluna gidilerek ilk önce sınıf öğretmenleri ve öğrencilere bilgi verildi. Daha sonra ilk 5 sınıftaki tüm öğrencilere, velileri tarafından doldurulmak üzere iki sorudan oluşan form (Ek 4) dağıtıldı. Bu sorulardan bir tanesi eş zamanlı yürütülen, besin allerji prevalansını saptanmasını amaçlayan başka bir çalışmaya yönelikti. Çalışmamıza ait olan soru (1. soru) ile velilerden, çocuklarının daha önce kullanmış oldukları herhangi bir ilaç sonrası reaksiyon, toplum arasında yaygın kullanılan ifadesiyle allerji, yaşayıp yaşamadığını belirtmeleri istendi. Ailelere yardımcı olmak amacıyla ilaç reaksiyonuna bağlı görülebilen semptomlar sorunun altına eklendi (Ek 4). Dağıtılan formlar 2 hafta sonra toplandı. Çalışmanın güvenilirliği açısından asıl ulaşmak istediğimiz kesim veliler olduğundan, toplanan formlardan velilerin onayı olmayanlar ve herhangi bir cevap seçeneği işaretlenmemiş olanlar değerlendirme dışı bırakıldı. Değerlendirmeye alınan formlardaki ‘Evet’ ve ‘Hayır’ şeklindeki iki cevap seçeneğinden ‘Evet’ seçeneğini işaretleyip, çocuklarında ilaç kullanımı sonrası sorun geliştiğini bildiren aileler ikinci aşamanın hedef grubunu oluşturdu. Çalışmanın ikinci aşaması Temmuz-Aralık 2007 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Bu dönemde bir çocuk allerji uzmanı ile bir araştırma görevlisi ilaç reaksiyonu bildirmiş olan ailelerle yüz yüze görüşerek olgularda bildirilen reaksiyonları öyküye göre doğruladı ve reaksiyonların özelliklerini sorguladı.

İkinci aşamadaki görüşmede ilk soru formunda ‘Evet’ seçeneğini işaretlediği halde yüz yüze görüşmede olayın ilaç kullanımı ile ilişkisi olmadığını ifade edenler çalışma dışı bırakıldı. Diğer olgularda öyküye dayalı olarak ilaç reaksiyonunun olabilirliği veya nedenselliği Tablo 7’de gösterildiği şekilde irdelendi. Buna göre ilaç uygulaması ile makul

zaman ilişkisi olan klinik olaylardan ilaç geri çekimine ait bilgi bulunmayanlar ‘olası’, ilaç uygulaması ile uygunsuz zaman ilişkisi olan veya eşlik eden hastalığa bağlı olabilecek klinik olaylar ‘olası değil’ grubunda değerlendirildi. TİR olarak nitelemek için daha fazla veri gerektiren klinik olaylar ‘koşula bağlı’, verilerin çelişkili olması veya ilaç kullanımından emin olunamayan klinik olaylar ‘sınıflandırılmayan/doğrulanamayan’ grubunda yer aldı. Bu dört grup da çalışma dışı bırakıldı.

İlaç uygulaması ile makul zaman ilişkisi olan ve ilaç geri çekimine uygun cevap görülen klinik olay sonrası, olayın unutulması veya önemsenmemesi ile aynı ilacın yeniden kullanılmasına bağlı benzer etki görülmesi durumu ‘kesin TİR’ olarak kabul edildi. İlacın yeniden kullanılmadığı klinik olaylar ‘muhtemel TİR’ grubunda değerlendirildi. Bu iki grup, nedenselliğe dayalı vaka seçimi yapan tek çalışmadan yararlanılarak (8), ‘öyküye göre doğrulanan TİR’ olarak kabul edildi. Bu aileler ile Avrupa İlaç Allerji Ağı’nın geliştirdiği soru formu (Ek 5) dolduruldu.

Reaksiyonların ciddiyet dereceleri Tablo 9’da belirtildiği gibi, ‘ölümcül’ grubu çıkarılarak ‘ağır’, ‘orta’ ve ‘hafif’ şeklinde sınıflandırıldı (18,49). Reaksiyonların ortaya çıkış süreleri ‘ani’, ‘hızlı’ ve ‘geç’ olarak gruplandırıldı (52,53).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, Trakya Üniversitesi Bilgi İşlem Merkezi’ndeki Minitab Release Versiyon 13 (lisans no: VCB-1331.00197) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerde tanımlayıcı istatistik olarak aritmetik ortalama \pm SS ve niteliksel verilerde sayı ve yüzdeler verildi. TİR doğrulanan ve TİR gözlenmeyen olguların yaş ortalamalarının karşılaştırılmasında t testi, diğer verilerin karşılaştırılmasında kıkare testi kullanıldı. İstatistiklerde anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak seçildi.

BULGULAR

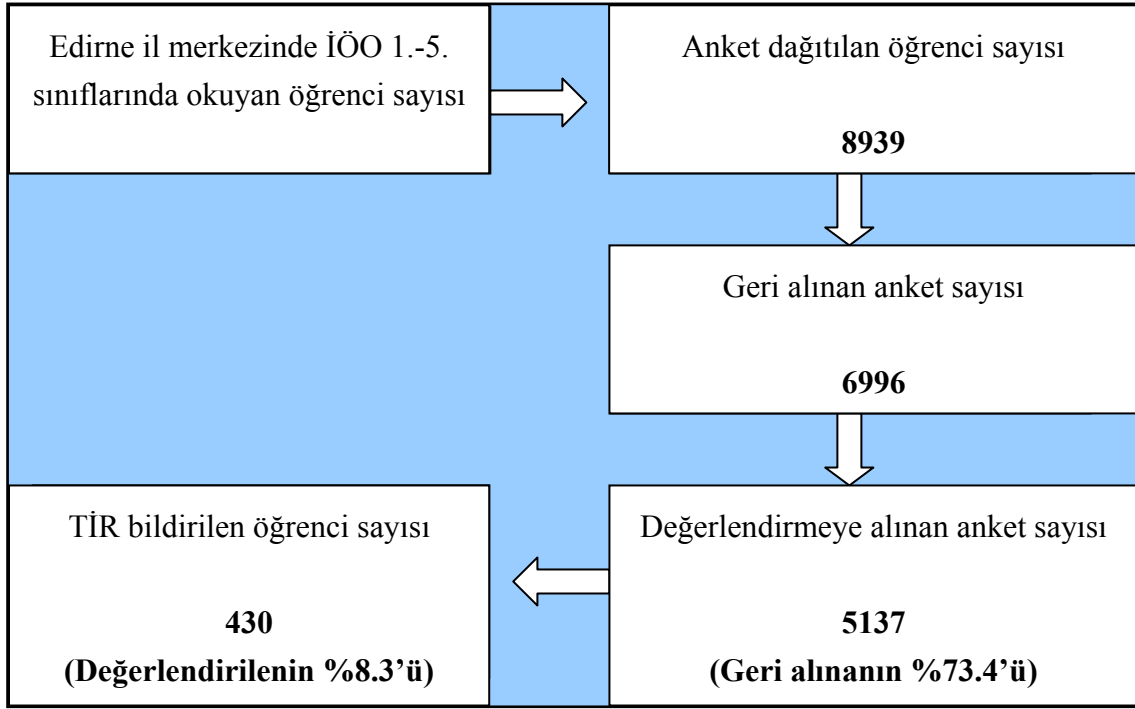
Çalışmanın birinci aşaması, Edirne il merkezindeki 36 ilköğretim okulunda yapıldı. Okulların 1, 2, 3, 4 ve 5. sınıflarda kayıtlı olan toplam 9332 çocuktan 8939'una (%95.7) ulaşılarak velilerinin cevaplandıracağı soru formlarından dağıtıldı. Bu formların 6996'sı (%78.2) geri toplandı. Doldurulmayan veya velinin onayı olmayan formlar değerlendirme dışı bırakıldıktan sonra, değerlendirilen 5137 (%73.4) form arasında ilaç reaksiyonu bildiren 430 (%8.3) adet form saptandı. Okulların öğrenci ve okullara göre dağıtılan, geri toplanan, değerlendirilen form sayıları ayrıca bildirilen TİR sayısı Tablo 15'te; çalışmanın örneklem metodu Şekil 2'de verilmiştir.

Tablo 15. Okullara göre öğrenci, dağıtılan-toplanan-değerlendirilen form ve bildirilen ters ilaç reaksiyonu sayıları

İlk Öğretim Okulları	Öğrenci sayıları	Form sayıları			Bildirilen TİR sayısı
		Dağıtılan	Toplanan	Değerlendirilen	
Atatürk	287	276	260	204	12
Cumhuriyet	339	326	278	212	22
50. yıl	373	359	302	253	13
Edirne Meslek Eğitim	28	26	14	3	0
Edirne İş Eğitim	47	44	25	19	2
Fatih Sultan Mehmet	357	350	184	159	10
Ferah	372	360	331	220	24
Fevzipasa	257	250	107	60	5
Gazi	207	200	161	90	7
Hacı İlbey	254	240	237	174	17
İnönü	185	180	120	88	7

Tablo 15. (devamı) Okullara göre öğrenci, dağıtılan-toplanan-değerlendirilen form ve bildirilen ters ilaç reaksiyonu sayıları

İlk Öğretim Okulları	Öğrenci sayıları	Form sayıları			Bildirilen TİR sayısı
		Dağıtılan	Toplanan	Değerlendirilen	
İsmail Güneri	340	320	302	283	20
İstiklal	330	315	259	119	11
Kadripaşa	156	140	125	92	4
Pansiyonlu Karaağaç	138	130	120	119	10
Alper Yazoglu	330	320	231	171	8
Kurtuluş	328	315	301	267	19
Meriç	96	90	76	72	9
Merkez	330	310	269	243	28
Mimar Sinan	171	160	130	90	9
Mithatpaşa	242	230	205	170	18
Mustafa Necati	122	110	106	77	11
Efkan Yıldırım	292	280	240	206	24
Şehit Asım	388	380	362	218	15
Şükriye	400	376	257	187	14
Adnan Tunca	72	66	16	4	0
Ticaret Borsası	200	190	146	103	6
Ticaret ve Sanayi O.	139	136	92	69	13
Trakya Birlik	346	330	290	229	16
Fahri Yücel	362	340	30	15	1
75. Yıl	458	450	313	152	13
Yusuf Hoca	445	440	364	188	15
Yüksel Yeşil	464	450	426	315	24
Özel Beykent	138	130	99	74	5
Özel Edirne	203	190	170	157	14
Özel Serhat	136	130	48	35	4
TOPLAM	9332	8939	6996	5137	430

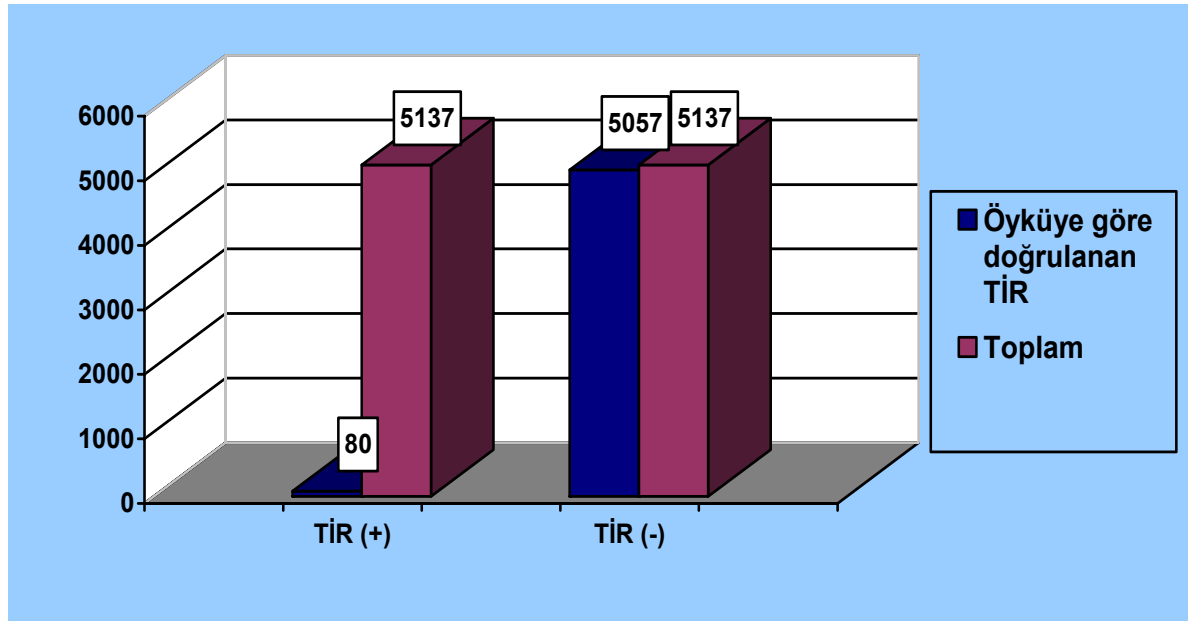


İÖÖ: İlk Öğretim Okulları

Şekil 2. Çalışmanın örneklem metodu

Çalışmanın ikinci aşamasında 430 çocuktan 147 (%34.1)'sinin ailesi klinik olayın ilaç kullanımı ile ilişkisi olmadığını bildirdi. Bunun dışında kalan vakalarda öyküye dayalı olarak ilaç reaksiyonunun olabilirliğini değerlendirildi. Vakaların 40 (%9.4)'ü 'olası', 13 (%3.0)'ü 'olası değil', 10 (%2.3)'ü 'koşula bağlı' ve 140 (%32.5)'i ise 'sınıflandırılmayan' grubunda yer aldı. Bu olgular çalışma dışı bırakıldı. Kalan 80 (%18.7) olguda 'kesin' ve 'muhtemel' TİR mevcuttu. Bu grup öyküye göre doğrulanan TİR vakalarını oluşturdu ve bu çocukların aileleri reaksiyonların özellikleri açısından ayrıntılı sorgulandı.

Böylece Edirne il merkezindeki ilköğretim okulları 1-5. sınıflar arası çocuklarda 'kendiliğinden bildirilen TİR prevalansı'nı %8.3 (430/5137), öyküye göre doğrulanan TİR prevalansını %1.6 (80/5137) olarak saptadık. İlaç reaksiyonu saptanan ve saptanmayan çocukların; çalışmaya alınan çocuklarla ilişkisi Şekil 3'te sunulmuştur.



Şekil 3. TİR saptanan ve saptanmayan çocukların çalışmaya alınan çocuklarla ilişkisi

TİR olan ve olmayanların sınıflara göre dağılımı Tablo 16’da görülmektedir. Buna göre TİR doğrulanan çocukların, okudukları sınıflara göre dağılımda anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,290$).

Tablo 16. Sınıflara göre TİR olan ve olmayan çocukların dağılımı

SINIFLAR	TİR (+) n (%)	TİR (-) n (%)
1. SINIF	15 (1.4)	1030 (98.6)
2. SINIF	10 (0.9)	1102 (99.1)
3. SINIF	17 (1.8)	936 (98.2)
4. SINIF	19 (1.8)	1037 (98.2)
5. SINIF	19 (2.0)	952 (98.0)
TOPLAM	80 (1.6)	4994 (98.4)

Çalışmaya dahil edilen 5137 çocuğun 2571 (%50.1)’i kız, 2566 (%49.9)’sı erkekti. Katılımcıların yaş ortalamaları 9.07 ± 1.48 idi. TİR olan 80 çocukta 47 (%58.7)’si kız ve 33 (%41.3)’i erkekti. Dolayısıyla TİR prevalansı kızlarda %1.9, erkeklerde %1.3 olarak saptandı. Kızlar ve erkekler arasında TİR sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir

fark saptanmadı ($p=0,117$). Yaş ortalamasına göre iki gruba ayırdığımızda, TİR prevalansı 9 yaş ve altı olanlarda %1.3, 9 yaş üzeri olanlarda ise %1.9 olarak belirlendi ($p=0.069$). Her iki grup arasında TİR prevalansı açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 17-18, Şekil 4-5).

Tablo 17. Cinsiyete göre TİR sıklığının karşılaştırılması

	Erkek n (%)	Kız n (%)	p*
TİR (+)	33 (1.3)	47 (1.9)	0.117
TİR (-)	2533 (98.7)	2524 (98.2)	

* Kikare testi

Tablo 18. Yaş gruplarına göre TİR sıklığının karşılaştırılması

	≤ 9 yaş n (%)	> 9 yaş n (%)	p*
TİR (+)	34 (1.3)	46 (1.9)	0.069
TİR (-)	2667 (98.7)	2390 (98.1)	

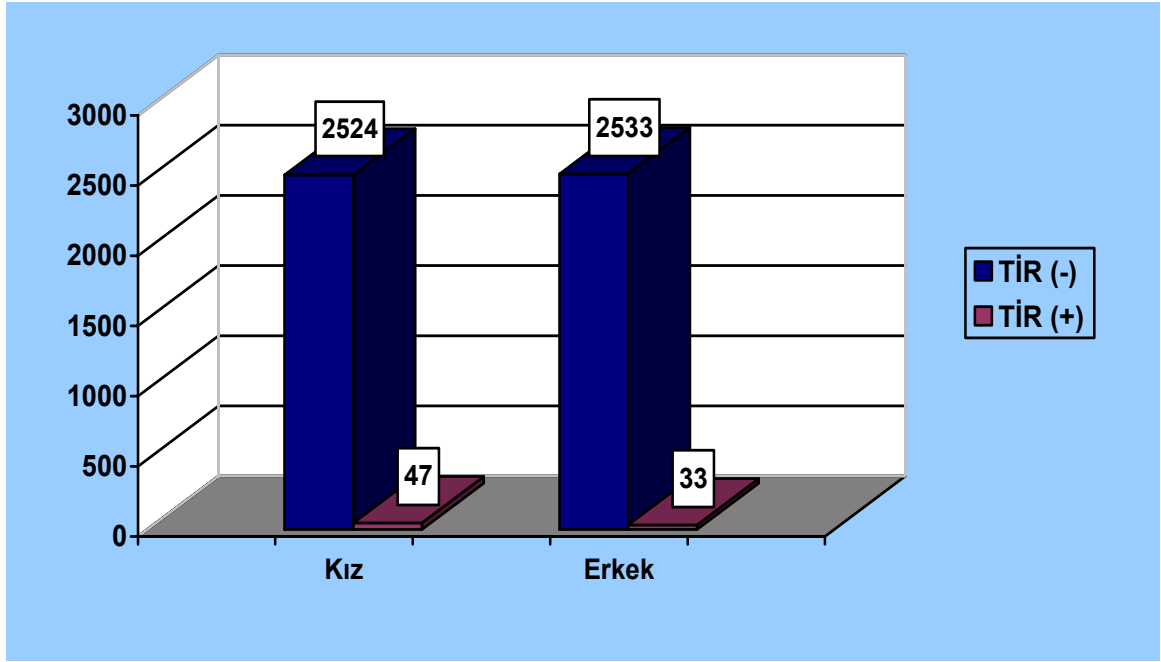
* Kikare testi

Ters ilaç reaksiyonu saptanan çocukların yaş ortalaması TİR saptanmayan çocuklardan daha yüksek bulundu. Ancak iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.076$). Yaş ortalamasını, erkeklerde karşılaştırdığımızda da aynı şekilde TİR olan ve olmayanlarda anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.961$). Ancak kızlarda, TİR olanların olmayanlara göre yaş ortalaması anlamlı derecede yüksekti ($p=0.023$). Bu veriler Tablo 19'da görülmektedir.

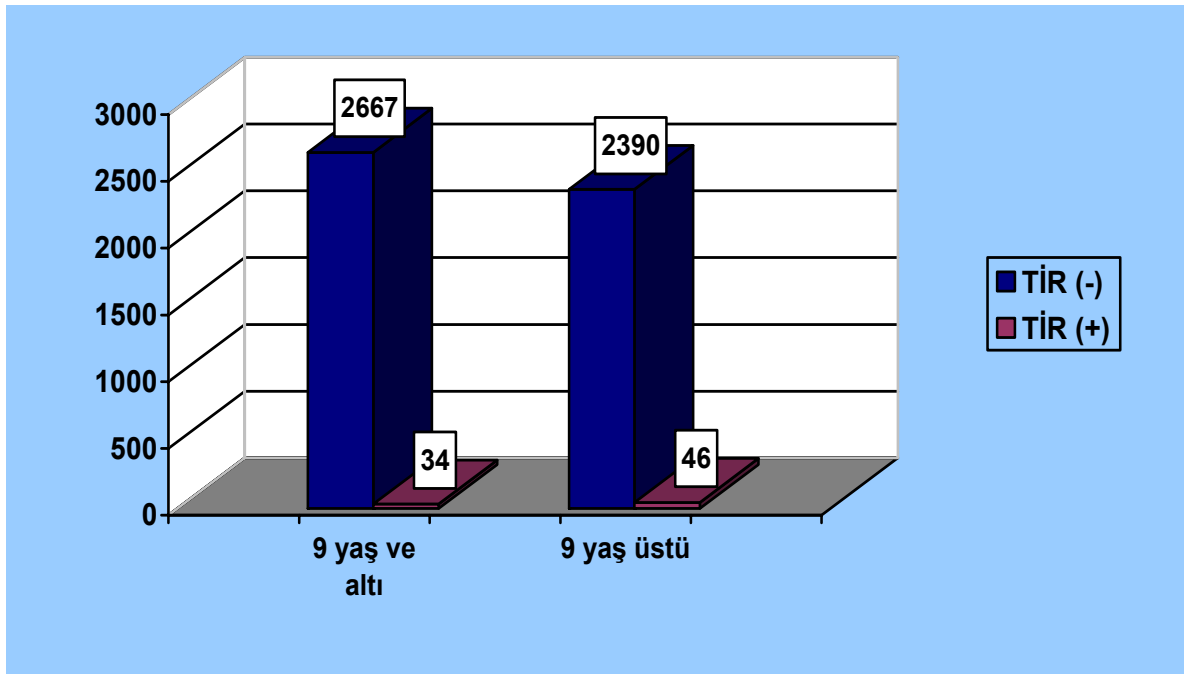
Tablo 19. TİR doğrulanan ve TİR olmayanların yaş ortalamalarına göre karşılaştırılması

	Yaş ortalamaları		p*
	TİR (-)	TİR (+)	
Kız	9.09±1.46	9.58±1.46	0.023
Erkek	9.04±1.50	9.05±1.55	0.961
Toplam	9.06±1.48	9.36±1.51	0.076

* t testi



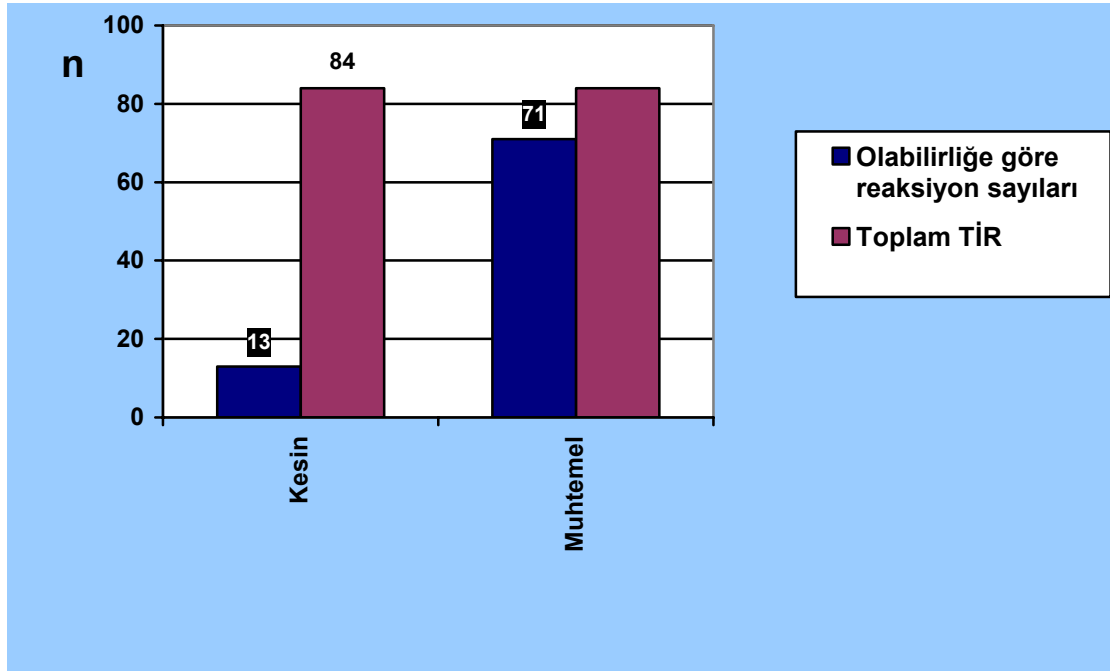
Şekil 4. Kızlarda ve erkeklerde TİR olan olguların olmayanlarla karşılaştırılması



Şekil 5. Dokuz yaş ve altı ile 9 yaş üstü TİR olan olguların olmayanlarla karşılaştırılması

Çalışmanın ikinci aşamasında TİR geliştiği doğrulanan 80 çocuğun ebeveynleri ile yüzyüze görüşülerek, reaksiyonların özelliklerini belirlemek için doldurulan ayrıntılı soru formlarına göre 80 çocukta toplam 84 TİR belirlendi. Çocukların 76 (%95)'sında bir reaksiyon, 4 (%5)'ünde, farklı zamanlarda birden fazla reaksiyon mevcuttu.

Reaksiyonlar Tablo 7 kullanılarak nedenselliğe göre sınıflandırıldığında, Şekil-6'da görüldüğü gibi reaksiyonların 13 (%15.5)'ü kesin, 71 (%84.5)'i muhtemel olarak değerlendirildi.



Şekil-6. İlaç reaksiyonlarının olabilirlik sınıflarına göre görülme sayıları

Reaksiyonların ciddiyet derecesi, Tablo 9'da görüldüğü gibi 'ölümcül' sınıfı çıkarıldıktan sonra 'hafif', 'orta' ve 'ağır' şeklinde sınıflandırıldı. Buna göre reaksiyonların 11 (%13.1)'i hastaneye başvuru ve yatışa neden olan 'ağır', 60 (%71.4)'ü hastaneye başvuruya neden olan ancak yatış gerektirmeyen 'orta', 13 (%15.5)'ü ise bunların dışında kalan 'hafif' sınıfında yer aldı. Bu bulgular Tablo 20'de sunulmuştur. Birden fazla reaksiyon gözlenen olgularda reaksiyonlardan şiddetlisi seçildiğinde, olguların 11 (%13.8)'inde ağır, 57 (%71.2)'sinde orta, 12 (%15.0)'sinde ise hafif derecede reaksiyon saptandı.

Tablo 20. Ciddiyet derecelerinin reaksiyonlara göre dağılımı

Reaksiyonun ağırlık derecesi	n	%
Ağır	11	13.1
Orta	60	71.4
Hafif	13	15.5
Toplam	84	100

Reaksiyonlar için katkıda bulunabilecek etkenler sorgulandığında; 71 (%84.5) reaksiyonda herhangi bir etken saptanmaz iken, 4 (%4.8)'ünde viral infeksiyon, 9 (%10.7)'unda ateş reaksiyonu tetikleyebilecek etkenler olarak bulundu. Tablo 21'de bu etkenlerin reaksiyonlara göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 21. Katkıda bulunan etkenlerin reaksiyonlara göre dağılımı

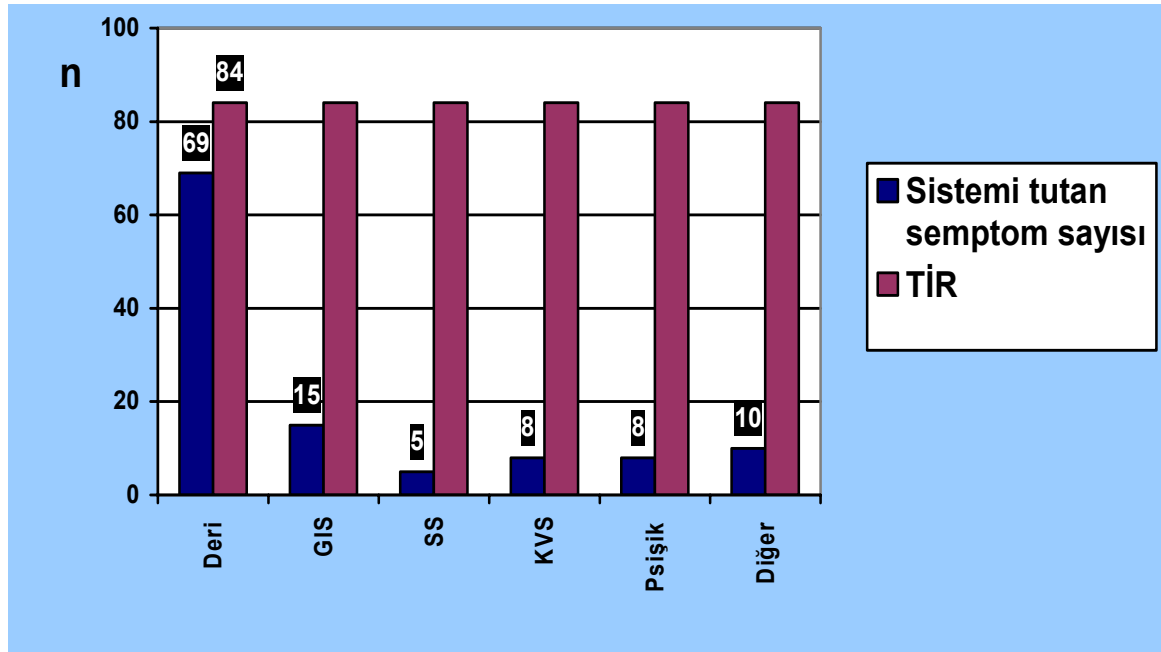
Katkıda bulunan etkenler	n	(%)
Yok	71	84.5
Viral infeksiyon	4	4.8
Ateş	9	10.7
Toplam	84	100

Ters ilaç reaksiyonu sonucu saptanan sistem semptomlarını incelediğimizde, toplam 84 reaksiyonun 59 (%70.2)'unda sadece bir, 25 (%29.8)'inde birden fazla olmak üzere toplam 115 semptom saptadık.

Saptanan 84 reaksiyonda sistemlerin tutulumu Şekil 7'de görülmektedir. Reaksiyonların 69 (%82.1)'unda deri, 15 (%17.9)'inde gastrointestinal sistem,

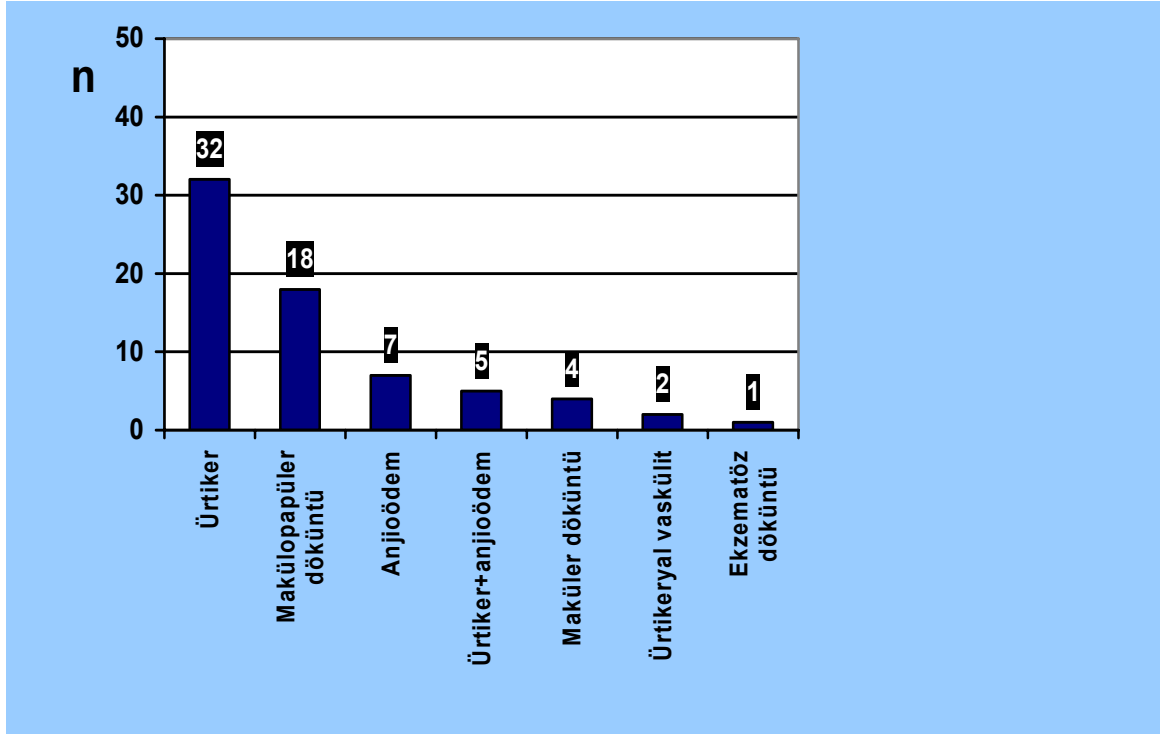
5 (%6.0)'inde solunum sistemi, 8 (%9.5)'inde kardiyovasküler sistem, 8 (%9.5)'inde psişik semptomlar görülmüştür. Semptomların 10 (%12.0)'u ise nonspesifiktir.

Bulgularımıza göre reaksiyonlar en fazla deriyi tutmuştu. Deri semptomlarından en sık gözlenenler 32 (%38.1) semptom ile ürtiker ve 18 (%21.4) ile makülopapüler döküntü idi. Gastrointestinal sistemde ishal 6 (%7.1) defa ile en sık gözlenen olurken, solunum sisteminde en sık saptanan semptomlar 2 (%2.4)'şer defa görülen dispne ve hışıltı idi. Kardiyovasküler sistemde hipotansiyon reaksiyonların 6 (%7.1)'sında saptandı. Spesifik olmayan semptomlardan ateş de 6 (%7.1) reaksiyonda saptandı. Her sistem için gözlenen reaksiyonlar ise Şekil 8-12'de sunulmuştur.

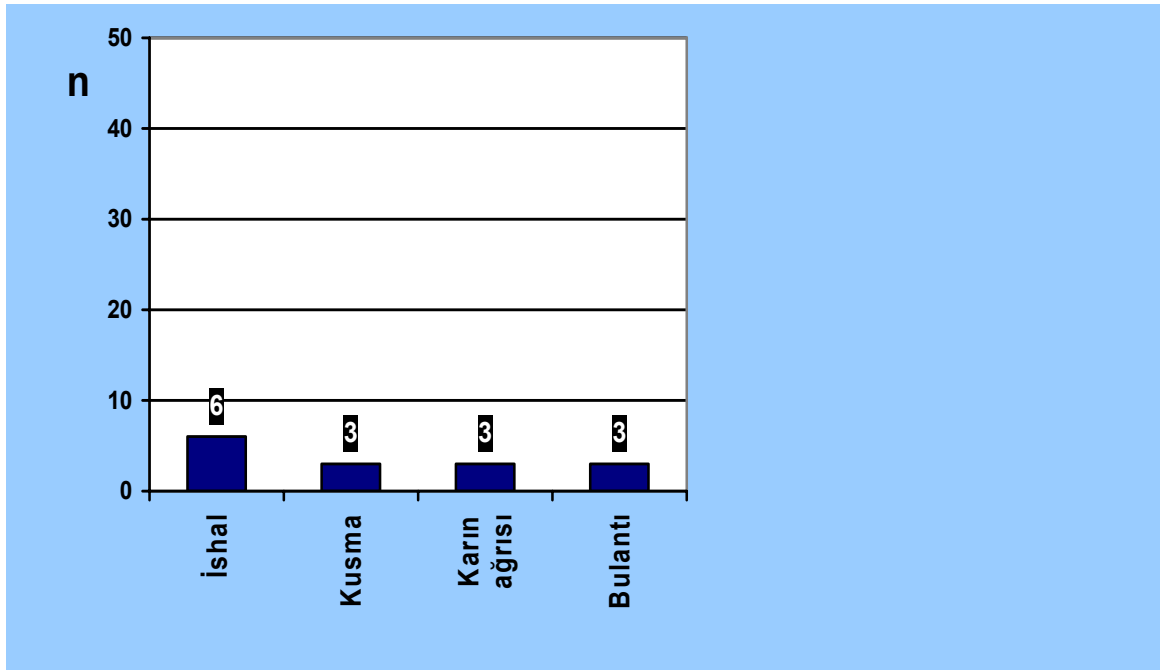


GIS: Gastrointestinal sistem, SS: Solunum sistemi, KVS: Kardiyovasküler sistem

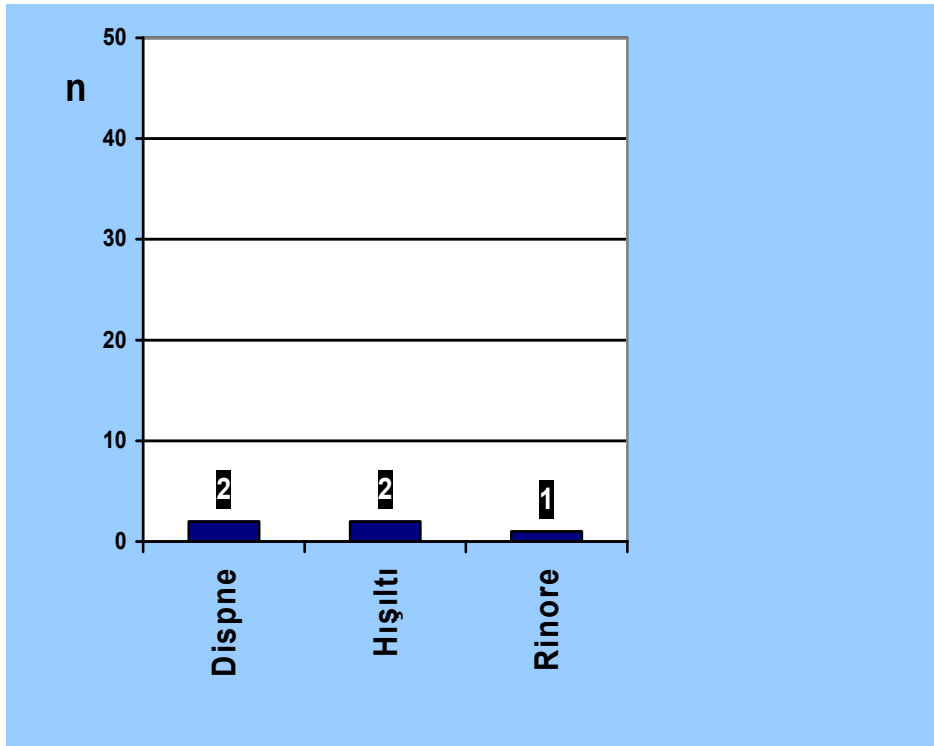
Şekil 7. Sistemlerin reaksiyonlara göre tutulum oranları.



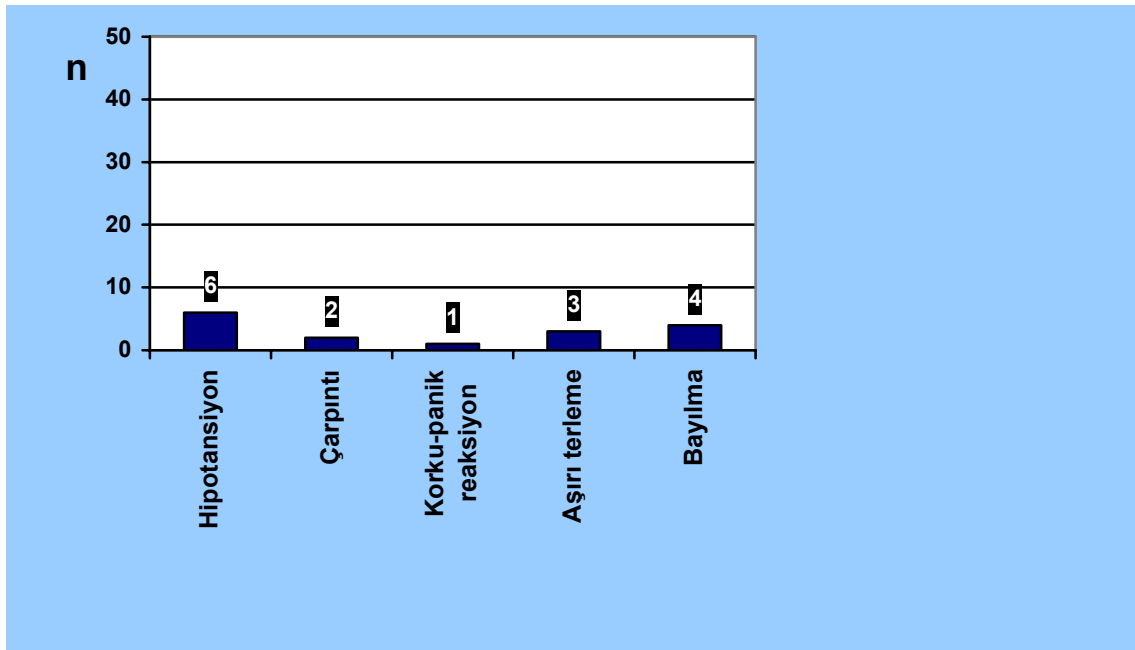
Şekil 8. Deri semptomları



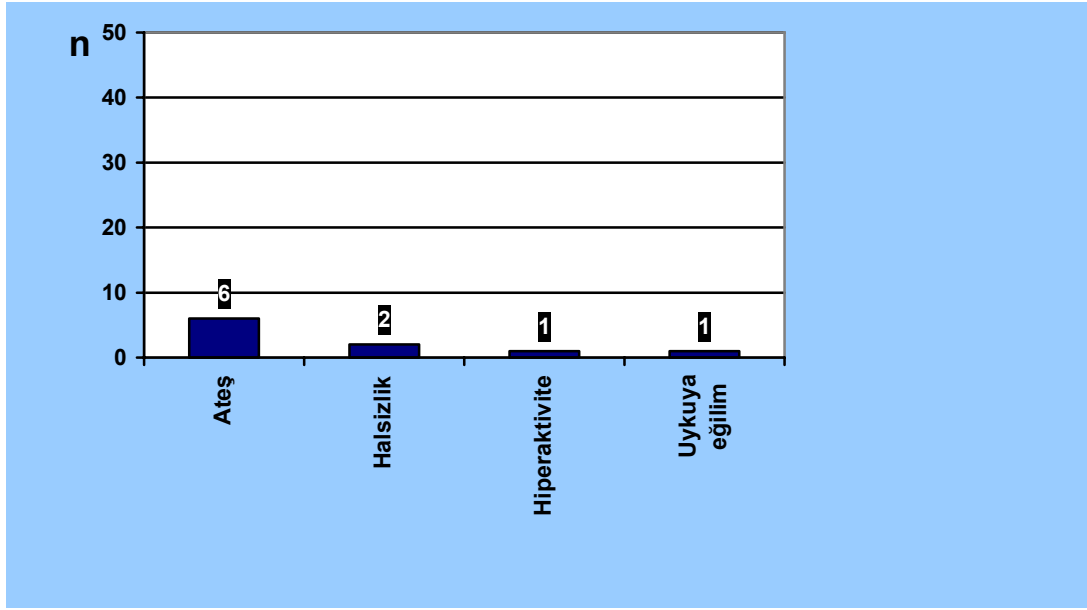
Şekil 9. Gastrointestinal semptomlar



Şekil 10. Solunum sistemi semptomları



Şekil 11. Kardiyovasküler ve psişik semptomlar

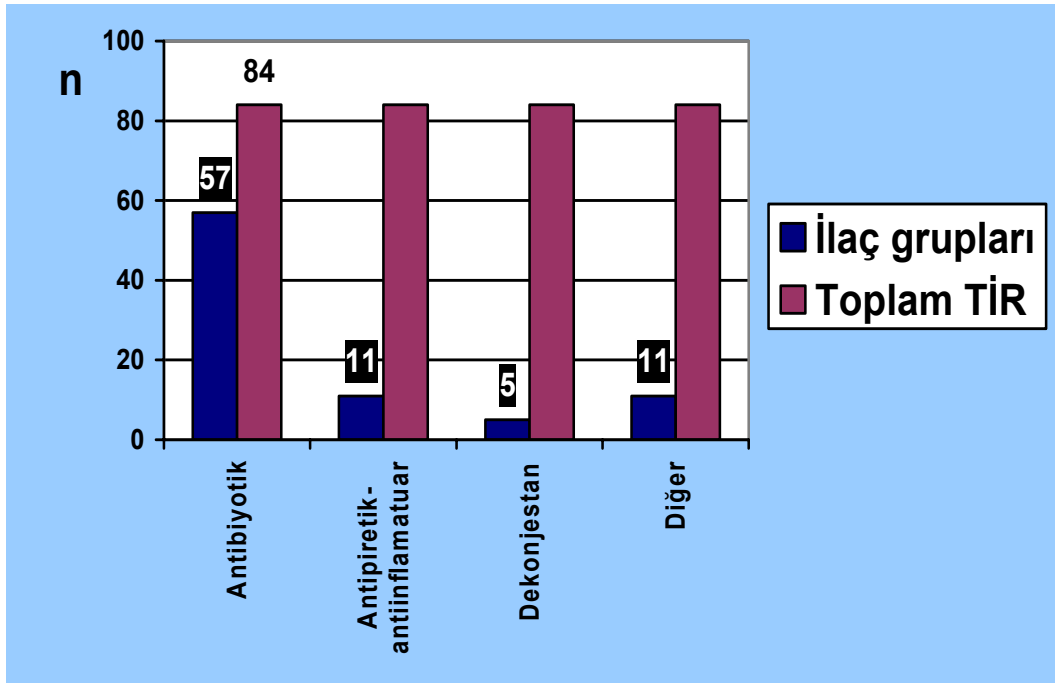


Şekil 12. Saptanan diğer semptomlar

Çalışmamızda, 84 TİR'e neden olan ilaç etken maddelerini araştırdığımızda bunlardan 70 (%83.3) tanesinde etken belirtildi. 14 (%16.7)'ünde ise etken belirlenemedi. Reaksiyonlara en sık neden olan etken madde 13 (%15.5) reaksiyon ile penisilin idi. İlaçları kullanım alanlarına göre sınıfladığımızda da antibiyotikler 57 (%67.9) reaksiyon ile en fazla reaksiyona neden olan gruptu. Etken madde ve ilaç gruplarının neden olduğu reaksiyon sayıları Tablo 22 ve Şekil 13'te verilmiştir.

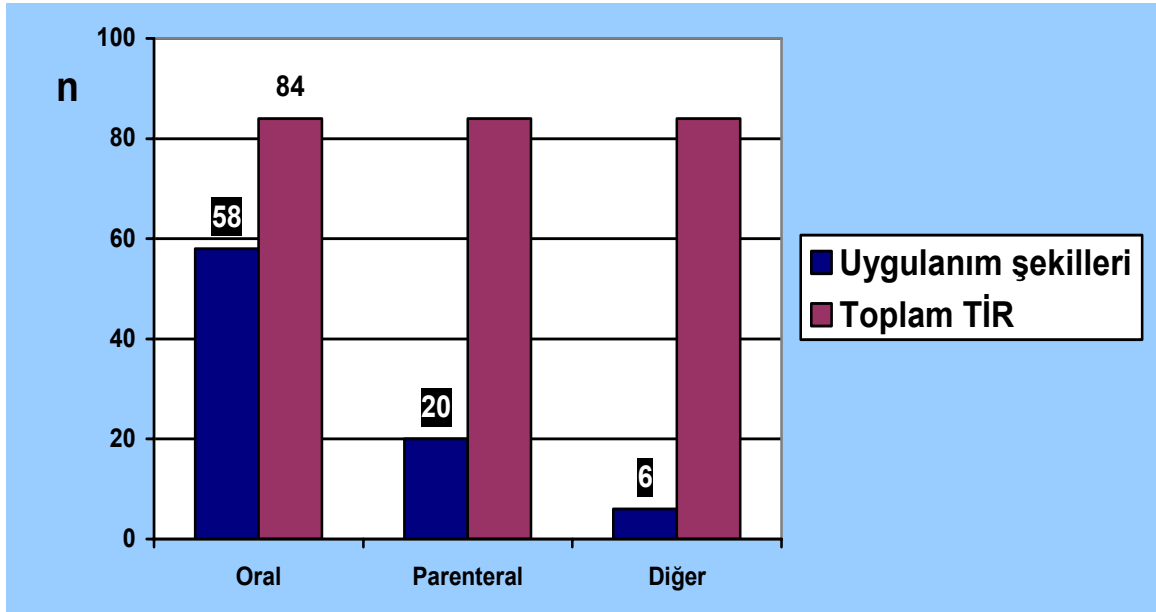
Tablo 22. Etken maddeler ve neden oldukları reaksiyon sayıları

İlaç	n	%	İlaç	n	%
Penisilin	13	15.5	Desloratadin	1	1.2
Amoksisilin/klavunat	9	10.7	Eritromisin	1	1.2
Parasetamol	6	7.1	İmipramin	1	1.2
Seftriakson	5	6.0	IVIG	1	1.2
Ampisilin/sulbaktam	4	4.8	Karbamazepin	1	1.2
Sefuroksim	4	4.8	Metilfenidat	1	1.2
Azitromisin	3	3.6	Oksimetazolin	1	1.2
Atropin	3	3.6	Prednizolon	1	1.2
Trimetoprim/sülfometaksazol	2	2.4	Sefepim	1	1.2
Metamizol	2	2.4	Sefiksime	1	1.2
Psödoefedrin	2	2.4	Sefoksitin	1	1.2
İbuprofen	2	2.4	Sefprozil	1	1.2
Asetilsalisilik asit	1	1.2	Sodyum valproat	1	1.2
Amoksisilin	1	1.2	Bilinmeyen	14	16.7
			TOPLAM	84	100



Şekil 13. İlaç gruplarına göre reaksiyon sayıları

İlaçların uygulanma yoluna baktığımızda, 58 (%69.0) reaksiyonda oral kullanım, 20 (%23.8)'sinde parenteral (intravenöz veya intramuskuler) uygulanım, 4 (%4.8) reaksiyonda göze lokal uygulanma ve 1 (%1.2)'er tanesinde nasal ve rektal uygulama mevcuttu. İlaçların uygulanma yoluna göre reaksiyon sayıları Şekil-14'te görülmektedir.



Şekil 14. Uygulanma yoluna göre ilaç reaksiyon sayıları

İlk ilaç dozunu 0. dakika olarak kabul ederek, Tablo 23'te görüldüğü gibi reaksiyonların ortaya çıkış sürelerini 3 zaman (ani, hızlı, geç) dilimine ayırdık (52,53). Buna göre reaksiyonlardan 18 (%21.4)'i ilk 1 saatte, 36 (%42.9)'sı 1-72 saat arasında görülürken, 30 (%35.7) TİR'de ilk ilaç uygulanması ile reaksiyonun görülmesi arasındaki süre 72 saatten uzundu. İlacın son doz uygulanmasına göre değerlendirdiğimizde ise 21 (%25.0)'i ilk 1 saatte, 62 (%73.8)'si 1-72 saat arasında, 1 (%1.2)'i 72 saatten sonra görüldüğü bildirilmiştir.

Tablo 23. TİR'in ortaya çıkış sürelerine* göre dağılımı

Reaksiyon süresi	n	%
< 1 saat	18	21.4
1-72 saat	36	42.9
> 72 saat	30	35.7
Toplam	84	100

* İlk doz sonrası

İlaç grupları ve uygulanım yolları TİR için daha önce 3 gruba ayırdığımız ciddiyet düzeyine göre karşılaştırılması Tablo 24 ve 25'te verilmiştir. Buna göre, ilaç grupları açısından antibiyotikler ile antibiyotik harici ilaçların ciddiyet dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.155$). Uygulanma yolları açısından parenteral ile oral ve diğer uygulanma şekillerini karşılaştırdığımızda ciddiyet dereceleri arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0.021$). Böylece parenteral uygulanan ilaçlara bağlı reaksiyonların ciddiyet derecelerinin daha yüksek olduğu saptandı.

Tablo-24. İlaç gruplarının reaksiyon ciddiyet derecesine göre karşılaştırılması

Ciddiyet derecesi	İlaç grupları		p*
	Antibiyotikler n (%)	Antibiyotik harici n (%)	
Hafif	6 (10.5)	7 (25.9)	0.155
Orta	44 (77.2)	16 (59.3)	
Ağır	7 (12.3)	4 (14.8)	
Toplam	57 (100)	27 (100)	

* Kikare testi

Tablo 25. İlaçların uygulanım yollarının reaksiyon ciddiyet derecesine göre karşılaştırılması

Ciddiyet derecesi	Uygulanım yolları		p*
	Parenteral n (%)	Oral ve diğer yollar n (%)	
Hafif	4 (20.0)	9 (14.1)	0.021
Orta	10 (50.0)	50 (78.1)	
Ağır	6 (30.0)	5 (7.8)	
Toplam	20 (100)	64 (100)	

* Kikare testi

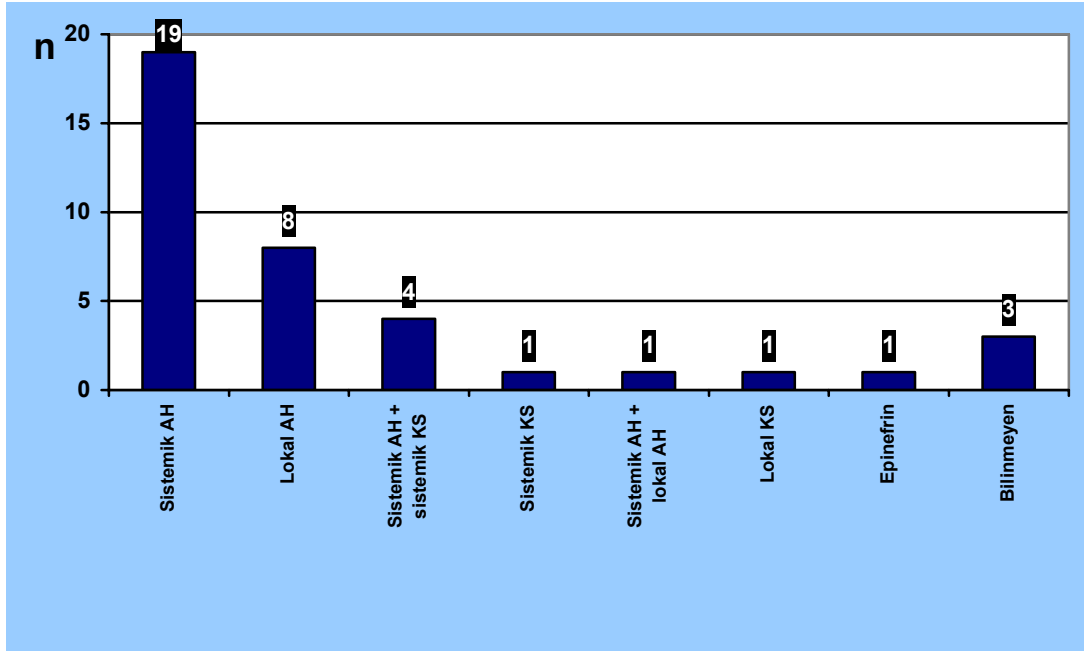
Tablo 23'te 4 gruba ayırdığımız reaksiyonların ilaç kullanımından sonra görülme sürelerini, ciddiyet derecesi ile karşılaştırdığımızda (Tablo 26) ilk 1 saatte gözlenen reaksiyonlar ile 1 saatten sonra gözlenenler arasında ciddiyet derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.006).

Tablo 26. Reaksiyonların ortaya çıkış sürelerinin ciddiyet derecesine göre karşılaştırılması

Ciddiyet derecesi	Ortaya çıkış süresi		p*
	≤ 1 saat n (%)	> 1 saat n (%)	
Hafif	4 (22.2)	9 (13.6)	0.006
Orta	8 (44.5)	52 (78.8)	
Ağır	6 (33.3)	5 (7.6)	
Toplam	18 (100)	66 (100)	

* Kikare testi

Ters ilaç reaksiyonlarının yönetimine baktığımızda, 3 (%3.6) reaksiyonda ilaca devam edilmiş, 43 (%51.2) tanesinde ilaç kesilmiş, 38 (%45.2) tanesinde ilaç kesilip tedavi uygulanmıştır (Şekil 16). Tedavi verilen 38 reaksiyonda, uygulanan ilaçlar Şekil 17'de sunulmuştur. Buna göre tedavide en yaygın kullanılan ilaçlar antihistaminiklerdir. Tek başına sistemik antihistaminikler 19 (%50) reaksiyonda kullanılmıştır, 3 reaksiyonda tedavide uygulanan ilaç belirlenmemiştir.



AH: Antihistaminik KS: Kortikosteroid

Şekil 17. Uygulanan tedaviye göre reaksiyon sayıları

Reaksiyon gözlenen 80 çocuktan 19 (%23.8)'unda allerjik hastalık öyküsü bildirdi. Çocukların ebeveynlerinde allerjik hastalık ve TİR öyküsünü sorguladığımızda, toplam 160 ebeveynden 19 (%11.9)'unda allerjik hastalık ve 17 (%10.7)'sinde TİR öyküsü saptandı. Bu bulgular Tablo 27'de verilmiştir.

Ters ilaç reaksiyonu doğrulanan olguların demografik verileri ve reaksiyonların özellikleri Tablo 28'de verilmektedir.

Tablo 27. İlaç reaksiyonu olan çocuklarda özgeçmiş ve aile öyküsü

	n	(%)
Özgeçmiş		
Allerjik hastalık öyküsü	19	23.8
Toplam	80	100
Aile öyküsü (anne ve baba)		
Allerjik hastalık öyküsü	19	11.9
İlaç reaksiyonu öyküsü	17	10.7
Toplam	160	100

Tablo 28. Ters ilaç reaksiyonu doğrulanmış olguların demografik verileri ve reaksiyonların özellikleri

Olgu No.	Yaş	Cinsiyet	Reaksiyon No.	Olabilirlik	Etken madde	Semptomlar	İlk dozdan sonra OÇS*	Son dozdan sonra OÇS
1	7.5	Erkek	1	Muhtemel	Sefprozil	Anjiödem	> 72s	1-72s
2	6.7	Erkek	2	Muhtemel	Bilinmiyor	Ürtiker	> 72s	1-72s
3	8.6	Kız	3	Muhtemel	Bilinmiyor	Ürtiker, ishal, aşırı terleme	> 72s	1-72s
4	10.1	Kız	4	Kesin	Amoksisilin/ klavulonat	İshal	1-72s	1-72s
5	11.0	Kız	5	Muhtemel	Penisilin	Makülopapüler döküntü	1-72s	1-72s
6	10.3	Kız	6	Muhtemel	Sefuroksim	Ürtiker	1-72s	1-72s
7	11.1	Kız	7	Muhtemel	Sefuroksim	Karın ağrısı, hipotansiyon	> 72s	1-72s
8	7.3	Erkek	8	Muhtemel	Bilinmiyor	Ürtiker, rinore	> 72s	1-72s
9	8.8	Erkek	9	Muhtemel	Seftriakson	Ürtiker	1-72s	1-72s
10	9.8	Erkek	10	Kesin	Penisilin	Çarpıntı, halsizlik, kusma	1-72s	1-72s
11	10.0	Kız	11	Muhtemel	Aziromisin	Maküler döküntü	> 72s	1-72s
12	11.0	Erkek	12	Muhtemel	Oksimetazolin	Hipotansiyon	0-1s	0-1s
13	8.0	Erkek	13	Muhtemel	İmipramin	Ürtiker, ateş, korku-panik reaksiyon	1-72s	1-72s
14	7.8	Kız	14	Muhtemel	Amoksisilin/ klavulonat	Anjiödem, bulantı	1-72s	1-72s
15	8.9	Kız	15	Muhtemel	Penisilin	Ürtiker, anjiödem	1-72s	1-72s
16	6.7	Erkek	16	Kesin	Penisilin	Ürtiker	1-72s	1-72s
17	9.9	Erkek	17	Muhtemel	Amoksisilin/ klavulonat	Ürtiker	1-72s	1-72s
18	11.1	Erkek	18	Muhtemel	Penisilin	Makülopapüler döküntü, bayılma, hipotansiyon	0-1s	0-1s
19	10.9	Kız	19	Muhtemel	Amoksisilin/ klavulonat	Ürtiker	> 72s	1-72s
20	11.5	Kız	20	Muhtemel	Bilinmiyor	Maküler döküntü	1-72s	1-72s
21	12.0	Kız	21	Kesin	İVIG	Makülopapüler döküntü, ateş	0-1s	0-1s
22	9.9	Kız	22	Muhtemel	Bilinmiyor	Makülopapüler döküntü	> 72s	1-72s
23	8.0	Kız	23	Muhtemel	Amoksisilin	Ürtiker, anjiödem	0-1s	0-1s
24	8.1	Kız	24	Muhtemel	Atropin	Makülopapüler döküntü, ateş	1-72s	1-72s
25	6.8	Kız	25	Muhtemel	Azitromisin	Makülopapüler döküntü	1-72s	1-72s
			26	Kesin	Amoksisilin/ klavulonat	Ürtiker	1-72s	1-72s
26	10.3	Erkek	27	Muhtemel	Penisilin	Ürtiker	1-72s	1-72s
27	9.2	Erkek	28	Muhtemel	Trimetoprim/sülfametaksazol	Ürtiker	1-72s	1-72s
28	8.2	Kız	29	Muhtemel	Bilinmiyor	Ürtiker, karın ağrısı	1-72s	1-72s
29	9.0	Kız	30	Muhtemel	Karbamazepin	Ürtiker	> 72s	1-72s

* Ortaya çıkış süresi

Tablo 28 (devamı). Ters ilaç reaksiyonu doğrulanmış olguların demografik verileri ve reaksiyonların özellikleri

Olgu No.	Yaş	Cinsiyet	Reaksiyon No.	Olabilirlik	Etken madde	Semptomlar	İlk dozdan sonra OÇS*	Son dozdan sonra OÇS
30	6.8	Erkek	31	Kesin	Bilinmiyor	Anjioödem	1-72s	1-72s
31	11.1	Erkek	32	Muhtemel	Sodyum valproat	Anjioödem, ishal	> 72s	1-72s
32	9.1	Erkek	33	Muhtemel	Sefiksım	Makülopapüler döküntü	> 72s	1-72s
33	10.5	Kız	34	Muhtemel	Bilinmiyor	Makülopapüler döküntü	> 72s	1-72s
34	7.2	Erkek	35	Muhtemel	Amoksisilin/ klavulonat	Kusma	> 72s	1-72s
			36	Kesin	Amoksisilin/ klavulonat	Ürtiker	1-72s	0-1s
35	10.0	Erkek	37	Muhtemel	Bilinmiyor	Ürtiker, hışıltı, anjioödem, hipotansiyon	0-1s	0-1s
36	6.9	Kız	38	Muhtemel	Azitromisin	Ürtiker, kusma	> 72s	> 72s
37	11.4	Kız	39	Muhtemel	Penisilin	Anjioödem, hışıltı, ishal	0-1s	0-1s
			40	Muhtemel	Sefoksitin	Ürtiker	1-72s	1-72s
38	10.7	Kız	41	Kesin	Parasetamol	İshal	0-1s	0-1s
39	7.8	Kız	42	Muhtemel	Sefuroksim	Makülopapüler döküntü	> 72s	1-72s
40	9.9	Erkek	43	Muhtemel	Bilinmiyor	Ürtiker	> 72s	1-72s
41	7.1	Erkek	44	Muhtemel	Metamizol	Dispne	0-1s	0-1s
42	9.7	Kız	45	Kesin	Parasetamol	Ürtiker	1-72s	1-72s
43	12.7	Kız	46	Muhtemel	Metilfenidat	Ürtiker, ateş, hiperaktivite	> 72s	1-72s
44	9.4	Kız	47	Muhtemel	Desloratadin	Makülopapüler döküntü, ateş	1-72s	1-72s
45	9.6	Kız	48	Muhtemel	Amoksisilin/ klavulonat	Ürtiker	> 72s	1-72s
46	7.2	Erkek	49	Muhtemel	Trimetoprim/sülfametaksazol	Ürtiker	1-72s	1-72s
47	7.2	Kız	50	Muhtemel	Ampisilin/sulbaktam	Makülopapüler döküntü	1-72s	1-72s
48	8.8	Kız	51	Muhtemel	Sefuroksim	Makülopapüler döküntü	> 72s	1-72s
49	8.8	Kız	52	Muhtemel	Bilinmiyor	Ürtiker, anjioödem, bulantı	1-72s	1-72s
50	9.6	Kız	53	Muhtemel	Penisilin	Ürtikeryal vaskülit, halsizlik	0-1s	0-1s
51	8.6	Erkek	54	Muhtemel	Seftriakson	Ürtiker, hipotansiyon	0-1s	0-1s
52	7.8	Kız	55	Muhtemel	Ampisilin/sulbaktam	Makülopapüler döküntü	> 72s	1-72s
53	9.1	Kız	56	Muhtemel	Psödoefedrin	Ürtikeryal vaskülit	> 72s	1-72s
54	10.7	Erkek	57	Muhtemel	Prednizolon	Aşırı terleme	> 72s	1-72s
55	7.4	Kız	58	Muhtemel	Psödoefedrin	Bulantı	0-1s	0-1s
56	8.3	Kız	59	Kesin	Parasetamol	Bayılma	1-72s	1-72s

* Ortaya çıkış süresi

Tablo 28 (devamı). Ters ilaç reaksiyonu doğrulanmış olguların demografik verileri ve reaksiyonların özellikleri

Olgu No.	Yaş	Cinsiyet	Reaksiyon No.	Olabilirlik	Etken madde	Semptomlar	İlk dozdan sonra OÇS*	Son dozdan sonra OÇS
57	9.4	Erkek	60	Kesin	Seftriakson	Makülopapüler döküntü	0-1s	0-1s
58	11.3	Kız	61	Muhtemel	Metamizol	Uykuya eğilim, aşırı terleme	1-72s	1-72s
59	11.2	Kız	62	Muhtemel	Amoksisilin/ klavulonat	Ürtiker	1-72s	1-72s
60	10.7	Kız	63	Muhtemel	Parasetamol	Çarpıntı	0-1s	0-1s
61	11.0	Erkek	64	Muhtemel	Atropin	Ateş	> 72s	1-72s
62	8.2	Erkek	65	Muhtemel	Ampisilin/sulbaktam	Ürtiker	1-72s	1-72s
63	7.2	Erkek	66	Muhtemel	Bilinmiyor	Maküler döküntü	1-72s	1-72s
64	9.5	Kız	67	Muhtemel	Parasetamol	Makülopapüler döküntü	1-72s	1-72s
65	10.9	Kız	68	Muhtemel	Bilinmiyor	Ürtiker	> 72s	1-72s
66	11.2	Erkek	69	Muhtemel	Seftriakson	Dispne, hipotansiyon, bayılma	0-1s	0-1s
67	10.2	Kız	70	Muhtemel	Seftriakson	Ürtiker	1-72s	1-72s
68	11.0	Erkek	71	Muhtemel	Parasetamol	Ürtiker, anjioödem	> 72s	1-72s
69	10.0	Kız	72	Kesin	Penisilin	Ürtiker	0-1s	0-1s
70	10.9	Erkek	73	Kesin	Atropin	Ürtiker	0-1s	0-1s
71	11.4	Kız	74	Muhtemel	Penisilin	Anjioödem	1-72s	0-1s
72	11.5	Kız	75	Muhtemel	Penisilin	Anjioödem	0-1s	0-1s
73	8.8	Kız	76	Muhtemel	Asetilsalisilik asit	Bayılma	> 72s	1-72s
74	9.7	Erkek	77	Muhtemel	Bilinmiyor	Makülopapüler döküntü	> 72s	0-1s
75	10.0	Erkek	78	Muhtemel	Penisilin	Ürtiker	1-72s	1-72s
76	9.0	Erkek	79	Muhtemel	Penisilin	Makülopapüler döküntü	1-72s	1-72s
77	7.2	Erkek	80	Muhtemel	Eritromisin	Ekzamatöz döküntü, ishal	0-1s	0-1s
78	7.7	Kız	81	Muhtemel	İbuprofen	Ürtiker	1-72s	1-72s
79	10.3	Kız	82	Muhtemel	Ampisilin/sulbaktam	Ürtiker	> 72s	1-72s
			83	Muhtemel	İbuprofen	Maküler döküntü	> 72s	1-72s
80	9.0	Kız	84	Muhtemel	Sefepim	Makülopapüler döküntü, karın ağrısı	> 72s	1-72s

* Ortaya çıkış süresi

TARTIŞMA

İngilizce literatürde ‘adverse drug reaction’ olarak kalıplaşmış bir şekilde yer alan ‘ters ilaç reaksiyonları’ terimi için, ilk defa 1972 yılında Dünya Sağlık Örgütü’nün yaptığı tanımlamanın, günümüze dek ufak tefek değişikliklere uğramış olmasına rağmen, özünde pek bir farklılık yoktur. Bunu kısaca, ilacın kullanımına bağlı gözlenen zararlı veya istenilmeyen etki şeklinde özetleyebiliriz.

Literatürde TİR konusunda yayınlanmış olan çalışmaların çoğu, bir ilacın etkisine yönelik ve vaka bazlı iken, 1990’lı yıllardan sonra TİR sıklığını belirlemeye yönelik çalışmaların sayısı artış göstermiştir. Özellikle Lazarou ve ark. (8)’in yaptığı Amerika Birleşik Devletleri’nde hastanede yatan hastalarda TİR insidansını saptayan çalışmaları derleyen bir meta-analizde, ölümcül reaksiyonların insidansının %0.32 saptanması ve bunun hastanede yatan hastalar için 4-6. ölüm nedeni arasında gösterilmesi, konuyla ilgili epidemiyolojik çalışmaları arttırmıştır (2). Bununla birlikte, TİR’in önemli bir bölümünü oluşturan hafif reaksiyonların bile hastanın tedaviye uyumunu ve yaşam kalitesini bozabileceği, hastanede yatan hastalar için yatış süresini ve maliyeti arttırdığı unutulmamalıdır (1,10).

Ters ilaç reaksiyonları sıklığını araştırmaya yönelik yapılan çalışmaların çoğu erişkinleri hedef seçerken, çocukluk yaş grubundaki çalışma sayısı yetersizdir (11). Lisans aşamasındaki ilaçlarda klinik denemelerin çocuklarda uygulanması etik sorunlar doğurduğundan, birçok ilaç eczane rafına girdiğinde çocuklarda kullanım konusunda sınırlı bilgi içermektedir (18,70). Ayrıca çocuklarda bazı faktörlerin erişkinlere göre farklılığı (karaciğer ilaç metabolizma kapasitesi) nedeniyle, oluşan farmakokinetik ve farmakodinamik yanıt değişiklik göstermektedir. Bu sebeplerden TİR sıklığının çocukluk yaş grubunda farklılık göstereceği öngörülebilir (49,71,72).

Çocuklarda TİR sıklığını saptamaya yönelik çalışmaların çoğu insidans çalışmasıdır. Çoğu hastanede yatanlarda olmak üzere, hastaneye başvuru nedeni olarak TİR insidansı ve ayaktan tedavi alan çocuklarda TİR insidansı araştırılmıştır. Bu çalışmaları derleyen Impicciatore ve ark. (11)'in yapmış olduğu meta-analize göre bunların insidanslarının meta-analitik ortalaması sırasıyla 9.53, 2.09, 1.46 olarak saptanmıştır. Çocukluk yaş grubu için, literatürde 2007 ve 2008 yıllarında, yani bizim çalışmamızın yürütüldüğü dönemde yayımlanmış olan 3 adet prevalans çalışması mevcuttur. Bunlardan biri olan Gomes ve ark. (73)'in yaptığı çalışma, Portekiz'de 4 aylık dönemde bir çocuk hastanesinin polikliniğine başvuran hastalarda TİR prevalansını saptamaya yöneliktir. Bu çalışmada kendiliğinden bildirilen TİR prevalansı %10.2 olarak saptanmıştır. Diğer iki çalışmada vakalar toplumdan seçilmiştir.

Toplumda TİR prevalansını saptamaya yönelik olan dört çalışmadan biri erişkinlerde diğer üçü çocuklarda yapılmıştır. Gomes ve ark. (36)'in yaptığı Portekiz'de erişkin popülasyonu hedef alan ve 2004 yılında yayınlanan çalışmada prevalans %7.8, Tan ve Van Bever (74)'in Singapur'da çocukluk yaş grubunda yaptığı 2007'de yayınlanan çalışmada prevalans %5.4 saptanmıştır. Daha önce Edirne ilinde 6 yaş altındaki kreş ve anaokulu çocuklarında astım ve allerjik hastalıkların prevalansını araştıran bir çalışmada değerlendirilen 863 anket formunda 'Çocuğunuzda herhangi bir ilaca karşı ilaç allerjisi var mı?' sorusuna pozitif yanıt veren olguların oranı %3.4 olarak verilmiştir (69). Son olarak, bu sene yayınlanan ve Orhan ve ark. (12)'in ülkemiz Doğu Karadeniz bölümündeki 6 kentte yapmış çalışmada, çocuklarda TİR prevalansı %2.8 olarak bulunmuştur. Dağıtılan anketlerin toplanması şeklinde yapılan bu araştırmaların hepsi 'self-reported' veya 'parent-reported', yani 'kendiliğinden' veya 'aileler tarafından' bildirilen TİR prevalansını saptamaya yöneliktir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmanın ilk aşamasına göre, aileler tarafından bildirilen TİR prevalansını %8.3 olarak saptandı.

Belirtilen dört çalışmada, kendiliğinden bildirilen TİR prevalansının bizim bulduğumuzdan düşük olması, muhtemelen ilk aşamadaki anket formunun ayrıntısından kaynaklanmaktadır. Bizim ikinci aşamada ailelerle yüz yüze görüşerek sorduğumuz sorulardan bir kısmı, diğer üç çalışmanın anket formunda yer almakta idi. Yani diğer çalışmalardaki bildirilen TİR, öyküye göre doğrulansa kayıp miktarının çok daha az olacağı tahmin edilebilir. Ayrıca çalışmamızın ikinci aşamasında görüştüğümüz ailelerin bir kısmı klinik olayın ilaçla ilgisi olmadığını ifade etti. Diğer taraftan; Portekiz'de polikliniğe başvuran çocuklarda kendiliğinden bildirilen TİR prevalansı çalışmamıza göre yüksek saptanmıştır (73). Bunun nedeni bu hastaların fazla sayıda ilaç kullanmaları olabilir. Literatürde,

muhtemelen subjektifliğinden dolayı rastlamadığımız, ‘kişi başına düşen senelik ilaç dozu sayısı’ bu çalışmaların karşılaştırılmasında bize fikir verebilir.

Bir hastada ortaya çıkan klinik olayın, TİR’e bağlı olma olasılığı araştırmacıların ilgisini çeken konulardan biridir. Nedenselliğin (olabilirlik) değerlendirilmesinde çeşitli önerilerde bulunulmuştur (14,75,76). Bunlardan, 1981 yılında yayınlanıp literatürde kabul görerek ‘Naranjo olabilirlik skalası’ adını alan değerlendirmeye günümüzde bile atıf yapılmaktadır (76). Bu skala bir skorlama sistemine dayanır ve nedensellik; ‘kesin’, ‘muhtemel’, ‘olası’ ve ‘olası değil’ şeklinde 4 grupta değerlendirilir. Literatürde kabul görenlerden bir diğeri, 2000 yılında Edwards ve Aronson tarafından yayınlanan değerlendirme yöntemidir (14). Bu yöntemde yukarıdaki 4 gruba, ‘koşula bağlı’ ve ‘değerlendirilemeyen’ grupları ilave edilmiştir.

Bir çalışmadaki nedensellik gruplarının birbirine oranı, çalışmanın metoduna ve seçilen nedensellik değerlendirme yöntemine bağlıdır. Temple ve ark. (1)’in A.B.D.’nin Ohio eyaletinde yapmış oldukları çalışmada, 1994-1999 yılları arasında üçüncü düzey bir çocuk hastanesinde yatıp tedavi gören çocuklardan TİR gözlenenler retrospektif olarak incelenmiştir. Naranjo skalasına göre nedensellik değerlendirmesinde reaksiyonların %44.1’i kesin, %49.9’u muhtemel, %6’sı olası olarak saptanmıştır. Biz çalışmamızda nedenselliği Edwards ve Aronson (14)’un önerdiği şekilde inceledik. Buna göre ‘kesin’ ve ‘muhtemel’ olarak değerlendirilen reaksiyonları, nedenselliğe dayalı vaka seçimi yapan tek çalışmadan yararlanılarak ‘öyküye göre doğrulanan TİR’ olarak kabul ettik (8). Diğer üç prevalans çalışmasında yapılmayan nedensellik değerlendirmesi ile, öyküye göre doğrulanan TİR prevalansını %1.6 olarak saptadık. Saptadığımız bu değerinin diğer üç prevalans çalışmasına (12,69,74) göre düşük olması bu değerlendirme neticesinde olmakla birlikte, bulgularımızın daha güvenilir olduğunu düşünebiliriz. Çalışmamızda reaksiyonların %84.5’ini ‘muhtemel’ ve %15.5’ini ‘kesin’ TİR olarak değerlendirdik.

Ters ilaç reaksiyonları için yüksek yaşın bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Ancak çocuklarda bunu destekleyen yeterli sayıda veri yoktur. Pouyanne ve ark. (40)’ın yapmış olduğu, 2000 yılında yayınlanan, erişkinlerde TİR nedeni ile hastane başvurularını değerlendiren bir çalışmaya göre, insidans artışı ile yaş yüksekliği (gruplara göre) arasındaki fark anlamlıdır. Erişkin popülasyonda TİR prevalansını araştıran çalışmada ise yaş grupları karşılaştırılmamıştır (36). Kidon ve See (77)’nin Singapur’da yaptığı bir çalışmada, hastanede yatan çocuklarda TİR görülenlerin görülmeyenlere oranla yaş ortalaması belirgin derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Doğu Karadeniz’de yapılan çalışmada ise yaş grupları arasında bir fark saptanmamıştır (12).

Çalışmamıza katılanların yaş ortalaması 9.07 idi. TİR doğrulanarlarda yaş ortalaması diğlerlerine göre daha yüksek olmasına rağmen anlamlı bir fark saptanmadı. TİR görülen ve görülmeyenlerde yaş ortalamasını cinsiyete göre ayırdık. Buna göre erkek çocuklarda da bulgularımız benzer iken, kız çocukları için bu durum farklıydı. Kızlarda TİR olanlarda olmayanlara göre yaş ortalaması anlamlı derecede yüksekti ($p=0.023$) ve kız çocuklarında yüksek yaşın TİR gelişiminde bir risk faktörü olduğunu belirledik.

Yaş gruplarını 9 yaş ve altı, 9 yaş üstü şeklinde iki gruba ayırdığımızda birinci grupta doğrulan TİR prevalansı %1.3, ikinci grupta %1.9 idi. İkinci grupta prevalans daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni olarak, katılımcıların büyük bir kısmının, 7-11, yani dar bir yaş aralığında bulunması olabilir, öyle ki yaş ortalamasının standart sapması sadece 1.48 yıl idi. Bu konuda daha kapsamlı çalışmaların yapılması ile konu hakkında daha fazla bilgi edinebiliriz.

Dişi cinsiyet genel olarak immün ve immün olmayan TİR için bir risk faktörü olarak sayılmaktadır (37). Ancak çocuklarda bu tezi destekleyen veri sayısı yoktur. Pouyenne ve ark. (40)'ın erişkinlerde, hastaneye başvuru nedeni olarak TİR prevalansı araştırdığı çalışmada, kadınlarda riskin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fattinger ve ark. (38)'ın yaptığı çalışmada 1996-1998 yılları arasında İsviçre'de iki hastanenin dahiliye servisinde yatmış olan hastalarda TİR insidansının kadınlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kidon ve See (77)'nin Singapur'da yaptığı bir çalışmada, hastanede yatan çocuklarda TİR insidansı erkeklerde anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Kimland ve ark. (49)'ın yapmış olduğu, 14 yıl boyunca İsveç İlaç Bilgi Sistemi'ne bildirilmiş olan 16 yaş altı vakaları inceleyen başka bir çalışmada, erkeklerde 0-4 yaş arasında TİR insidansında anlamlı derecede yükseklik olduğu, ancak bu farkın ilerleyen yaşlarda gerilediği saptanmıştır.

Prevalans çalışmalarına baktığımızda; Portekiz'de erişkinlerde yapılan çalışmada kadınlardaki sıklık anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (36). Singapur'da ve ülkemizin Doğu Karadeniz bölümünde yapılan çalışmalarda ise kız ve erkek çocuklar arasında TİR prevalansı bakımından istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır (12,74). Aynı şekilde bizim yapmış olduğumuz çalışmada da kız ve erkek çocuklarda TİR prevalansında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Kişilere göre gözlenen TİR sayısı, sadece Orhan ve ark. (12) yapmış olduğu çalışmada değerlendirilmiş ve 2 (%2.4) çocukta birden fazla TİR bildirilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise 4 (%5.0) çocukta birden fazla olmak üzere 80 çocukta toplam 84 adet TİR görüldü. Yapılacak geniş çaplı araştırmalarda bu konunun da araştırılması, TİR'de risk faktörü olarak genetiğin rolü hakkında bize fikir sağlayabilir (78).

Literatürü incelediğimizde, TİR'in ciddiyet derecelerinin ayırımında da çeşitli değerlendirmelerde bulunulmuştur. En fazla kullanılanlar, 'hafif', 'orta' ve 'ağır' şeklindeki terimlerdir. Aronson ve Ferner (17) tarafından ilaç terminolojisini düzenleyen bir yayına göre, 'hafif', normal fonksiyonu bozmayan semptomlarda, 'orta', fonksiyonların etkilendiği ancak tehlike oluşturmayan durumlarda, 'ağır' ise hayatı tehdit eden reaksiyonlar için kullanılabilir. Biz çalışmamızda Morales-Olivas ve ark. (18) ile Kimland ve ark. (49)'ın ciddiyet değerlendirme sınıflamasından yararlandık. Bu sınıflamada, reaksiyonlar 'ölümcül', 'ağır', 'orta' ve 'hafif' olarak ayrılmaktadır.

Bir çalışmadaki ciddiyet derecesi sınıflarının birbirine oranında, aynı nedensellikte olduğu gibi, çalışmanın metodu ve seçilen ciddiyet değerlendirme yöntemi asıl belirleyici etkenlerdir. Morales-Olivas ve ark. (18)'in yapmış olduğu bir çalışmada, doktorlar tarafından bildirilen reaksiyonları arşivleyen İspanyol Farmakovijilans Sistemi'nin verileri incelenmiştir. Buna göre, 14 yaş altı çocuklarda gözlenen TİR'in %72.9'u 'hafif', %22.4'ü 'orta', %4.4'ü 'ağır' sınıfına girerken, % 0.3'ü ölümlle sonuçlandığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, reaksiyonların %13.1'i hastaneye başvuru ve yatışa neden olan 'ağır', %71.4'ü hastaneye başvuruya neden olan ancak yatış gerektirmeyen 'orta', %15.5'i ise bunların dışında kalan 'hafif' sınıfında yer aldı. Çalışmamızda orta ve ağır derecedeki reaksiyonların İspanya'da yapılabileceği oranla daha yüksek çıkmasının nedeni, sadece kesin ve muhtemel TİR vakalarını değerlendirmemiz olabilir. Öyle ki diğer çalışmada olası ve olası olmayan reaksiyonlar da değerlendirmeye alınmıştır (18). Yapılmış olan prevalans çalışmalarında nedensellikte olduğu gibi, ciddiyet değerlendirmesine rastlamadık.

Demoly ve ark. (54)'in oluşturduğu çalışmamızda da kullandığımız soru formunda TİR oluşmasında rol oynayabilecek faktörler arasında viral enfeksiyon, ateş, egzersiz ve stres seçenekleri yer almaktadır. Ancak bunlardan HIV ve herpesvirüs dışında herhangi bir etken kesin olarak doğrulanamamıştır (77,79-81). Özellikle viral enfeksiyonda ve ateşli dönemlerde ilaç kullanımının artması düşünülebilir. Bu yüzden bu faktörlerin bağımsız olup olmadığı sorgulanabilir. Bizim çalışmamızda, 4 reaksiyonda (%4.8) eşlik eden viral enfeksiyon ve 9 reaksiyonda (%10.7) ateş öyküsü mevcuttu. Diğer çalışmalarda benzer bir bilgiye ulaşamadık. Bu konuda bilgilerimizi arttırabilmemiz için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda reaksiyonlara göre semptom sayılarını incelediğimizde 84 TİR'de 115 adet (1.37/1) semptom saptadık. Reaksiyon başına düşen semptom oranı Morales-Olivas ve ark. (18)'in yapmış olduğu çalışmada 1.72 ve Kimland ve ark. (49)'ın yapmış olduğu çalışmada 1.40 olarak saptanmıştır.

Semptomların organ veya sistem tutulumlarını araştırdığımızda, literatürde en sık deri

tutulunun bildirildiğini gördük (82-84). Gomes ve ark. (36) tarafından Portekiz’de erişkinlerde TİR prevalansını saptayan çalışmada, %63.5 deri tutulumu, %35.9 kardiyovasküler sistem tutulumu ve %14.4 solunum sistemi tutulumu gözlenmiştir. Singapur’da çocuklarda yapılan prevalans çalışmasında %58.6 deri tutulumu saptanmıştır (74). Doğu Karadeniz’de yapılan çalışmada reaksiyonların %93.8’inde deri, %21’inde gastrointestinal, %9.9’unda solunum sistemi semptomları bildirilmiştir (12). Bizim çalışmamızda ise reaksiyonların %82.1’inde deri, %17.9’unda gastrointestinal ve %9.5’inde kardiyovasküler sistem semptomları gözlenmiştir.

Bizim saptadığımız doğrulanmış TİR prevalansı ve ülkemizde yapılan diğer çalışmada saptanan prevalansın nispeten düşük olması ile birlikte gözlenen deri semptomlarının diğer çalışmalara göre yüksek olması; akla, deriyi tutmayan bazı ilaç reaksiyonlarının bildirilmeme, yani aileler tarafından TİR olarak görülmemesi, olasılığını getirmektedir. Bu olasılığın araştırılması ve toplumun konu hakkında bilgilendirilmesi yararlı olabilir.

Reaksiyonlara sebep olan ilaç gruplarını incelediğimizde, uygulama metodu değişiklik gösterse de birçok çalışmada antibiyotiklerin TİR nedeni olarak ilk sırada yer aldığını görüyoruz (1,2,36,73,77,85). Schirm ve ark. (86)’ın yapmış olduğu çalışmada doktor ve eczacıların bildirdiği TİR’i değerlendiren Hollanda Farmakovijilans Merkezi’nin verileri incelenmiştir. Buna göre sorumlu etken olarak ilk sırayı salbutamol, budesonid gibi solunum sistemi ilaçlarının (%25.6), ikinci sırayı antibiyotiklerin (%24.5), üçüncü sırayı sinir sistemi ilaçlarının (%17.5) aldığı saptanmıştır. Prevalans çalışmalarından Singapur’da yapılanda (74), ilaçların %56.7’sinin antibiyotik, %24’ünün non-steroid antiinflamatuvar (NSAİ) grubunda yer aldığı görülmüştür. Ülkemizde yapılan çalışmada ise, %70.4 antibiyotikler, %9.9 aspirin ve NSAİ ilaçlar sorumlu olarak saptanırken, reaksiyonların %13.5’inde sorumlu ilaç ve ilaç grubu tanımlanamamıştır (12).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da benzer şekilde TİR nedeni olarak antibiyotikler (%67.9) ilaç grupları arasında ilk sırada yer aldı. İkinci sırada antipiretik ve NSAİ ilaçlar (%13.1), üçüncü sırada dekonjestan ilaçlar (%5.9) sorumlu olarak belirtilmişti. Diğer ilaç grupları payı toplam içinde %13.1 idi. Etken maddelerden 14’ünün (%16.7) ismini doğrulayamamıza rağmen, bunların hepsinde ilaç grubu aileler tarafından biliniyordu.

Literatürde TİR’e neden olan etken maddeleri incelediğimizde genellikle penisilin veya diğer β -laktam antibiyotiklerin ilk sırada yer aldıklarını görmekteyiz (35,84,85). Schirm ve ark. (86)’ın Hollanda’da yaptığı çalışmada en fazla görülen etken maddeler sırasıyla amoksisilin (%5), salbutamol (%3.2) ve metilfenidat (%2.7) olarak saptanmıştır. Portekiz’de erişkinlerdeki prevalans araştırmasında ilk iki sırada penisilin (%40.2) ve

amokasilin/klavulonat (%7.5) yer almıştır (36). Çocuklarda yapılan prevalans araştırmalarından Singapur'da yapılanda reaksiyonlarda en fazla gözlenen etken maddeler sırasıyla penisilin (%27.7) ve trimetoprim/sülfametaksazol (%7.6) olarak bildirilmiştir (74). Ülkemizde yapılan çalışmada ise, penisilin ve diğer β -laktam antibiyotikler aynı grupta değerlendirilmiş ve %59.3'lük görülme oranı ile ilk sırada yer almışlardır. Bu çalışmada ikinci en sık görülen etken madde trimetoprim/sülfametaksazol (%11.1) olmuştur (12).

Bizim çalışmamızda benzer şekilde TİR nedeni olarak penisilin (%15.5) ve amokasilin/klavulonat (%10.7) ilk iki sıradadır. Ancak çalışmamızda üçüncü sırayı, diğer literatürlerde üst sıralarda görmediğimiz parasetamol (%7.1) almıştır. Eğer etken maddesini belirleyemediğimiz 14 reaksiyonu çıkartırsak, penisilin etken maddesi bilinenlerin %18.5'ini oluşturmaktadır. Yine bu şekilde bakarsak β -laktam antibiyotikler %57.1 ile, Doğu Karadeniz'de yapılan diğer çalışmada olduğu gibi (12), reaksiyonların nedeni olarak başı çekmektedir. Bunun sebebi, bu ilaçlarının yaygın kullanımı ve farmakolojik özellikleri olabilir. Bunun aydınlatılması için uygulanan doz başına düşen reaksiyon hesaplanması gerekli olmakla birlikte, ülkemizde β -laktam antibiyotiklerin gereksiz kullanımı konusunda dikkatli olmamız gerektiği aşıkardır.

Literatürde, reaksiyonlara neden olan ilaçların uygulanma yolu hakkında çok fazla veri yoktur. Erişkinlerde yapılan prevalans çalışmasında ilaçların %56'sının oral, %40'ının parenteral yolla kullanıldığı saptanmıştır (36). Ülkemizde yapılan prevalans çalışmasında ise %88.9 oral, %11.1 parenteral kullanım belirtilmiştir (12). Biz çalışmamızda, %69.0 oral ve %23.8 parenteral uygulanım saptadık. Ayrıca uygulanma yolu ile ciddiyet derecesini karşılaştırdığımızda; parenteral uygulanan ilaçların daha ciddi reaksiyonlara sebep olduğunu belirledik ($p=0.021$). Bu konunun daha fazla araştırılması sonucu, kişiye göre ilaç uygulanma yolu, kar/zarar oranı ile belirlenebilir.

İlaç uygulanması ile reaksiyonların ortaya çıkış süresi arasındaki değerlendirmeye, sadece yukarıdaki paragrafta geçen iki çalışmada rastladık. Bu çalışmalarda ilacın son uygulanma dozu ile reaksiyonun gözlenmesi arasındaki süre araştırılmıştır. Portekiz'de erişkin grupta yapılanda, reaksiyonların %43.1'i ilk 1 saat içinde, %35.4'ü 1-24 saat arasında, %21.5'i ise 24 saatten sonra gözlenmiştir (36). Ülkemizde çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmada reaksiyonların %43.2'si ilk 2 saat içinde, %55.6'sı 2-24 saat arasında, %1.2'si ise 24 saatten sonra gözlenmiştir (12). Fransa'da yapılan bir çalışmada β -laktam antibiyotiklere allerjisi bildirilen çocuklarda, reaksiyonların %11'i ani, %39.4'ü hızlı ve %49.6'sı geç olarak bildirilmiştir (87).

Biz araştırmamızda ilacın ilk ve son uygulanma dozu ile reaksiyonun gözlenmesi

arasındaki süreyi inceledik. Nagao-Dias ve ark. (52) ile Rosario ve Grumach (53)'in yapmış olduğu çalışmalardan yararlanarak ortaya çıkış süresini 3 grupta topladık. İlk uygulanma dozundan sonra reaksiyonların %21.4'ü ilk 1 saat içinde, %42.9'u 1-72 saat arasında ve %35.7'si de 72 saatten sonra ortaya çıktığını saptadık. İlacın son uygulanım dozuna göre ise %25.0'i ilk 1 saatte, %73.8'i 1-72 saat arasında, %1.2'si 72 saatten sonra görüldüğü bildirilmiştir.

Ortaya çıkış sürelerine göre ciddiyet derecelerini değerlendirdiğimizde, ilk 1 saat içinde gözlenen reaksiyonların, 1 saatten sonra gözlenenlere oranla belirgin derecede ciddi olduğunu belirledik ($p=0.006$). 1 saatten sonra gözlenen reaksiyonlar için de, ortaya çıkış süresi kısaldıkça reaksiyonun ciddiyeti artıyordu, ancak bu ilişkide istatistiksel anlamlılık yoktu ($p=0.111$). Bu bulgular bize, ilacın ilk doz uygulaması ile reaksiyonun gözlenmesi arasındaki süre ne kadar kısa ise (özellikle ilk 1 saatte gözleniyorsa), TİR gelişen hastanın izleminin daha sık ve dikkatli yapılması gerektiğini düşündürdü.

Literatürde sadece bir çalışmada ciddiyet derecesinin değişik parametrelerle karşılaştırıldığını gördük. Le ve ark. (2)'in yaptıkları çalışmada 10 senelik dönemde, bir çocuk hastanesinde yatan ve TİR görülen çocukları incelemişlerdir. Ciddiyet derecesini Tablo 8'deki gibi 6 gruba ayırmış ve ilk 3 grubu düşük, diğerlerini yüksek ciddiyet grubu olarak sınıflamışlardır. Buna göre, infeksiyon servisinde yatan çocuklarda TİR'in anlamlı derecede ciddi olduğunu, ayrıca antibiyotiklere bağlı reaksiyonlarda ciddiyet derecesinin anlamlı derecede düşük, antikonvülzan ve antineoplastiklere bağlılarda ise anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda ciddiyetin, uygulanma yolu ve reaksiyonun ortaya çıkış süresi ile ilişkili bulgularından yukarıda bahsetmiştik. Diğer taraftan ilaç grupları açısından baktığımızda, antibiyotikler ve antibiyotik-dışı ilaçlar arasında ciddiyet bakımından anlamlı bir fark saptamadık. Bu konunun değerlendirilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Az sayıda çalışmada, TİR'de tedavi gereksinimi ve tedavide kullanılan ilaçlar hakkında veri vardır. Temple ve ark. (1)'in yapmış oldukları çalışmada, bir çocuk hastanesinde yatan çocuklarda gözlenen reaksiyonların %72.9'u tedavi gerektirmiştir. Bu tedavide en sık kullanılan (%37.8) ilaçlar AH ilaçlardır. Portekiz'de erişkinlerdeki prevalans çalışmasında TİR bildiren hastaların %62.6'sının tedavi aldığı saptanmış ancak tedavide kullanılan ilaçlar araştırılmamıştır (36). Doğu Karadeniz'de yapılan çalışmaya göre tedavi uygulanan TİR oranı %58'dir (12). Bu reaksiyonların hepsinde AH kullanıldığı, sadece 1 reaksiyonda (%2.1) epinefrin uygulandığı saptanmıştır. Bizim bulgularımıza göre ise tedavi gerektiren reaksiyon oranı %45.2 idi. Bunlardan ilaç grubu belirlenenlerin % 91.4'ünde

sistemik veya lokal AH kullanımı mevcut iken, sadece 1 (%1.2) reaksiyon epinefrin uygulanması gerektirmişti. Kısıtlı sayıda çalışma olmasına rağmen, semptomların görülme oranının da etkisiyle, AH ilaçlar tedavide en sık kullanılan ilaç grubunu oluşturmaktadırlar (42).

Ters ilaç reaksiyonu gelişen çocuklarda doktor tanılı astımı araştıran, Kidon ve See (77)'nin Singapur'da yaptığı çalışmada, hastanede yatan çocuklar içinde TİR gelişenlerde diğerlerine oranla doktor tanılı astım anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.04$). Bunun dışında ilaç reaksiyonları ile allerjik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda TİR doğrulanmış çocukların %23.8'inde allerjik hastalık öyküsü mevcuttu. TİR ile allerjik hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Reaksiyon doğrulanmış çocukların aile öyküsü sorguladığımızda, anne ve babalarda bildirilen TİR prevalansını %10.7 olarak saptadık. Bu sonuç Portekiz'de erişkinlerde bulunan TİR prevalansından (%7.8) yüksek olarak görülmektedir. Çalışmamızda ayrıca anne ve babaların %11.9'unda allerjik hastalık varlığı bildirildi. Çocuklarda ilaç reaksiyonları konusunda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ailedeki TİR ile allerjik hastalık ilişkisini araştıran bir bilgiye rastlanmamıştır. Çocuklarda gözlenen TİR ile ailedeki TİR ve allerjik hastalık ilişkisini saptamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çocuklarda TİR sık olarak gözlenmez ve reaksiyonların çoğunda hafif veya orta dereceli etkiler görülür. Bununla birlikte reaksiyonların ölümle sonuçlanan etkilere yol açabileceği de bilinmektedir. Bu sebeple aileler ve hekimlerde hafif reaksiyonlar bile ciddi endişe kaynağı oluştururlar.

Ters ilaç reaksiyonları tanısında öykünün önemi çok fazladır. Özellikle reaksiyonlarda en sık etkenin antibiyotikler olduğu düşünülürse ayrıntılı değerlendirme yapılmaması hekimleri farklı antibiyotik kullanımına yöneltmektedir. Bunun da maliyet artımı, direnç gelişimi veya etkisiz antibiyotik kullanımı gibi istenmeyen sonuçları ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle TİR şüphesi olan her klinik olayda ayrıntılı öykü alınmalı gerektiğinde ileri tetkikler planlanmalıdır.

Edirne il merkezindeki ilköğretim okullarında çocuklarda TİR'in prevalansı ve özelliklerini araştırdığımız çalışma dışında ülkemizde aynı konuda yapılmış tek bir çalışma bulunmaktadır. İleride bu konuda çok merkezli çalışmaların yapılması ve ilaç izlem merkezlerine her şüpheli TİR'in bildirilmesi ile hekimlerin, ilgili sağlık personelinin ve ailelerin konu hakkında bilgi ve duyarlılıkları artırılabilir.

SONUÇLAR

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Allerji Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada Edirne il merkezindeki ilköğretim okulları 1-5. sınıflar arası çocuklarda TİR prevalansı ve TİR'in özellikleri araştırıldı. Aşağıdaki sonuçlara varıldı:

1. Edirne il merkezindeki ilköğretim okullarında yaş ortalaması 9.07 ± 1.48 olan ve 2571'i kız, 2566'sı erkek toplam 5137 çocukta yaptığımız çalışmada, aileler tarafından bildirilen TİR prevalansı %8.3 iken öyküye göre doğrulanan TİR prevalansı %1.6 olarak belirlendi.

2. TİR prevalansı kızlarda %1.9, erkeklerde %1.3, 9 yaş ve altında %1.3, 9 yaş üstünde %1.9 olarak bulundu. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

3. TİR doğrulananların yaş ortalaması diğerlerine göre daha yüksek olmasına rağmen anlamlı bir fark saptanmadı. Erkek çocuklarda da bulgularımız benzer iken, kızlarda TİR olanlarda olmayanlara göre yaş ortalaması anlamlı derecede yüksekti ve kız çocuklarında yüksek yaşın TİR gelişiminde bir risk faktörü olduğu saptandı.

4. Nedensellik açısından bakıldığında, reaksiyonların %15.5'i kesin, %84.5'i muhtemel TİR olarak değerlendirildi.

5. Reaksiyonlar ciddiyet derecelerine göre sınıflandığında, bunların %13.1'i 'ağır', %71.4'ü 'orta', %15.5'i ise 'hafif' sınıfta yer aldı. Birden fazla reaksiyon gözlenen olgularda reaksiyonlardan şiddetlisi seçildiğinde, olguların %13.8'inde ağır, %71.2'sinde orta, %15'inde ise hafif derecede reaksiyon saptandı.

6. Reaksiyonların en sık deriyi tuttuğu saptandı. Reaksiyonların %82.1'inde deri, %17.9'sında gastrointestinal sistem, %9.5'inde kardiyovasküler sistem semptomları görüldüğü belirlendi.

7. Reaksiyonlara neden olan ilaç grupları arasında ilk sırayı antibiyotikler (%67.9) aldı. En sık görülen etken madde, belirlenebilenlerin %18.5'ini oluşturan penisilin olarak görüldü.
8. Reaksiyonlara neden olan ilaçların %69.0'unun oral, %23.8'inin parenteral uygulandığı belirlendi.
9. İlaçla ilk temas ile reaksiyonun gözlenmesi arasındaki süre değerlendirildiğinde reaksiyonlar en sık (%42.9) 1-72 saat arasında görülmekte idi. Reaksiyonların %73.8'i ilacın son dozunun ardından 1-72 saat içinde görüldüğü bildirildi.
10. Parenteral uygulanma yolunun diğer uygulanma yollarına göre ve ilk 1 saat içinde gözlenenlerin, 1 saatten sonra gözlenenlere göre daha ciddi reaksiyonlara neden olduğu saptandı.
11. Tüm reaksiyonların %45.2'sinde tedavi gereksinimi belirlendi. Tedavide kullanılan ilaç grubu belirlenenlerin, % 91.4'ü sistemik veya lokal AH idi.
12. Reaksiyon saptanan çocukların %23.8'inde allerjik hastalık öyküsü bildirildi.
13. Çocukların ebeveynlerinde %11.9 oranında allerjik hastalık öyküsü bildirilirken bu grupta bildirilen TİR prevalansı %10.7 idi.

ÖZET

Edirne il merkezindeki ilköğretim okulu çocuklarında ters ilaç reaksiyonları prevalansını ve özelliklerini çalışmamızda saptamayı amaçladık. Çalışma Nisan-Aralık 2007 tarihleri arasında iki aşamada yürütülmüştür. Birinci aşamada, 1- 5. sınıflar arasındaki 8939 öğrenci ziyaret edildi ve bunlara velilerinin dolduracağı soru formu dağıtıldı. Toplanan formlarda, çocuklarında herhangi bir ters ilaç reaksiyonu geliştiğini bildiren veliler, ikinci aşamada ayrıntılı soru formları doldurmak üzere görüşmeye çağrıldı.

Edirne il merkezindeki ilköğretim okulu çocuklarında aileler tarafından bildirilen ters ilaç reaksiyonları prevalansı ve doğrulanan ters ilaç reaksiyonları prevalansı sırasıyla %8.3 ve %1.6 olarak belirlendi. ters ilaç reaksiyonları prevalansı çocukların cinsiyetine göre değişiklik göstermiyordu. 9 yaş ve altı ile 9 yaş üstündeki olguları karşılaştırdığımızda ters ilaç reaksiyonları prevalansı belirgin olarak farklı değildi. Ancak kızlarda yüksek yaştan ters ilaç reaksiyonları gelişiminde bir risk faktörü olduğu saptandı.

Deri semptomları en sık bildirilen reaksiyondur (%82.1). Ayrıca reaksiyonlara en sık antibiyotiklerin neden olduğu belirlendi (%67.9). En fazla gözlenen etken madde penisilin (%18.5) olarak tanımlandı. Parenteral uygulanan ilaçlara bağlı reaksiyonların ve ilk 1 saat içinde gözlenen reaksiyonların ciddiyetleri daha fazla idi.

Çocuklarda ters ilaç reaksiyonları sık olarak gözlenmez. Bununla birlikte, bu reaksiyonlar ölümcül sonuçlara yol açabilir. Diğer taraftan yaşam kalitesini bozabilir ve tedavi sürecini etkileyebilirler. Bu konuda çok merkezli çalışmaların yapılması ve ilaç izlem merkezlerine her şüpheli ters ilaç reaksiyonunun bildirilmesi ile hekimlerin, sağlık personelinin ve ailelerin ters ilaç reaksiyonları hakkında bilgi ve duyarlılıkları arttırılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: çocuk, ters ilaç reaksiyonu, prevalans

THE PREVALENCE OF ADVERSE DRUG REACTIONS AMONG 1st TO 5th GRADE PRIMARY SCHOOLCHILDREN IN EDIRNE CITY CENTER

SUMMARY

In our study, we aimed to determine the prevalence of adverse drug reactions among primary schoolchildren in Edirne city center. The study was conducted between April and December 2007, and in two steps. At the first step, 9332 students from 1st to 5th grade were visited and questionnaires were distributed to be filled by parents. As the second step, from the recruited documents, parents who reported that their child experienced any adverse drug reaction were invited for interview and to fill a detailed questionnaire.

Parent-reported adverse drug reactions prevalence and confirmed adverse drug reactions prevalence were found to be 8.3% and 1.6% respectively. The prevalence of adverse drug reactions was not different according to the sex of the children. When we compared those cases who are 9 years of age or younger with are older than 9 years of age, the prevalence of adverse drug reactions was not significantly different. However, it was found that older age in females was a risk factor for the development of adverse drug reactions.

Skin symptoms were most frequently reported adverse reactions (82.1%). It was also noted that reactions were caused mostly by antibiotics (67.9%). The most common drug was identified as peniciline (18.5%). Reactions caused by parentally administered drugs and reactions those occurred during the first hour of treatment were more severe.

Adverse drug reactions are not common among children. However these reactions

may have fatal outcomes. On the other hand, they can blemish life quality and affect treatment processes. We suggest that multicenter studies performed on this subject and recording of any adverse drug reaction would be helpful to increase the knowledge and interest of the physicians, health personnel and families about the adverse drug reactions.

Key Words: child, adverse drug reaction, prevalence

KAYNAKLAR

1. Temple ME, Robinson RF, Miller JC, Hayes JR, Nahata MC. Frequency and preventability of adverse drug reactions in pediatric patients. *Drug Saf* 2004;27(11):819-29.
2. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics* 2006;118(2):555-62.
3. Carleton BC, Smith MA, Gelin MN, Heathcote SC. Pediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. *Can J Clin Pharmacol* 2007;14(1):45-57.
4. Lawson DH. Pharmacovigilance in the 1990s. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:109-10.
5. Menniti-Impolito G, Raschetti R, Da Cas R, Giaquinto C, Cantarutti L. Active monitoring of adverse drug reactions in children. Italian Paediatric Pharmacosurveillance Multicenter Group. *Lancet* 2000;355(9215):1613-4.
6. Jonville-Bera AP, Giraudeau B, Blanc Pascal, Beau-Salinas F, Autret-Leca E. Frequency of adverse drug reactions in children: A prospective study. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:207-10.
7. Conroy S, McIntyre J, Choonara I, Stephenson T. Drug trials in children: problems and the way forward. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:93-7.
8. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
9. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics* 2002;110(5):53.
10. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997;277:301-6.

11. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in pediatric in/out patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77-83.
12. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Akkol N, Bahat E, Sonmez FM, et al. Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19: 82-5.
13. WHO. International drug monitoring: the role of national centres. *Tech Rep Serv WHO* 1972;498:1-25.
14. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, classification, diagnosis, management, surveillance. *Lancet* 2000;356:1255-60.
15. Laurence DR. Classification of adverse drug reactions. Laurence DR, Bennett PN (Eds.). *Clinical Pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992:121-2.
16. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implication for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274:29-34.
17. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf* 2005; 28(10):851-70.
18. Morales-Olivas FJ, Martinez-Mir I, Ferrer JM, Rubio E, Palop V. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(10):1076-80.
19. Stewart D, Helms P, McCaig D, Bond C, McLay J. Monitoring adverse drug reactions in children using community pharmacies: a pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(6): 677-83.
20. McKenzie MW, Stewart RB, Weiss CF, Cluff LE. A pharmacist based study of the epidemiology of adverse drug reactions in pediatric medicine patients. *Am J Hosp Pharm* 1973;30:898-903.
21. Whyte J, Grenan E. Drug usage and adverse drug reactions in pediatric patients. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:767-75.
22. Mitchell AA, Goldman P, Shapiro S, Slone D. Drug utilisation and reported adverse drug reactions in hospitalised children. *Am J Epidemiol* 1979;110:196-204.
23. Choonara IA, Haris F. Adverse reactions in medical inpatients. *Arch Dis Child* 1984;59: 578-80.
24. Vazques de la Villa A, Luna del Castillo JD, Galdo-Munoz G, Puche-Canas E. Reacciones adversas causadas por medicamentos en Pediatria. *An Esp Pediatr* 1989;31: 49-53.

25. Gill AM, Leach HJ, Hughes J, Barker C, Nunn AJ, Choonara I. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Acta Paediatrica* 1995;84:438-41.
26. Gonzales-Martin G, Caroca CM, Paris E. Adverse drug reactions (ADRs) in hospitalized pediatric patients. A prospective study. *Int J Clin Pharm Ther* 1998;36:530-3.
27. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatrica* 1999;88:965-8.
28. Martinez-Mir I, Garcia-Lopez M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Olivas FJ. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:681-8.
29. McKenzie MW, Marshall GL, Netzloff ML, Cluff LE. Adverse drug reactions leading to hospitalization in children. *J Pediatr* 1976;89:487-90.
30. Yosselson-Supertimes G, Weiss T. Drug related hospitalization in pediatric patients. *J Clin Hosp Pharm* 1982;713:195.
31. Mitchell AA, Lacoutre PG, Sheehan JE, Kaufmann RE, Shapiro S. Adverse drug reactions in children leading to hospital admission. *Pediatrics* 1988;82:24-9.
32. Martinez-Mir I, Garcia-Lopez M, Palop V, Ferrer JM, Estan L, Rubio E, et al. A prospective study of adverse drug reactions as a cause of admission to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42: 319-24.
33. Easton KL, Parsons BJ, Star M, Brien J. The incidence of drug-related problems as a cause of hospital admissions in children. *Med J Austr* 1998;169:356-9.
34. Sanz E, Boada J. Adverse drug reactions in pediatric outpatients. *Int J Clin Pharm Res* 1987;7:169-72.
35. Cirko-Begovic A, Vrhovac B, Barkan I. Intensive monitoring of adverse drug reactions in infants and preschool children. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:63-5.
36. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomez L, Marino E, Demoly P. Self reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597-601.
37. Riedl M, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003;9:1781-90.
38. Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Hostenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:158-67.
39. Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1999;159:2553-60.

40. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admission to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *Br Med J* 2000;320:1036.
41. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Unlicensed and off-label drug use in pediatric wards in different European countries. *Br Med J* 2000; 320:79-82.
42. Cantani A. Allergic and pseudoallergic reactions to drugs. Cantani A (Ed). *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. Berlin: Springer-Verlag, 2008: 1147-203.
43. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:665-700.
44. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:637-44.
45. Yazıcıoğlu M. İlaç allerjileri. *Güncel Çocuk Sağlığı* 2007;1(2):216-22.
46. Grahame-Smith DG, Aronson JK. *The Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy*. Oxford: Oxford University Press, 1984:134.
47. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ* 2003;327:1222-5.
48. Arimone Y, Miremont-Salame G, Haramburu F, Molimard M, Moore N, Fournier-Reglat A, et al. Inter-expert agreement of seven criteria in causality assessment of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(4):482-8.
49. Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Pediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14(7):493-9.
50. Tangrea JA, Adrianza ME, McAdams M. A method for the detection and management of adverse events in clinical trials. *Drug Inf J* 1991;25:63-80.
51. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm* 1992;49:2229-32.
52. Nagao-Dias AT, Barros-Nunes P, Celho HLL, Sole D. Allergic drug reactions. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(4):259-66.
53. Rosario NA, Grumach AS. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82 suppl 5:181-8.
54. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 1999;S4:999-1003.
55. Büyüköztürk S. İlaç Alerjileri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:20-7.

56. Segal AR, Doherty KM, Leggott J, Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007;120:1082-96.
57. Carpenter GB, Gren DL, Moussavian PA. Review of 430 adverse drug reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:291A.
58. De Weck AL. Drugs as allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:1047-50.
59. Lisi P, Ottaviani M, Perno P. Le reazioni cutanee da farmaci: dati GIRDCA. *Boll Derm Allergol Prof* 1991;6:125.
60. Pastorello EA, Qualizza RM, Luraghi MT. Incidenza delle reazioni da farmaci. *Boll Ist Sieroter Milan* 1986;65:48-53.
61. Romano A, Di Fonso M, Papa G. Eruzioni cutanee de farmaci: problemi diagnostici ed osservazioni in 437 bambini. *Pediatra* 1993;24:6-12.
62. Schuval-Bonagura, Bonagura VR. Antibiotic allergy in HIV children. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:347A.
63. Çolakoğlu B. Clinics and diagnosis in drug allergies. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(23):5-12.
64. Gruchalla RS. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet* 2000;356:1505-11.
65. Gruchalla RS. Drug metabolism, danger signals and drug-induced hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4):475-88.
66. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children- a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 2005;60:1440-5.
67. Sampson HA, Leung DYM. Anaphylaxis. In: Behrman RE, Kliegmann RM, Jenson HB (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:781-2.
68. Yılmaz HL. Anaflaksi. Karaböcüoğlu M, Köroğlu TF (Editörler). *Çocuk Yoğun Bakım Esaslar ve Uygulamalar'da*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2008:877-84.
69. Yolsal GE. Edirne İl Merkezinde Kreş ve Anaokullarına Devam Eden Çocuklarda Astım ve Alerjik Hastalıkların Prevalansının ve Alerjik Duyarlılığın Araştırılması (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2005.
70. Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, Werner U, Neubert A, Brune K, et al. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. *Pediatrics* 2002;110(2):254-7.
71. Stephenson T. How children's responses to drugs differ from adults. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(6):670-3.
72. Johnson TN. Modelling approaches to dose estimation in children. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(6):663-9.

73. Gomes ER, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008;38(1):191-8.
74. Tan T, Van Bever H. Prevalence of self-reported adverse drug reaction/drug allergy in a Singaporean pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 Suppl 1:125.
75. Hutchinson TA, Leventhal JM, Kramer MS, Karch FE, Lipman, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. *JAMA* 1979;242(7): 633-8.
76. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239–45.
77. Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J* 2004;45(12):574-7.
78. Wilke RA, Lin DW, Roden DM, Watkins PB, Flockhart D, Zineh I, et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges (abstract). *Nat Rev Drug Discov* 2007;6(11):904-16.
79. Pirmohamed M, Park BK. HIV and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:311-6.
80. Bayard PJ, Berger TG, Jacobson MA. Drug hypersensitivity reactions and human immunodeficiency virus disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:1237-57.
81. Mizukawa Y, Shiohara T. Virus-induced immune dysregulation as a triggering factor for the development of drug rashes and autoimmune diseases: with emphasis on EB virus, human herpesvirus 6 and hepatitis C virus. *J Dermatol Sci* 2000;22:169-80.
82. Oshikoya KA, Njokanma OF, Chukwura HA, Ojo IO. Adverse drug reactions in Nigerian children. *Paediatr Perinat Drug Ther* 2007;8:81-8.
83. Ghazi SB, Dibae M, Salamati P, Manesh AA, Akhlaghi H. Adverse drug reactions; as a cause for admissions to a children's hospital. *Iran J Ped* 2007;17(1):11-4.
84. Cutroneo PM, Arcoraci V, Cucinotta G, Inferrera G, Galante F, Sofia A, et al. Adverse drug reactions in childhood. A drug surveillance study in Sicily (abstract). *Recenti Prog Med* 1998; 89(6):290-5.
85. Kramer MS, Hutchinson TA, Flegel KM, Naimark L, Contardi R, Leduc DG. Adverse drug reactions in general pediatric outpatients. *J Pediatr* 1985;106(2):305-10.
86. Schirm E, Tobi H, van Puijenbroek EP, Monster-Simons MH, de Jong-van der Berg LTW. Reported adverse drug reactions and their determinants in Dutch children outside the hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:159-65.
87. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to β -lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999;104(4):45-53.

EKLER

EK 1



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

turum Sayısı: 19

Karar Tarihi: 16.11.2006

4- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 16.11.2006 tarihinde "Edirne İl Merkezindeki Okullarda Eğitim Gören 7-11 Yaş Arası Çocuklarda İlaç Reaksiyonları Prevalansı" adlı TÜTFEK-2006/174 protokol no.lu. Dr. Ersin SAYAR'ın tez çalışmasını incelemek üzere toplandı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapılacağı, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU'nun yürütücüsü olduğu araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve Etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde sakınca olmadığına mevcudun oybirliğiyle karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

Posta Adresi:
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Züllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel : (0284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0284) 235 76 52

EK 2



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı: 21

Karar Tarihi: 14.12.2006

10-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 14.12.2006 tarihinde; 16.11.2006 tarihinde Etik Kurul onayı almış olan "Edirne İl Merkezindeki Okullarda Eğitim Gören 7-11 Yaş Arası Çocuklarda İlaç Reaksiyonları Prevalansı" adlı TÜTFEK-2006/174 protokol-no.lu. Dr. Ersin SAYAR'ın tez çalışmasını incelemek üzere toplandı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapılacağı, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU'nun yürütücüsü olduğu ve araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; çalışmanın isminin "Edirne İl Merkezindeki İlköğretim Okulları 1.-5. Sınıf Öğrencileri Arasında İlaç Reaksiyonlarının Prevalansı" olarak değiştirilmesine mevcudun oybirliğiyle karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile İlişki

** Toplantıda Bulunma

Doç. Dr. Levent ÖZTÜRK
Dekan V.

Posta Adresi:
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030-EDİRNE

Tel : (0284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0284) 235 76 41

EK 3

T.C.
EĞİTİM BAKANLIĞI
Milli Eğitim Müdürlüğü

Sayı : B.08.4.MEM.12.000.000.1022
Konu : Anket Çalışması

15.. / 01 / 2007

VALİLİK MAKAMINA -

Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Genel Sekreterliği'nin 29.12.2006 tarih ve 60-1258/20114 sayılı yazısı ile anket örneği ilişikte sunulmuştur.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığınca "Edirne İl Merkezinde bulunan tüm ilköğretim Okulları'nın 1., 2., 3., 4. ve 5. Sınıf Öğrencileri Anasinda Dilgiz Çekisyonlarının Prevalansı" konulu tez çalışması yapılması planlanmaktadır.

İlimiz Merkez ilçede bulunan Milli Eğitim Müdürlüğümüze bağlı İlköğretim Okulu 1., 2., 3., 4. ve 5. Sınıf Öğrencilerine, Kurum Müdürlükleri sorumluluğunda ve eğitim-öğretimi aksatmayacak şekilde ilişikte örneği sunulan anketin 2006-2007 eğitim döneminde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı görevlilerince uygulanabilmesi için gerekli iznin verilebilmesini olurlarınıza arz ederim.

Hulusi BEŞİROĞLU
Milli Eğitim Müdürü

VALİLİK
15.01/2007

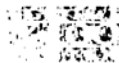
Cengizhan AKSOY
Vali
Vali Yardımcısı

Ek: Anket Örneği (3 Sayfa)

15.01.2007 V. H. Ç. / 15.01.2007 N. 1022

15.01.2007 Şb. M. H. / 15.01.2007 N. 1022

Valiyet Binası Kat: 3/2002 - 06100
Telefon : 284 025 44 - 284 025 45
e-posta : edirne@mmmb.gov.tr
Elektronik Ağ Sayfaları : www.edirne.gov.tr



DANISMA
444 0 632
HATTI



EK 4

Adı- Soyadı :
Doğum tarihi : Okul :
Cinsiyet : Kız Erkek Sınıf :
Adres:
.....
Tel (ev-cep) :

1) Çocuğunuz bugüne kadar herhangi bir ilaç uygulaması sonrasında allerjik bir sorun yaşadımı? (ağızdan, damardan, kas içinden, makattan ilaç uygulaması sonrası veya burun spreyleri, göz damlası, cilde uygulanan pomad, krem, solusyonlarla veya ağızdan sprey, kuru toz inhaler, nebül şeklinde ilaç uygulaması sonrası)

HAYIR EVET

Cevabınız **evet** ise aşağıdakilerden hangisi (hangileri) görüldü ?

Deride kaşıntı Deride kızarıklık,kabarma veya döküntü
Dudaklarda, yüzde, gözlerde, ellerde şişlik
Gözlerde sulanma, kaşıntı, kızarıklık
Burun akıntısı, kaşınması veya burunda tıkanıklık
Nefes almada zorluk, öksürük, hışıltı
Terleme Solukluk Çarpıntı
Bulantı, karın ağrısı Kusma,ishal
Bilinç kaybı, tansiyon düşüklüğü

Diğer :

(tarifleyiniz)

2) Çocuğunuz bugüne kadar yediği-içtiği herhangi bir gıda- besin maddesi sonrası allerjik sorun yaşadımı ?

HAYIR EVET

Deride kaşıntı Deride kızarıklık,kabarma veya döküntü
Dudaklarda, yüzde, gözlerde, ellerde şişlik
Gözlerde sulanma, kaşıntı, kızarıklık
Burun akıntısı, kaşınması veya burunda tıkanıklık
Nefes almada zorluk, öksürük, hışıltı
Terleme Solukluk Çarpıntı
Bulantı, karın ağrısı Kusma,ishal
Bilinç kaybı, tansiyon düşüklüğü

Diğer :

(tarifleyiniz)

Velinin Adı- Soyadı:

İmza:

EK 5

Adı Soyadı: Doğum tarihi:.....
Boy:.....Tartı:..... Adres :
Cinsiyet: K E Tel no:

İLAC̄ ALLERJİSİ: ANAMNEZ FORMU

ŞİKAYETİ:

.....
.....
.....

İLAC̄ REAKSİYONU: (reaksiyonlar görülme sırasına göre numaralandırılabilir)

■ DERİ BULGULARI:

- Makülopapüler döküntü
- Maküler döküntü
- Ürtikeryal döküntü
- Akut generalize ekzantamöz püstüloz
- Ekzematoid ekzantem
- Eritema eksudativum multiforme
- Büllöz ekzantem
- Stevens Johnson sendromu / TEN
- Fiks ilaç ekzantemi
- Purpura trombosit sayısı:.....
 - Palpapl: Hemorajik/ nekrotizan:
 - Visseral organ tutulumu:
- Kontakt dermatit
 - Topikal neden Hematojen neden
- Ürtikeryal vaskülit
- YALNIZ kaşıntı :
- Ürtiker

- Anjioödem/ lokalizasyon.....
- Konjunktivit
- Diğer ayrıntılar :
- Morfolji ve lokalizasyonlar :

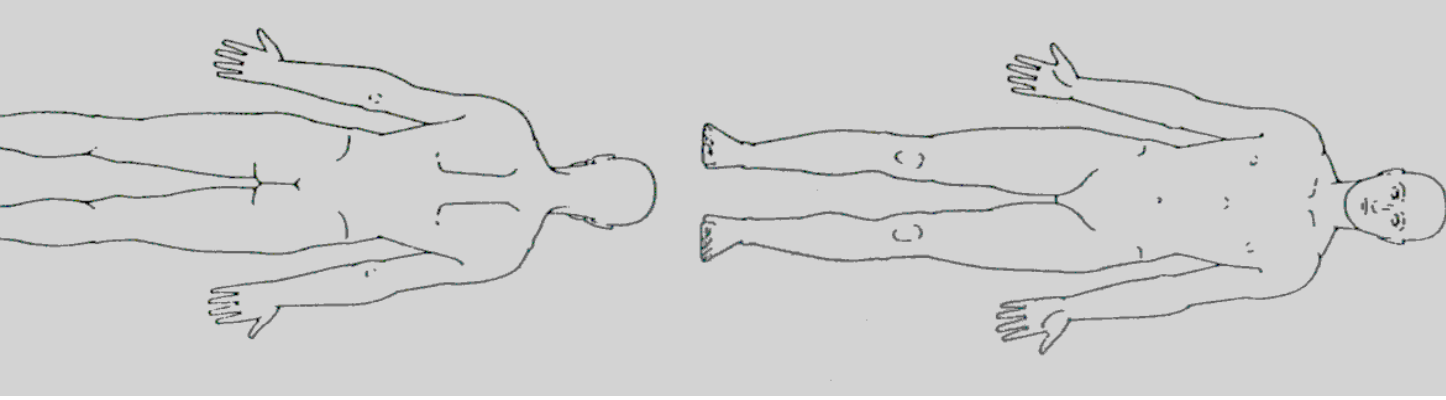
■ AYIRICI TANI :

-
-
-

■ KATKIDA BULUNAN FAKTÖRLER :

- Viral enfeksiyonlar grip benzeri sendrom
- Diğer
- Ateş
- Fotosensitivite?: Evet Hayır Bilinmiyor
- Stres
- Egzersiz
- Diğer nedenler
- generalize

■ LEZYONLARIN DAĞILIMI VE YERİ



■ GASTROİNTESTİNAL VE SOLUNUM SİSTEMİ SEMPTOMLARI:

- Bulantı Kusma
- Diare
- Gastrointestinal kramp / karın ağrısı
- Öksürük
- Ses kısıklığı
- Dispne: (PEFR:FEV1:)
- Wheezing/ Bronkospazm
- Rhinitis
- Rhinore
- Hapşırma
- Nazal obstrüksiyon

■ EŞLİK EDEN SEMPTOMLAR:

- Organ tutulumları: Karaciğer Böbrek
 Diğer:
- Ateş:°C
- Halsizlik
- Ağrı/yanma hissi Lokalizasyon.....
- Ödem Lokalizasyon.....
- Artralji / miyalji Lokalizasyon.....
- Lenfadenopati
- Diğer:

■ KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR:

- Taşikadi KTA:/ dak
- Hipotansiyon TA:/ mmHg
- Kollaps
- Aritmi
- Diğer bulgular

■ PSİŞİK SEMPTOMLAR

- Korku / Panik reaksiyonlar
- Bayılma
- Parestezi/ hiperventilasyon
- Vertigo
- Terleme
- Diğer bulgular

■ DİĞER ORGAN TUTULUMLARI: (ör: Periferik nöropati, akciğer tutulumu vb.)

-
-

Reaksiyon gözleendiği sırada kullanılan tüm ilaçlar (katkı maddesi içeren ilaçlar dahil):

<input type="checkbox"/> ŞÜPHELİ İLAÇLAR:			
İlaçların jenerik ismi± katkı maddesi Endikasyonu	Günlük doz / Verilme yolu / Tedavi süresi:	Dozla reaksiyon arasındaki süre	Aynı ilaç daha önce kullanılmış mı?
1.mg/g;;gün		<input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Bilinmiyor Semptom:
2.mg/g;;gün		<input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Bilinmiyor Semptom:
3.mg/g;;gün		<input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Bilinmiyor Semptom:
<input type="checkbox"/> ŞÜPHELİ İLAÇLAR:			
İlaçların jenerik ismi± katkı maddesi Endikasyonu	Günlük doz / Verilme yolu / Tedavi süresi:	Dozla reaksiyon arasındaki süre	Aynı ilaç daha önce kullanılmış mı?
4.mg/g;;gün		<input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Bilinmiyor Semptom:

KULLANILMAKTA OLAN DİĞER İLAÇLAR:

Antihistaminik ilaçlar

.....

β-blokerler

.....

.....

AKUT İLAÇ REAKSİYONUNDA UYGULANILAN TEDAVİ: Tedavi uygulanmadı

Şüpheli ilaç kesildi (no:/ isim:.....)

Antihistaminik lokal sistemik

Kortikosteroid lokal sistemik

Bronchodilatators lokal sistemik

Şok tedavisi Epinephrine Plazma genişleticiler Diğer

İlaç değişikliği:

İsim:

Tolerans:

ÖZGEÇMİŞ:

1. Daha önce şüpheli ilaç kullanılmadan da benzer semptomlarla karşılaşıldı mı?

Hayır Bilinmiyor Evet (açıklayın:.....)

2) Medikal hikaye:

Astım

Nazal polip

Kistik fibroz

Diabet

Diğer:

3) ALERJİK HASTALIKLAR:.....

(ör. pollinozis, atopik dermatit, besin llerjisi, Hyenoptera venom allerjisi, lateks allerjisi, vb.)

4) ÖNCEKİ İLAÇ REAKSİYONLARI:

Local anestezipler Genel anestezipler

5) ÖNCEKİ AŞI REAKSİYONLARI: Hayır Evet

Polio Tetanus Rubella Measles Hepatitis B Diphtheria Diğer

AİLE HİKAYESİ: Allerji / İlaç allerjisi:

.....
.....