

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ ACİL
SERVİSİNE BAŞVURAN HASTALARDA
ADVERS İLAÇ REAKSİYONU SIKLIĞININ
SAPTANMASI**

DR. M. CAN GİRGİN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2012

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ ACİL
SERVİSİNE BAŞVURAN HASTALARDA
ADVERS İLAÇ REAKSİYONU SIKLIĞININ
SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. M. CAN GİRGİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sedat Yanturalı
Prof. Dr. Yeşim Tunçok

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen herkese teŐekkür ederim.

Dr. M. Can GİRGIN

<u>İçindekiler</u>		<u>Sayfa</u>
I.	Tablo ve Şekil dizini	5
II.	Kısaltmalar	6
III.	Özet	7
IV.	Summary	8
V.	Giriş ve Amaç	9
VI.	Genel Bilgiler	11
VII.	Gereç ve Yöntem	16
VIII.	Bulgular	24
IX.	Tartışma	34
X.	Sonuçlar	37
XI.	Kaynaklar	38
EK-1	Advers ilaç reaksiyonu sıklığının saptanması çalışma formu	40
EK-2	DSÖ Advers ilaç reaksiyonu nedensellik kategorileri	43
EK-3	Etik kurullar onay formu	44

I. TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

I. A. Tablo Dizini

Tablo 1. AİR ve ilişkili tanımlamalar

Tablo 2. İlaçların Anatomik Terapötik indeks (ATC) kodları

Tablo 3. ICD-10 tanı kodları

Tablo 4. DSÖ nedensellik kategorileri

Tablo 5. Çalışmadan dışlanan hastaların dışlama nedenleri

Tablo 6. Önceden AİR öyküsü olan hastaların öykülerindeki farmakolojik ajanların ATC kodları

Tablo 7. Hastaların tıbbi öykülerindeki AİR mevcudiyeti ve yeni gelişmiş AİR durumları

Tablo 8. Öyküsünde AİR (+) olan hastaların acil servise AİR nedeni ile başvurularına neden olan ilaçlar

Tablo 9. Hastaların şikayet ve bulgularının ait olduğu sistemler

Tablo 10. AİR nedeni olan ilaçların ATC sınıflaması

Tablo 11. AİR saptanan hastaların acil serviste aldıkları tanılara ilişkin ICD-10 kodları

Tablo 12. Hastaların nedensellik kategorileri ve sonlanımları

I. B. Şekil Dizini

Şekil 1: Çalışma Akış Şeması

Şekil 2: Çalışma Verileri Akış Şeması

II. KISALTMALAR

AİR	Advers İlaç Reaksiyonu
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
NSAİ	Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar
TUFAM	Türk Farmakovijilans Merkezi
AO	Advers Olay
WHO	World Health Organization
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
TADMER	Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi
EMEA	Avrupa İlaç Ajansı
ISOP	Uluslararası Farmakovijilans Derneği
OTC	Over The Counter
ATC	Anatomik Terapötik İndeks
UMC	Upsala Monitoring Center
ICD-10	International Classification Diseases

III. ÖZET

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Hastalarda Advers İlaç Reaksiyonu Sıklığının Saptanması

Mehmet Can Girgin, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

AMAÇ: Türkiye’de advers ilaç reaksiyonu nedeni ile acil servis başvuru sıklığı bilinmemektedir. Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi acil servisine AİR nedeni ile başvuruların sıklığını araştırdık.

YÖNTEM: Prospektif tanımlayıcı özellikteki çalışmamızda Temmuz 2010 ve Nisan 2011 tarihleri arasında, 4 farklı mevsimde ve birer haftalık dönemlerde acil servise başvuran 17 yaşından büyük olan hastalar çalışma kapsamına alındı. Anamnezlerinde son 15 gün içerisinde herhangi bir ilaç tedavisi almayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri, acil servise asıl başvuru nedenleri, tıbbi geçmişleri ve sonuçta aldıkları tanı ve sınıflandırmaları, kullanılan ilaca maruziyet yolu ve süresi kaydedildi. İlaç-ilaç ve ilaç-gıda ve ilaç-bitkisel ürün etkileşimleri de değerlendirildi. İlaç-ilaç, ilaç-gıda, ilaç-bitkisel ürün etkileşimleri de değerlendirildi. Veriler proje ekibi tarafından değerlendirildi. AİR nedensellik sınıflandırılması WHO-UMC nedensellik kategorisine göre yapıldı ve kesin, olası, olanaklı olarak sınıflandırıldı.

BULGULAR: Çalışmanın yapıldığı dönem boyunca acil servise başvuran hasta sayısı 6928’di. Herhangi bir ilaç kullanımı olmayan hastalar (%73,5, n=5090) çalışma dışı bırakıldı. Acil servise başvuran ve herhangi bir ilaç kullanımı olan hastaların %26,5’i (n=1838) AİR bağlantılı olabileceği yönünde incelendi. Ortalama yaş 51,1±19,2 (18-95) , erkek/kadın oranı 0,74 idi. Kesin, olası ve olanaklı advers ilaç reaksiyonu %5,9 (n=108) olarak saptandı. AİR ile ilişkili en sık belirtiler kaşıntı (%19,4, n=21), karın ağrısı (%14,8, n=16) ve diyare (%10,2, n=11) olarak saptandı. ATC sınıflamasına göre AİR’a en sık neden olan ilaçlar antibakteriyal (%31,6, n=37), sindirim sistemi ilaçları (%14,5, n=17), antikoagulan ilaçlar (%12, n=14) idi. Çalışmamızda ilaç reaksiyonuna bağlı ölüm gözlenmedi.

SONUÇ: Çalışmamızda acil servise başvuruların %5,9’u AİR olarak saptanmıştır. Travma dışı nedenlerle acil servis başvurularında AİR sıklıkla gözlenmekte ve AİR akılda tutulmalıdır.

IV. SUMMARY

The Frequency of Emergency Department Visits Associated with Adverse Drug Reactions in Dokuz Eylul University Hospital.

Mehmet Can Girgin, Dokuz Eylul University Department of Emergency Medicine, Izmir, Turkey.

OBJECTIVES: The frequency of adverse drug reactions (ADR) lead to the emergency department (ED) visits was unknown in Turkey. Therefore, we aimed to investigate the frequency of ADR related ED visits in Dokuz Eylul University Hospital.

METHODS: In this prospective descriptive study, all patients older than 17 years old that were admitted to our ED during one-week periods of four different seasons between July 2010 and April 2011 were enrolled the study. We excluded the patients who have not taken any medication in the medical history during last 15 days. Demographics of the patients, main reason of the ED visit, medical history and last diagnosis, classification, duration and exposure route of the medication were recorded. Drug-drug and drug-food and drug-herbal product interactions were also evaluated. Data were evaluated by the project team. Causality assessment of ADR was done according to WHO-UMC causality categories, and ADR were categorized as certain, probable or possible.

RESULTS: The number of all patients admitted to ED was 6928 during the study periods. Patients who have not any medication use were excluded from the study (n=5090, 73.5%). Of the patients who are on medications, 26.5% (n=1838) were evaluated for ADR-related ED admissions. Mean age was 51.1 ±19.2 (range 18-95). Male/female ratio was 0.75. Certain, probable and possible adverse drug reactions accounted for 5.9% (n=108). The most frequently seen ADR-related symptoms upon arrival were pruritus (19.4%, n=21), abdominal pain (14.8%, n=16) and diarrhea (10.2%, n=11). According to the main anatomic therapeutic classification (ATC), drugs that caused ADR were antibacterials (31.6%, n=37), digestive system drugs (14.5%, n=17), anticoagulant drugs (12%, n=14). We did not observe any ADR-related death in our study.

DISCUSSIONS: In our ED, nearly 5.9% of the admissions were medication-related ADR. Our results showed that non-traumatic ED visits caused by ADR are common. ADR should always be considered ED patients who are on medication

V. GİRİŞ ve AMAC

Advers etki (advers ilaç etkisi ya da reaksiyonu, AİR) , Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “İlacın profilaksi, tanı ya da tedavi amacıyla kullanıldığı normal dozlarda insanlarda oluşturduğu zararlı ve amaçlanmamış etki” olarak tanımlanmaktadır. AİR , tüm istenmeyen etkileri, “toksik etki” ya da “yan etki” yi de kapsayacak biçimde kullanılmaktadır. Toksik etki , çoğunlukla tedavi dozunun üstündeki dozlarda gözlenirken, “Yan etki” ya da AİR, doza bağlı ya da dozdan bağımsız olarak ilacın farmakolojik etkisinin uzantısı olarak ya da ondan bağımsız olarak ortaya çıkar.

Advers ilaç reaksiyonları (AİR) , hastanelerin acil servislerine başvuru nedenlerinden önlenebilir olanlar arasındadır. Farklı ülkelerde AİR’lerin tüm acil servis başvuruları arasındaki oranının %0.86-22.3 arasında değiştiği bildirilmektedir (1,2). Tüm hastane başvuruları değerlendirildiğinde ise AİR oranının %0.2-24.2 arasında değiştiği ve Fransa’da hastaneye başvuruların %3.2’sinden AİR’lerin sorumlu olduğu saptanmıştır (2,3). Acil servislere yapılan başvurularda, AİR’lerinin oranının, özelliklerinin ve dağılımının değerlendirildiği pek çok araştırmada, AİR’larına; ileri yaşlarda ve kadınlarda daha sık rastlandığı bildirilmektedir (1,4). Hastane başvurusuna en sık neden olan AİR’lerinin ise deri ve gastrointestinal sistem bulguları olduğu ve nedenlerinin de nonsteroid antienflamatuvar (NSAİ) , antibiyotik ve analjezikler olduğu bildirilmektedir (5). Günlük tedavi edici dozda kullanılan NSAİ ilaçlar, gastroenteroloji kliniğine gastrointestinal kanama nedeniyle başvuruların nedeni olup , asetil salisilik asit ve varfarin de gastrointestinal kanamaya neden olabilmektedir (6).

Önlenebilir acil servis ve hastane başvurularının nedenlerinden olan AİR’leri ile ilgili yapılan başvuruları inceleyen araştırmaların tümü yabancı kaynaklı olup , AİR’lerinin ülkemizde acil servis başvuruları arasındaki oranı bilinmemektedir. Yabancı kaynaklı yayınlarda AİR’a bağlı hastaneye yatışların farklı ülkelerde ve hastanelerde oldukça geniş bir aralıkta geliştiği (%0.2-24.2)gözlenmektedir (2). Hekimlerin ilaç kullanım alışkanlıkları, hasta uyuncu , ilaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimleri gibi pek çok faktörün etkileyebileceği bu oranın, özellikle bitkisel ilaçların kullanımının arttığı ülkemiz koşullarında bilinmesi, konu ile ilgili uyanık olmak ve gerekli önlemleri alabilmek açısından önemlidir.

Hastanın yaşına ya da hastalığına göre yüksek dozda ilaç uygulanması , uygunsuz reçete, yetersiz hasta izlemi, hastada uyunç sorunu, bir ilaca karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastaya o ilacın uygulanması sonucu gelişen AİR'larının, olası risk faktörlerinin hekim tarafından bilinmesi ve dikkate alınması durumunda önlenebilir olduğu bildirilmektedir (2).

Dünyada AİR sıklığını saptamaya ve AİR oluşumunu önlemeye yönelik çok sayıda araştırma olmasına karşın Türkiye'deki AİR sıklığına ilişkin epidemiyolojik veriye rastlamadık . Bu nedenle , çalışmamızda, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Erişkin Acil Servisine AİR nedeniyle başvuru sıklığını belirlemeyi amaçladık. Çalışmamız , ülkemizde AİR'nuna bağlı acil servis başvuru sıklığını gösteren ilk çalışma olarak literatüre katkıda bulunacaktır. Ayrıca bulgularımız, AİR'na neden olan ilaçların saptanmasına ve AİR gelişiminin önlenmesine yönelik çalışmalara kaynak oluşturacaktır.

VI. GENEL BİLGİLER

VI. 1. Advers İlaç Reaksiyonu

DSÖ, AİR'nunu , “İlacın profilaksi, tanı ya da tedavi amacıyla kullanıldığı normal dozlarda insanlarda oluşturduğu zararlı ve amaçlanmamış etki” olarak tanımlamaktadır. Edwards ve Aronson ise advers etkiyi “Bir tıbbi ürünün tedavi amaçlı kullanımı sırasında ortaya çıkan, hatırı sayılır derecede zararlı ya da hoş olmayan, kullanılmaya devam edildiğinde önlenmesi gereken ya da tedavi gerektiren, dozun değiştirilmesini ya da ilacın kesilmesini gerektirecek derecede tehlike oluşturabilecek etki” olarak tanımlamışlardır.

VI. 2. AİR ve ilişkili tanımlar

AİR ve ilişkili tanımlara bakıldığında, “advers etki” ya da AİR ve “advers olay” birbirinden ayırt edilmelidir. Advers etkide ilaçla etki arasında kuşkulu bir nedensel ilişki vardır. Advers olayın tedavi ile nedensel ilişkisinin olması şart değildir. Bu nedenle, istenmeyen ya da beklenmeyen herhangi bir belirti (anormal laboratuvar bulguları dâhil), semptom ya da ilacın kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülün ya da düşünülmesin ortaya çıkan herhangi bir olay “advers olay” olarak tanımlanır. Ciddi advers ilaç reaksiyonu ise, ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına neden olan AİR'leridir. Sağlık Bakanlığı tarafından 2005 yılında yayınlanan “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” te advers etki ve ilgili diğer tanımlar yapılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. AİR ve ilişkili tanımlamalar

Advers etki (AİR)	Bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir etki. Advers etkide ilaçla etki arasında kuşkulu bir nedensel ilişki vardır.
Advers olay	İstenmeyen ya da beklenmeyen herhangi bir belirti (anormal laboratuvar bulguları dâhil), semptom ya da ilacın kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülün ya da düşünülmesin ortaya çıkan herhangi bir olay. Advers olayın tedavi ile nedensel ilişkisinin olması şart değildir.
Ciddi advers etki	Ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, konjenital anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan advers etki
Beklenmeyen advers etki	Beşeri tıbbi ürüne ait kısa ürün bilgileri ile niteliği, şiddeti veya sonlanımı açısından uyumlu olmayan advers etki

VI. 3. Farmakovijilans

Farmakovijilans, kelime olarak ilaç anlamına gelen “pharmakon” ve uyanık olmak anlamında kullanılan “vigilans” kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşmuş bir sözcüktür (7). Farmakovijilans , genelde farmakoloji ve özellikle klinik farmakolojinin ilgi alanı içindedir. İlaça ilişkin advers etkilerin ve ilaçla ilgili diğer sorunların belirlenmesi, değerlendirilmesi, tanımlanma ve kavranması, bu etkilerin gerçekten ilacın alınması ile nedensel ilişkisinin olup olmadığının araştırılması ve varsa bunun derecesinin saptanması ile, tüm sürece ilişkin önlemleri kapsayan akademik, yönetsel ve tüm üretim süreçlerindeki çalışmaları, etkinlikleri kapsayan bir bilimsel disiplin olarak tanımlanmaktadır (7).

2002 yılında Dünya Sağlık Örgütü farmakovijilansı “Advers etkiler ve ilaçla ilgili diğer tüm problemlerin tespit edilmesi, araştırılması , değerlendirilmesi ve önlenmesi ile ilgili aktiviteleri içeren bilimdalı” olarak tanımlamıştır (8). Bu bağlamda , farmakovijilansın ana temasının, bir ilacın terapötik dozlarında kullanıldığı sırada ortaya çıkan, zararlı ve istenilmeyen etkileriyle ilgili olduğu ve bunu saptama, önlemeyle ilgili her türlü süreci kapsadığı anlaşılmaktadır Diğer bir deyişle, farmakovijilans, ilaçların her türlü arzu edilmeyen etkilerinden korunma ve bunların araştırılması için her türlü girişimi kapsayan örgütsel bir çalışma olarak nitelenmektedir (9).

VI. 4. Dünyada ve Türkiye’de Farmakovijilans

a. Dünyada Farmakovijilans

Sulfonamid eliksiri kullanımı nedeniyle bir hafta içinde 34’ü çocuk olmak üzere 105 kişinin ölmesi üzerine ABD 'de 1938 yılında ilk yasal düzenleme olan Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası yayınlanmıştır. Bu facianın yaşanmasından sonra ABD'de ruhsat alıp pazara verilecek ilaçların etkin olması yanında güvenli olmasının da aranması gerektiği ile ilgili bir düzenlemede yapılmıştır. 1967 DSÖ’nün 20.51 numaralı önergesi yayımlanmış ve 1968 yılında bir pilot proje başlamıştır. 1971 yılında İngiltere’de 1973 yılında Fransa’da ilgili düzenlemeler yapılmıştır. 1988’de Avrupa Hızlı Alarm Sistemi çalışmalarına başlamıştır. 1995 yılında Avrupa İlaç Ajansı kurulmuştur. 1993 yılında kurulan Avrupa Farmakovijilans Derneği , 2000 yılında adını Uluslararası Farmakovijilans Derneği olarak değiştirmiştir.

İlaç ile ilgili sorunların fark edilmeye başlandığı eski çağlardan günümüze değin sulfonamid olayında olduğu gibi çok istenmeyen olay sonrasında önlemler alınarak düzenlemeler yapılmıştır (10). Tüm dünyada genel olarak hastaneye yapılan başvuruların % 3-6’sının AİR nedeniyledir. Ülkeler arasında genetic , kültürel farklılıklar nedeniyle her ülkenin ulusal farmakovijilans sistemini kurması gerekliliği gündeme gelmiştir. İtalya’da 1987’den beri ilaç reaksiyonlarının bildirilmesi zorunlu hale getirilmiştir (11). Diğer Avrupa ülkelerinde de benzer şekilde ilaç güvenliliği izlemi için merkezler kurulmuştur.

b. Türkiye’de Farmakovijilans

DSÖ tarafından 1968 yılında 10 ülkede pilot çalışma olarak başlatılan advers etki izlemi günümüzde ulusal ilaç izlem merkezlerinde sürdürülmektedir (12). Türkiye’de ise; Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) 1985 yılında Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, Kalite Kontrol Daire Başkanlığı bünyesinde kurulmuş, 1987 yılında DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Merkezi'ne 27. üye olarak kabul edilmiştir. 2004’e kadar olan süreç içinde TADMER, Türkiye çapında advers etki bildirimlerini toplayarak DSÖ Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezi'ne göndermeye devam etmiştir. 24 Kasım 2004 tarih ve 3982 sayılı Bakan Oluru ile "İlaç Güvenliği İzleme , Değerlendirme Şube Müdürlüğü" kurulmuştur. Bu yaklaşım ile kendi ülkemize ait verilerin incelenebilmesi için spontan advers etki bildirimlerinin sayısının arttırılmasına, ruhsat sahipleri için advers etki bildirimlerinin zorunlu hale getirilmesine ve bu bağlamda piyasadaki ilaçların güvenliliğinin sürekli bir şekilde takip edilmesine gereksinim duyulmuştur.

Bu amaçla "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" hazırlanmış ve 22 Mart 2005 tarih ve 25763 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak, 30 Haziran 2005 tarihinde "Beşeri Tıbbi Ürün Ruhsatı Sahipleri için Farmakovijilans Kılavuzu" ile birlikte yürürlüğe girmiştir. Yönetmelikte TADMER'in sorumlulukları artırılarak daha kapsamlı hale getirilmiş ve adı Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) olarak değiştirilmiştir (13). 31 Ağustos 2005 tarihinde de Türkiye'de Farmakovijilans hizmetlerinin gelişmesine , ilaç kullanımından kaynaklanan problemlere çözüm üretilmesini, bu amaçla ilgili özel ve tüzel kişilerin uluslararası uygulamaları öğrenmesi ve uygulamasına hizmet etmek üzere gene Farmakovijilans Derneği kurulmuştur. Derneğin amacı bilimsel kongreler, seminerler, eğitim programları düzenlemek, yayınlarda bulunmak Ulusal, bölgesel ve uluslararası farmakovijilans merkezleri, Bakanlıklar, Üniversiteler ve ilgili diğer kuruluşlarla, Dünya Sağlık Teşkilatı, Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Uluslararası Farmakovijilans Birliği (ISOP) ile işbirliği yaparak ortak proje ve programlar yürütmektir (14). Tüm sağlık mesleği çalışanlarının (hekim, diş hekimi, eczacı, hemşire) ve ruhsat sahibi ilaç endüstrisinin beşeri tıbbi ürün kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan şüpheli advers etkileri Sağlık Bakanlığına bildirme sorumlulukları vardır (15).

VI. 5. Dünyada AİR sıklığı

Prospektif çalışmaların sonuçları değerlendirilerek yapılmış bir meta analizde ABD'de AİR'lerinin hastanede yatan hastalar arasında da sık gözleendiği, 1994 yılında iki milyonun üzerinde hastada ciddi AİR geliştiği ve yaklaşık olarak yüzbinin ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada , AİR nedeniyle hastanede yatan hastalarda ölüm oranı %0.32 olarak bulunmuştur (16). Başka bir çalışmada ise AİR nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda ölüm oranının %0.13 olduğu bildirilmiştir (4). Batı ülkelerinde ise yılda %5-35 oranında AİR geliştiği ; bunlar arasında da hastaneye yatış oranının %5.9-22.3 arasında değiştiği belirtilmektedir (5).

Meta analizlerde ilaç advers etkisine bağlı hastaneye yatışların %2.4-15.4 arasında değiştiği , advers etkilerin çoğunun önlenebilir olduğu ve yatan hasta maliyetinin %5-9'unun ilaç advers etkilerinden kaynaklandığı saptanmıştır. Yatan hastalarda ölüm nedenleri arasında ilaç advers etkisi 4.-6. sırada yer almaktadır. İlaç advers etkisi hastanede yatış süresini 2.2-4.6 gün uzatarak yatış maliyetini de artırmaktadır. Advers etkiler yaşlılar ve çocuklarda daha yüksek oranlarda görülmektedir. Yaşlılarda görülen ilaç advers etkilerinin %30'u önlenebilir etkilerdir ve çoklu ilaç kullanımına bağlıdır (17).

Temel olarak AİR , hastane içi ve dışı olarak ayrılabilir. Hastane dışı AİR'ların belirlenmesi zor ama acil servislere gelen hastalar arasında AİR artışı göz önüne alınırsa , gittikçe artan bir problem olduğu kanısı oluşmaktadır (18). ABD'de 2004 yılında ABD halkının % 82'si bir önceki hafta içinde, en az bir tezgâh üstü (Over The Counter-OTC) reçetesiz satılan ilaç veya ek besin aldığını belirtmiştir. Ayrıca bu grubun % 30'unun bu tip ilaçlardan beş veya daha fazlasını kullandığı belirlenmiştir (19,20).

VI. 6. AİR nedeniyle gözlenen klinik bulgular ve AİR'nuna neden olan ilaçlar

Amerikan Ulusal AİR projesi dâhilinde 63 hastanenin acil servislerine Ocak 2004-Aralık 2005 tarihleri arasında başvuran 21.298 AİR vakasının değerlendirmesine göre tüm ABD için tahmini olarak senede 701.547 AİR vakası olduğu hesaplanmıştır (21). Tüm hastaların %16.7'si acil servisten hastane içi servislere yatırılmıştır. En sık rastlanan AİR ile ilişkili klinik durumlar dermatolojik, gastrointestinal ve nörolojik olarak tespit edilmiştir. Hastaların %64.1'inde tek, %26.6'sında iki, %9.3'ünde ise 3 veya daha fazla organ sistemi ilgilendiren klinik tablo tespit edilmiştir . Acil servislere gelen AİR'in %33.5'inde alerjik reaksiyon tespit edilmiş ve bunların üçte biri kasıtsız aşırı doz alımına bağlanmıştır. Hastaneye yatışların yarısının istemsiz aşırı doz alımına bağlı olduğu tespit edilmiştir. Aşırı doz alımlarının %53.3'ünü, akut toksisiteyi önlemek için sık olarak hastane dışında düzeyi takip edilmesi gereken, antidiyabetikler, kumadin, bazı anti-epileptik ilaçlar, digoksin, teofilin ve lityum oluşturmaktadır. Bu ilaçlar hastaneye yatırılması gereken aşırı doz alımların % 66.0'sını ve AİR'in da % 41.5'ini oluşturduğu belirlenmiştir. AİR'in % 94.0'ünde tek bir ilaç ve % 7.4'ünde de aynı sınıftan birden fazla ilaç sebep olmaktadır. İnsülinler, narkotik analjezikler, antikoagulanlar, amoksisilin ihtiva eden ilaçlar ve antihistaminik ilk beşe giren ilaç sınıfları olarak tespit edilmiştir. Bu ilaçlar, hastaneye AİR nedeni ile yatışların % 38.4'ünden sorumlu bulunmuştur.

Lazarou ve arkadaşlarının meta-analizinde, ABD'de AİR' dan ölüm oranı % 0.32 olarak belirlenmiştir, diğer bir deyişle yılda 106.000 Amerikalının ölüm sebebi AİR olarak tespit edilmiştir. Bu da AİR'ları ABD'de beşinci ölüm sebebi olarak konumlandırmaktadır (16). Aynı analizde AİR'in % 76.2'sinin doza bağlı, geri kalanının da idiosenkrazik ve/ veya alerjik olduğu belirtilmiştir. İlaç sınıflarına göre yapılan analizde ise en sık AİR gelişmesine yol açan ilaç grubunun kardiyovasküler ilaçlar olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın ışık tuttuğu önemli gerçeklerden birisi de tüm AİR'ların üçte birinin önlenabilir olarak nitelendirilmiş olmasıdır (17).

VII. GERIC VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi yaklaşık 3 milyon nüfusa hizmet veren İzmir ili merkezindeki acil servis hizmeti sunan 2'si üniversite, 4'ü eğitim araştırma hastanesi olan toplam 19 hastaneden biridir. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil servisi 2011 yılında 17 yaş üstünde toplam 85.215 hastaya hizmet vermiş olup, her yıl hasta sayısı yaklaşık %20 oranında artmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu (%46) 16:00-24:00 saatleri arasında başvurmaktadır. Başvuran hastaların yaş ortalaması 46, kadın erkek oranı 1,2'dir.

VII. 1. Araştırma Tipi

Kesitsel, tanımlayıcı özellikteki gözlemsel araştırmamıza, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlandı.

VII. 2. Araştırma Protokolü

Çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Erişkin Acil Servisinde yapıldı. Çalışma kapsamında acil servise başvuran 17 yaş ve üzerindeki tüm hastalar değerlendirildi. Çalışmanın gözlemsel olması nedeniyle hasta onamı alınmadı. Acil servise başvuran ve son 15 gün içerisinde ilaç kullanma öyküsü olan tüm hastaların cinsiyet, yaş, eğitim, meslek, sigara, alkol ve diğer alışkanlıklar gibi sosyodemografik verileri, başvurudan 15 gün öncesine dek aldıkları ilaçlar (tezgah üstü ilaç, vitamin, ya da bitkisel ilaçlar da dahil), ilaç kullanım yolu, kullanım süresi, uygulanan tedaviler, hastanede kalış süresi, advers etki ciddiyet skoru ve sonuçlanma durumları ile ilgili bilgileri acil tıp asistanları tarafından çalışma formuna kaydedildi (Ek.1 Form).

Başvurudan sonraki gün, araştırma ekibi tarafından, çalışmaya dâhil edilme ölçütlerini karşılayanların ilaç kullanımı ve AİR gelişimi açısından nedensellik ilişkisi sorgulandı. Hastaların kullandıkları ilaçlar, Anatomik Terapötik indeks (ATC)'ye göre yapıldı (Tablo 2). Hastaların acil serviste aldıkları kodlar ise ICD-10'a (International Classification of Diseases) göre sınıflandırıldı (Tablo 3).

Astım gibi mevsimsel hastalıklarda ilaç kullanımına bağlı acil servise başvuran hasta sayısı etkilenebileceğinden çalışmamız, yedi günlük dört farklı zaman diliminde gerçekleştirildi:

- Yaz alışma grubu: 10-17.07.2010
- Sonbahar alışma grubu: 16-23.10.2010
- Kış alışma grubu:16-23.01.2011
- İlkbahar alışma grubu:18-25.04.2011

Tablo 2. İlaçların Anatomik Terapötik İndeks (ATC) Kodları

ATC Grubu	İlaçlar
A	Sindirim sistemi ve matabolizma
B	Kan ve kan oluşturan organlar
C	Kardiyovasküler sistem
D	Dermatolojikler
G	Genitoürinersistem ve cinsiyet hormonları
H	Sistemik hormonal preparatlar,cinsiyet hormonları ve insülin hariç
I	Sistemik kullanılan antimikrobialler
L	Antineoplastik ve immünmodülatör ilaçlar
M	Kas-iskelet sistemi
N	Sinir sistemi
O	Antiparazitik ürünler,insektisitler,repellantlar
R	Solunum sistemi
S	Duyu organları
V	Diğer

Tablo 3. ICD-10 Tanı Kodları

A00-B99	Enfeksiyon ve Paraziter Hastalıklar
C00- D48	Neoplazmlar
C00-D48	Kan ve Kan Yapıcı Organ Hastalıkları ve Bağışıklık Sistemini İçeren Hastalıklar
E00 - E90	Endokrin, Nutrisyonel ve Metabolik Hastalıklar
F00-F99	Akıl ve Davranış Bozuklukları
G00-G99	Sinir Sistemi Hastalıkları
H00-H49	Göz ve Gözle Bağlantılı Doku Hastalıkları
H60-H95	Kulak ve Mastoid Oluşum Hastalıkları
I00-I99	Dolaşım Sistemi Hastalıkları
J00-J99	Solunum Sistemi Hastalıkları
K00-K93	Sindirim Sistemi Hastalıkları
L00-L99	Cilt ve Cilt altı Dokusu Hastalıkları
M00-M99	Kas-İskelet ve Bağ Dokusu Hastalıkları
N00-N99	Ürogenital Sistem Hastalıkları
O00-O99	Gebelik, Doğum ve Lohusalık Dönemi Hastalıkları
P00-P96	Perinatal Dönemden Kaynaklanan Hastalıklar
Q00-Q99	Konjenital Malformasyon, Deformasyon ve Kromozom Anomalileri
R00-R99	Semptomlar ve Anormal Klinik ve Laboratuvar Bulguları
S00-T98	Yaralanma, Zehirlenme ve Dış Nedenlere Bağlı Diğer Durumlar
V01-Y98	Hastalık ve Ölümün Dış Nedenleri

VII. 3. Çalışma konusunda bilgilendirme ve ön çalışma

Çalışma öncesinde , araştırma ekibi tarafından tüm acil servis hekimlerine yarım günlük bir farmakovijilans eğitimi verildi.

10-11.06.2010 tarihinde ön çalışma yapıldı. Veri toplama aşamaları ve advers etkide nedensellik ilişkisinin saptanmasında kullanılacak formlar değerlendirildi.

VII. 4. Çalışmaya alma ve dışlama ölçütleri

a. Çalışmaya alma ölçütleri

Öyküsünde son 15 gün içinde ilaç kullanımı olan 17 yaşın üstündeki hastalar çalışmaya alındı.

b. Çalışmadan dışlama ölçütleri

1. Son 15 gün içerisinde ilaç yada tedavi edici diğer madde alımı olmayan ya da öyküsü şüpheli olan hastalar
2. İstemli ya da kaza ile yüksek doz ilaç alımı nedeni başvuran hastalar
3. Alkol ya da diğer toksinlerle akut zehirlenme ile başvuran hastalar
4. İlaç kötüye kullanımı olan hastalar
5. Travma nedeni ile acil servise başvuran hastalar

VII. 5. Nedensellik değerlendirmesi

Öyküsünde ilaç kullanımını olan hastalara ilişkin çalışma kapsamında doldurulan formlar ve hasta dosyaları, ertesı gün proje ekibi tarafından incelenerek acil servise başvuru nedeninin AİR olup olmadığı konusunda nedensellik değerlendirmesi yapıldı. Proje ekibinde iki acil tıp uzmanı, iki kıdemli acil tıp asistanı, iki tıbbi farmakoloji uzmanı ve bir halk sağlığı uzmanı yer aldı. Nedenselliğin değerlendirilmesinde DSÖ-UMC Nedensellik Kategorileri kullanıldı (Tablo 4).

Tablo 4. DSÖ nedensellik Kategorileri

Kategoriler	Zaman ilişkisi	Diğer ilaç/hastalık Dışlandı	Dechallenge (İlacın kesilmesi)	Rechallenge (Tekrar değerlendirme)
<input type="checkbox"/> Certain (Kesin)	Evet	Evet	Evet	Evet
<input type="checkbox"/> Probable/Likely (Olası / Muhtemel)	Evet	Evet	Evet	Hayır
<input type="checkbox"/> Possible (Olanaklı)	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
<input type="checkbox"/> Unlikely (Olası değil)	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
<input type="checkbox"/> Conditional/ Unclassified (Koşullu / Sınıflandırılmamış)	Olay ya da laboratuvar test bozukluğu • Uygun bir değerlendirme için daha fazla bilgiye ihtiyaç var ya da • Ek bilgi sorgulanması gerekli			
<input type="checkbox"/> Unassessable/ Unclassifiable (Değerlendirilemez/ Sınıflandırılmaz)	Rapor advers olayı düşündürüyor • Bilgi yetersiz ve çelişkili olduğundan karar verilemez • Bilgi desteklenmedi ya da doğrulanmadı			

Birden fazla ilacın kullanımını durumunda her ilaç ayrı ayrı değerlendirildi. İlaç-ilaç, ilaç-bitkisel ürün etkileşimleri de dikkate alındı. Ayrıca hastaneye başvuran hastaların sonuç bilgileri ve AİR ciddiyeti skorları kaydedildi.

VII. 6. Hastaneye başvuran hastaların sonuçları ve ciddiyet skoru

C0: Acil ciddiyeti yok

C1: Spontan regresyon

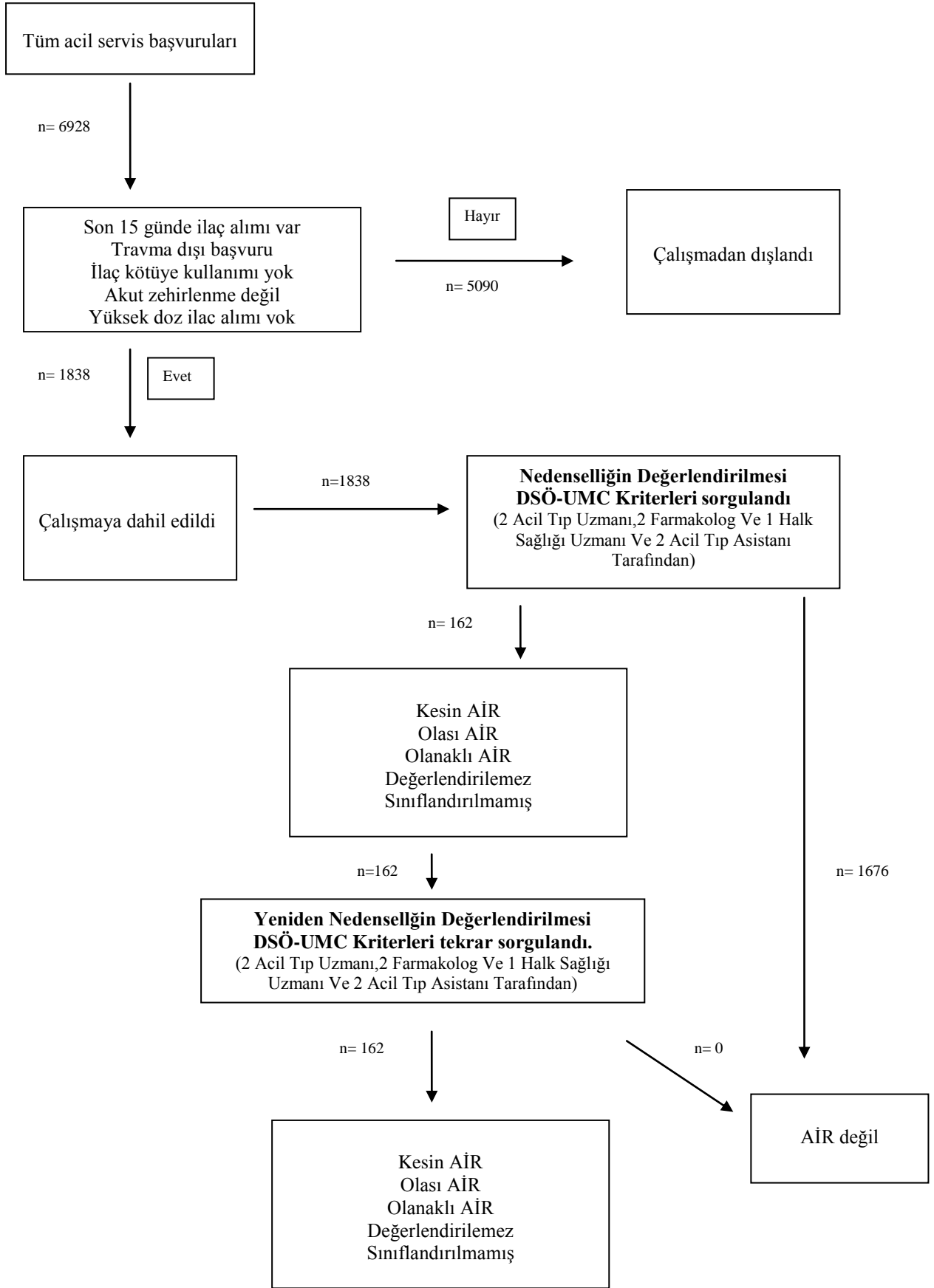
C2: Semptomatik tedavi sonrasında regresyon

C3: Hayatı tehdit edici risk olmaksızın 24 saat üzerinde hastanede kalma

C4: Hayatı tehdit edici risk ya da lm

VII. 7. İstatistik analiz

Çalışmaya ait veriler Statistical Package for the Social Sciences 15.0 (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) programına kaydedildi. Parametrik verilerin karşılaştırmasında student t testi, parametrik olmayan verilerin karşılaştırmasında ki kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ 'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil.1 Çalışma Akış Şeması

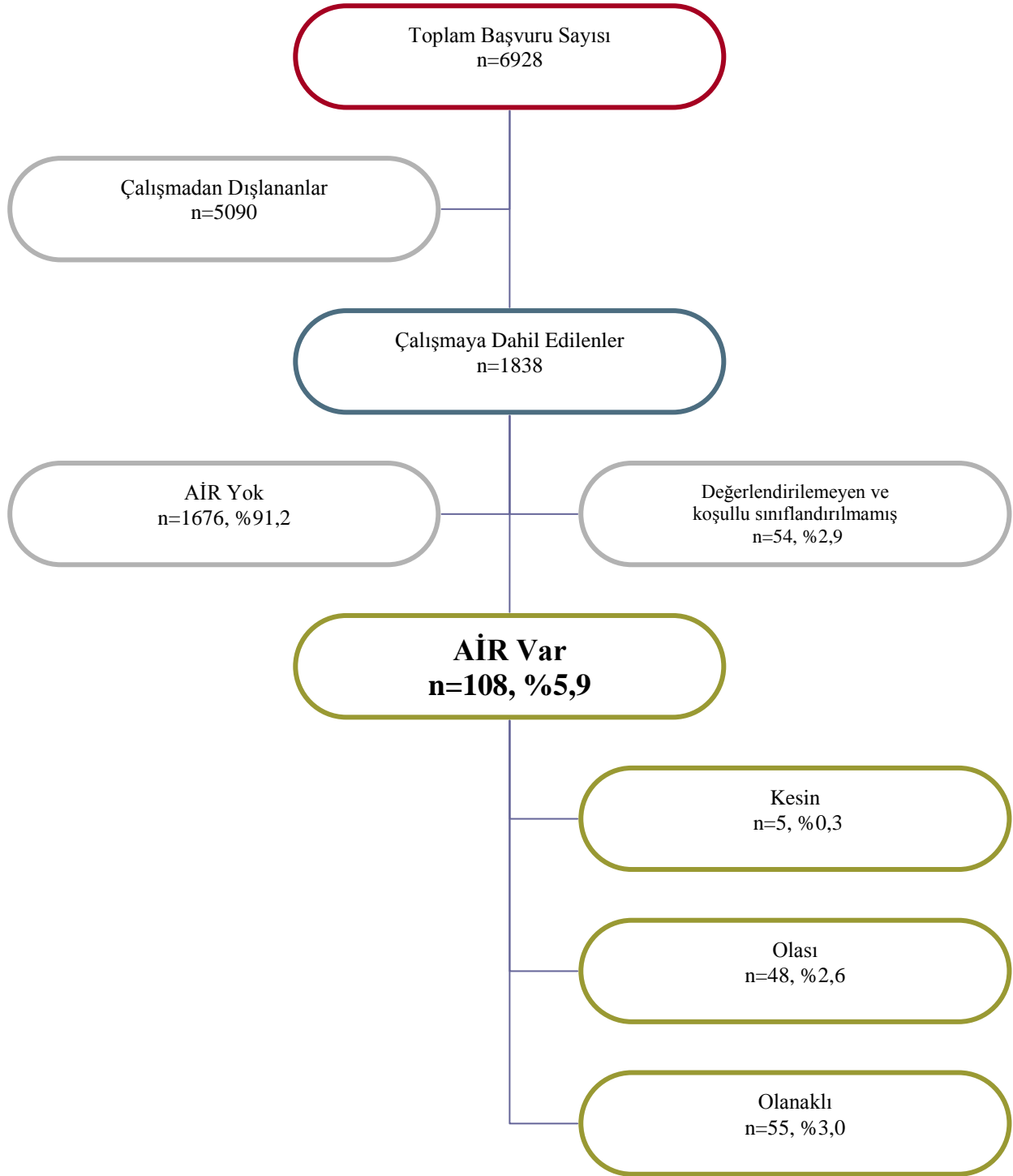
VIII. BULGULAR

VIII. 1. Ön çalışma bulguları

10-11.06.2010 tarihleri arasında yapılan ön çalışmada veri toplama aşamaları ve advers etkide nedensellik ilişkisinin saptanmasında kullanılacak formlar değerlendirildi. Ön çalışma süresince acil servise başvuran 173 hastadan 77 (%44,50) 'si dışlama ölçütlerine göre çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dâhil edilen 96 (%55,50) hastada saptanan ilaç advers etkilerinin, %1,04'ü (n=1) kesin, %3,13 'ü (n=3) olası, %3,13 'ü (n=3) olanaklı, %61,75 'i (n=66) olası değil, %23,95 'i (n=23) değerlendirilemez olarak saptandı. Yapılan pilot çalışma neticesinde; çalışma süresince erişkin acil servise başvuran ve çalışmaya dâhil edilen 96 hastada advers ilaç reaksiyon sıklığı %7.30 olarak saptandı.

VIII. 2. Çalışma bulguları

A.Çalışmanın evreni: Çalışmamızın yapıldığı dönemde Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil servisine toplam 6928 hasta başvurdu (Şekil 2).



Şekil 2. Çalışma Verileri Akış Şeması

Acil servis başvuruları arasında ilaç kullanımına bağlı AİR'lerinin , %50,9'u (n=55) olanaklı , %44,5 'i (n=48) olası, % 4,6'sı (n=5) kesindi.

Çalışmadan dışlanan 5090 hastanın ise dışlama ölçütlerine göre dağılımları Tablo 6'daki gibiydi.

Tablo 5. Çalışmadan dışlanan hastaların dışlama nedenleri

Dışlama nedeni	n	%
Son 15 gün içerisinde ilaç ya da tedavi edici diğer madde alımı olmaması	3592	70,6
Travma nedeni ile acil servise başvuran hastalar	1442	28,3
İstemli ya da kaza ile yüksek doz ilaç alımı nedeniyle başvuran hastalar	34	0,7
Alkol ya da diğer toksinlerle akut zehirlenme ile başvuran hastalar	16	0,3
İlaç kötüye kullanımı olan hastalar	6	0,1
Toplam dışlanan hasta sayısı	5090	100,0

B. Demografik Veriler:

- a. Yaş:** Çalışmaya dâhil edilen 1838 hastanın yaş ortalaması $51,1 \pm 19,2$ idi (Aralık: 18-95). AİR olanların ve olmayanların yaş ortalaması sırasıyla $51,1 \pm 19,9$ ve $51,1 \pm 19,1$ olarak bulundu. Her iki grupta yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,950$). AİR olan hastaların 103'ü (%67,6) 65 yaşın altında iken, 35'i (%32,4) 65 yaş ve üstündeydi. 65 yaş ve üstü hastalar ve 65 yaş altı hastalar arasında AİR gelişme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2 = 1,01$, $p=0,315$). Çalışmaya dahil edilen hastaların %71,8'i ($n=1320$) 65 yaş ve altındayken, %28,2'si ($n=518$) 65 yaş üzerinde olarak saptandı.
- b. Cinsiyet:** Hastaların 783'ü (%42,6) erkek ve 1055'si (%57,4) kadın olarak saptandı. AİR olanların %45,3 si erkek, %54,7'si kadın olarak, AİR olmayanların %42,7 si erkek ve %57,3 ü kadın olarak saptandı. Cinsiyetler açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($\chi^2=0,204$, $p=0,652$).
- c. Eğitim durumu:** Hastaların eğitim durumları incelendiğinde, lise mezunu (%24,8, $n=456$) olanların çoğunlukta olduğu, bunu ilkokul mezunu (%23,1 , $n=424$), üniversite mezunu (%20,8, $n=382$), eğitim durumu bilinmeyenler (%14,3 , $n=262$),

ortaokul mezunu (%11,8 , n=216) ve okur-yazar olmayanların (%5,3 , n=98) izlediği saptandı.

d. Meslek: Hastaların %28,3'ünün (n=520) ev hanımı, %24,9'unun (n=457) emekli, %18,3'ünün (n=336) işçi ya da memur, %12,6'sının (n=232) mesleği bilinmiyor, %6,7'sinin (n=123) öğrenci, %5,9'unun (n=108) diğer meslek mensubu olduğu, %0,8'inin (n=15) işveren olduğu, %2,5'inin (n=47) meslek bilgilerine ulaşamadığı gözlemlendi.

C. Alışkanlıklar: Hastaların (%74,4 , n=1367) büyük çoğunluğunun alışkanlığı olmadığını, bunu %19,3 (n=354) ile sigara kullananların, %4,3 (n=79) ile alkol ve sigara kullananların, %1,7 (n=32) ile alkol kullananların ve %0,4 (n=6) ile diğer keyif verici maddeleri kullananların izlediği gözlemlendi.

D. Allerji ve AİR Öyküleri: Hastaların (%91,3 , n=1679) büyük çoğunluğunun herhangi bilinen bir allerjisi olmadığını, %3,3'ünün (n=61) ilaç, %3,2'sinin (n=59) çevresel, %0,7'sinin (n=12) diğer etkenlere allerjisi olduğu, %0,5'inin (n=10) besin allerjisi olduğu ve %1'inin (n=17) allerji öyküsüne ulaşamadığı gözlemlendi. Çalışmaya dâhil edilen 1838 hastadan 75'inin (%4,1) daha önce advers ilaç reaksiyonu öyküsü mevcuttu bu hastaların önceden bu öyküye neden olan ilaçlarının ATC kodları Tablo-7'de gösterilmektedir.

Tablo 6. Önceden AİR öyküsü olan hastaların öykülerindeki farmakolojik ajanların ATC kodları

Daha önceden AİR'na neden olan ilaçların ATC kodu	n	%
Bilinmeyen ilaç	30	40,0
J-Sistemik kullanılan antimikrobiyaller Penisilin (n=12), bilinmeyen antienfektif (n=10), trimetoprim-sülfametaksazol (n=2), amoksisilin-klavulonik asit (n=1)	25	33,3
N-Sinir sistemi ilaçları Asetilsalisilik asit (n=1), parasetamol (n=2), alprozolam (n=1), fentanil (n=1), bilinmeyen antidepresan (n=1), metamizol sodyum (n=4)	10	13,3
A-Sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları İnsülin (n=1), metaklorpropamid (n=1)	2	2,7
C-Kardiyovasküler sistem ilaçları Metoprolol (n=2)	2	2,7
H-Sistemik hormonal preparatlar (seks hormonu ve insülin hariç) Steroid (n=2)	2	2,7
R-Solunum sistemi ilaçları Psödoefedrin içerenler (n=2)	2	2,7
M-Kas iskelet sistemi ilaçları İbuprofen (n=1)	1	1,3
L- Antineoplastik ve immünomodülatör ilaçlar Metotreksat (n=1)	1	1,3
Toplam	75	100,0

Advers ilaç reaksiyonu olarak saptanan 108 hastanın %10,2'si (n=11) daha önceden advers ilaç reaksiyonu öyküsü bulunan hastalar iken , %89,8'inin (n=97) advers ilaç reaksiyonu öyküsü mevcut değildi (Tablo 8).

Tablo 7. Hastaların tıbbi öykülerindeki AİR mevcudiyeti ve yeni gelişmiş AİR durumları

	AİR +		AİR -		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Daha önce AİR +	11	15,3	61	84,7	72	100,0
Daha önce AİR -	97	5,7	1615	94,3	1712	100,0

Advers ilaç reaksiyonu gelişen ve gelişmeyen olgulara bakıldığında , tıbbi öyküsünde daha önce AİR geçirenlerde geçirmeyenlere göre AİR olma sıklığı anlamlı düzeyde daha fazla idi ($\chi^2=9.598$, $p=0,002$).

Çalışmamızda advers ilaç reaksiyonu olduğu saptanan ve daha öncede AİR öyküsü bulunan 11 hastanın daha önceki AİR öykülerine neden olan ilaçlar ; %27,2 (n=3) Bilinmeyen ilaç, %18,2 (n=2) Penisilin, %18,2 (n=2) Metaprolol, %9,1 (n=1) Klaritromisin, %9,1 (n=1) İnsülin, %9,1 (n=1) Fentanil, %9,1 (n=1) bilinmeyen antienfektif olarak bulundu.

Öyküsünde AİR (+) olan ve çalışmamızda AİR (+) saptanan hastaların (n=11) beşinin aynı ilaca bağlı advers etki ile acil servise başvurduğu saptandı (Tablo. 9).

AİR öyküsü bulunan ve AİR saptanan 11 hastanın daha önceki ve şimdiki AİR'una neden olan ilaçlar ayrıntılı olarak incelendiğinde Tablo 9 elde edildi.

Tablo 8. Öyküsünde AİR (+) olan hastaların acil servise AİR nedeni ile başvurularına neden olan ilaçlar

Hasta no	Öyküdeki AİR'den sorumlu	Çalışmadaki AİR'den sorumlu
1	Bilinmeyen İlaç	Siprofloksasin
2	Bilinmeyen İlaç	Siprofloksasin
3	Bilinmeyen İlaç	Parasetamol
4	Penisilin	Oksolamin Fosfat
5	Penisilin	Penisilin
6	Metaprolol	Metaprolol
7	Metaprolol	Etodolak
8	Klaritromisin	Klaritromisin
9	İnsülin	İnsülin
10	Fentanil	Fentanil
11	Bilinmeyen antienfektif	Gentamisin

E. Hastaların başvuru yakınmaları:

Çalışmada AİR saptanan hastaların acil servise geliş şikayetleri sıklık sırasına göre sıralandığında en sık beş yakınma; kaşıntı (%19,4 , n=21), karın ağrısı (%14,8 , n=16), ishal (%10,2 , n=11), dudak ve yüzde şişlik (%4,6 , n=5), çarpıntı (%3,7 , n=4) ve bilinç bulanıklığı (%3,7 , n=4) olarak saptandı.

AİR olan hastaların başvuru şikayet ve bulgularının ait olduğu sistemler incelendiğinde ensik (%35,6 , n=36) gastrointestinal sistem, (%25,7 , n=26) deri, (%11,9 , n=12) sinir sistemi olarak saptandı (Tablo 10).

Tablo 9. Hastaların şikayet ve bulgularının ait olduğu sistemler

Şikayet ve belirti bulunan sistem	AİR var		AİR yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Baş boyun sistemi	11	10,9	271	16,7	282	16,3
Kardiyovasküler sistem	7	6,9	209	12,8	216	12,6
Solunum sistemi	4	4,0	233	14,3	237	13,7
Gastrointestinal sistem	36	35,6	276	17,0	312	18,0
Kas iskelet sistemi	2	2,0	153	9,4	155	9,0
Genitoüriner sistem	2	2,0	170	10,5	172	10,0
Sinir sistemi	12	11,9	208	12,8	220	12,7
Deri	26	25,7	51	3,1	77	4,5
Diğer	1	1,0	55	3,4	56	3,2
Toplam	101	100,0	1626	100,0	1727	100,0

F. AİR nedeni olan ilaçlara ait bilgiler

a. **İlaç bilgileri:** Advers ilaç reaksiyonu saptanan hastalarda AİR oluşmasına neden olan ilaçlar ATC kodlarına göre sınıflandırıldı (Tablo 11).

Tablo 10. AİR nedeni olan ilaçların ATC sınıflaması

ATC		n	%
J	Sistemik kullanılan antimikrobiyaller Amoksisilin-klavulonat (n=8), Siprofloksasin (n=5), Sefpodoksim (n= 3) , Levofloksasin (n=3), Sefoklor monohidrat (n=2), Sefuraksim aksetil (n=3), Gentamisin (n=2), Amoksisilin (n=1) , Nitrofurantoin (n=1) , Seftriakson (n=1) , Ampisilin-sulbaktam (n=1), Spiromisin (n=1), Moksifloksasin (n=1), Klaritromisin (n=1), Penisilin (n=1), Lorakarbef (n=1), Grip aşısı (n=1), Adı bilinmeyen (n=1)	37	31,6
A	Sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları İnsülin (n=4), Lanoprazol (n=3), Saccharomyes boulardii (n=3), Trimebutin (n=2), Magnezyum hidroksit (n=2), Oral antidiyabetik (n=1), Skopolamin butilbromür (n=1), Gingseng eksteresi (n=1)	17	14,5
B	Kan ve kan yapan organlarla ilgili ilaçlar Kumadin (n=8), Klopidoğrel (n=3), Asetilsalisilik asit (n= 3)	14	12,0
M	Kas-iskelet sistemi ilaçları Adı bilinmeyen (n=3), Diklofenak potasyum (n=3), Diklofenak sodyum (n=1), Etodolak (n=1), Tiyokolsikozid (n=1), Flurbiprofen (n=1), Naproxen (n=1), Deksketoprofen tremetamol (n=1)	12	10,3
N	Sinir sistemi ilaçları Parasetamol (n= 5), Asetilsalisilik asit (n=2), Tramadolol (n=1), Fentanil (n=1), Fluoksetin HCL (n=1), Haloperidol (n=1), Karbamazapin (n=1)	12	10,3
C	Kardiyovaskuler sistem ilaçları Spirinolakton (n=4), Valsartan (n=1), Valsartan+hidroklorotiazid (n=1), Trimetazidin (n=1), Metaprolol (n=1)	8	6,8
R	Solunum sistemi ilaçları Parasetamol+Kodein fosfat (n=3), Parasetamol+pseudefedrin HCL (n=2), Asetilsistein (n=1), Oksolamin fosfat (n=1), Levodropropazin (n=1)	8	6,8
	Bitkisel Ürünler Altın çilek (n=3)	3	2,6
V	Değişik amaçlarla kullanılan ilaçlar İpromit (n=1), Sodyum iyoksitolamat (n=1)	2	1,7
H	Sistemik hormonal preparatlar(Cinsiyet hormonları ve insülinler dışında) Levatiroksin sodyum (n=1), Metilprednizolon (n=1)	2	1,7
D	Dermatolojik ilaçlar İzokanazol (n=1)	1	0,9
G	Genitoüriner sistem ve cinsiyet hormonları Follitropin beta (n=1)	1	0,9
	Toplam	117	100,0

b. İlaç alım yolu: Bu hasta grubunda ilaçların kullanım yollarına bakıldığında; %88 (n=95) hastanın oral, %10,2 (n=11) hastanın intamusküler veya subkutan , %1,8 (n=2) hastanın intravenöz yolla ilaç kullandığı görüldü.

c. İlaç öneri yolu: Çalışmada AİR varlığı saptanan 108 hastanın kullanmakta olduğu ilaçların %87 sinin (n=94) hekim reçetesi, geriye kalan %13'ünün (n=14) hekim dışında bir öneri ile kullandıkları belirlendi.

d. İlaç kullanım süresi: Acil servise AİR nedeniyle başvuran hastaların çoğunluğunun (%75,0, n=81) AİR'ye neden olan ilacı kullanım süresinin 15 günden kısa, %25,0'nın (n=27) ise 15 günden uzun süre ile ilacı kullandığı saptandı.

e. Kullanılan ilaç sayısı: Advers ilaç reaksiyonu saptanan hastaların kullandıkları ilaç yada etkin madde sayısı incelendiğinde; %35,2'sinde (n=38) tek ilaç, %33,3'ünde (n=36) iki ilaç, kalanında da (%31,5 , n=34) üç veya daha fazla ilaç kullanımı olduğu saptandı. Advers ilaç reaksiyonu saptanan hastaların kullandıkları ilaçların sayısının ortalaması 2.5 ± 1.7 olarak saptandı.

f. İlaç etkileşimi: Ayrıca AİR saptanan 108 hastanın %56,5'inde (n=61) ilaç-ilaç etkileşimi yoktu. Hastaların %39,8'inde (n=43) ilaç-ilaç etkileşimi olasıyken, %3,7'sinde (n=4) ilaç ilaç etkileşimi vardı.

G. AİR ciddiye sınıflaması: Saptanan AİR'lerinin %20,4'ü ciddi advers etki olarak değerlendirildi.

H. Hastaların acil servis tanıları: Çalışmada AİR olduğu saptanan 108 hastanın almış olduğu tanıları ICD-10 tanı koduna göre sınıflandırıldı (Tablo 12).

Tablo 11. AİR saptanan hastaların acil serviste aldıkları tanılara ilişkin ICD-10 kodları

ICD 10 KODLARI	n	%
Sindirim sistemi hastalıkları	42	38,9
Deri ve subkutanöz doku hastalıkları	25	23,2
Endokrin,beslenme ve metabolic hastalıklar	10	9,3
Yaralanma, zehirlenme ve diğer dış nedenlerin kesin sonuçları	9	8,3
Başka yerde sınıflanmamış semptomlar, belirtiler ve anormal klinik ve laboratuvar bulguları	8	7,4
Dolaşım sistemi hastalıkları	7	6,5
Genito ürinersistem hastalıkları	4	3,7
Solunum sistemi hastalıkları	1	0,9
Sinir sistemi hastalıkları	1	0,9
Ruhsal ve davranışsal bozukluklar	1	0,9
Toplam	108	100,0

I. Hastaların sonlanım bilgileri: Çalışmaya dâhil edilen 1838 hastanın %87,6' sını (n=1611) acil servisten taburcu edildi. %7,4 (n=136) hasta servise, %1,6 (n= 29) hasta yoğun bakıma yatırıldı. Hastaların %0,3' ü (n=5) ölürken, %0,2'si (n=4) sevk edildi. Hastaların, %2,9' u (n=53) ise kendi isteği ile acil servisten ayrıldı (Tablo 13). AİR olan ve olmayan hastaların sonlanımları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=1,431$, $p=0,921$).Ciddi advers etki saptanan hastaların servis ya da yoğun bakıma yatış oranları anlamlı olarak daha yüksekti ($\chi^2=9,875$, $p=0,020$, Tablo 13).

Tablo 12. Hastaların nedensellik kategorileri ve sonlanımları

Nedensellik kategorisi	Taburcu		Servis yatışı		Yoğun bakım yatışı		Ölüm		Sevk		Kendi isteği ile terk		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AİR yok	1467	87,6	128	7,6	26	1,6	5	0,3	4	0,2	46	2,7	1676	100,0
AİR var	96	88,9	6	5,6	2	1,8	0	0,0	0	0,0	4	3,7	108	100,0
Advers etki	80	93,0	2	2,3	1	1,2	0	0,0	0	0,0	3	3,5	86	100,0
Ciddi advers etki	16	72,7	4	18,3	1	4,5	0	0,0	0	0,0	1	4,5	22	100,0
Toplam	1563	87,6	134	7,5	28	1,6	5	0,3	4	0,2	50	2,8	1784	100,0

IX - TARTIŞMA

Çalışmamızda acil servise AİR nedeni ile başvuranların, tüm hastaların %5,9'unu oluşturduğunu saptadık. Dünyada AİR konusunda en çok veriye sahip olan Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal AİR projesi kapsamında 63 hastanede yürütülen çalışmada yıllık 21.298 AİR olgusunun acil servislere başvurduğu bildirilmiştir (21). Avrupa'da ise, İtalya'da Capuano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada acil servis başvurularının % 1,22'sini AİR'lerinin oluşturduğu bildirilmiştir (1). Tüm hastane başvurularında AİR sıklığı, Slovenya'da Brvar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %5,7 (6), Fransa'da Quineau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 3,2 (3), İtalya'da Trifiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %3,3 (5) olarak bulunmuştur. Çalışmamızın verileri Avrupa ve ABD 'de AİR nedeni ile acil servise başvuru oranları ile uyumludur.

Hohl ve arkadaşları, acil servise yapılan başvurular arasında DSÖ-UMC sınıflandırmasına göre , AİR'lerinin %65,6'sının olası, %14,8'inin kesin, % 3,3'ünün ise olanaklı olduğunu bildirmişlerdir (22). Bizim çalışmamızda ise AİR'lerinin , %50,9'u (n=55) olanaklı , %44,5 'i (n=48) olası, % 4,6'sı (n=5) kesin olduğunu saptadık. DSÖ- UMC sınıflamasına göre kesin AİR'u diyebilmek için gerekli koşullardan biri AİR'a neden olan ilacın hastaya tekrar verilmesi ve aynı AİR'u oluşturmasıdır (Tablo 4). Araştırmamızda kesin AİR oranının düşük olması, acil serviste AİR nedeni olduğu düşünülen ilacın hastaya tekrar verilememesine bağlı olabilir.

Hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında, Brvar ve ark. yaptığı çalışmada AİR saptanmayan grupta yaş ortalaması 65.2 iken AİR olan grupta bu değer 71.5 olarak bulunmuştur (6). Çalışmamızda ise AİR saptanan ve saptanmayan gruplarda yaş ortalaması hemen hemen aynı bulundu (sırasıyla 51.1 ve 51.0). Bunun nedeninin hastanemize başvuran hasta popülasyonunun genç olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

AİR görülme sıklığının yaşlı hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmektedir (1,4,5). ABD Ulusal AİR projesi kapsamında yapılan çalışmada AİR saptanan hastaların yaklaşık dörtte birinin 65 yaş ve üstünde olduğu saptanmıştır (21). Çalışmamızda da benzer olarak AİR saptanan hastaların yaklaşık üçte birinin (%32,4) 65 yaş ve üzerinde olduğu görüldü. ABD Ulusal AİR projesinde AİR olan hastaların % 16,7'si hastaneye yatırılmış ve bu hastaların %48'inin 65 yaş ve üstünde olduğu saptanmıştır (21). Çalışmamızda AİR saptanan ve hastaneye yatırılan 65 yaş ve üzeri hastaların oranı (%75) diğer çalışmalara göre daha yüksek olarak saptandı. Bu oran, yaşlı hastaların daha fazla komorbid hastalığa sahip olmaları ve daha çok ilaç kullanmaları, bölgemizde bakımevi sayısının fazla olması ve bakımeviden gelen hastaların hastaneye yatırılma oranlarının daha fazla olması gibi nedenlere bağlı olarak yüksek bulunmuş olabilir.

ABD Ulusal AİR projesinde en sık gözlenen AİR'lerinin sırasıyla dermatolojik, gastrointestinal ve nörolojik sistemler ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastaların % 64,1'inde tek, % 26,6'sında iki ve % 9,3'ünde ise 3 veya daha fazla organ-sistem etkilenimine bağlı klinik bulgular görülmüştür (16). Bizim çalışmamızda da AİR nedeniyle acil servise başvuran hastaların bulguları diğer araştırma verileriyle uyumlu olarak gastrointestinal, dermal ve nörolojik sistemlerle ilişkiliydi. En sık görülen AİR'leri sırasıyla kaşıntı, karın ağrısı, ishal, dudak ve yüzde şişlik, çarpıntı ve bilinç bulanıklığı olarak saptandı.

En sık AİR 'a neden olduğu bildirilen ilaçlar; insülin, opioid analjezikler, nonsteroid antiinflamatuvarlar, antikoagulanlar, antimikrobiyaller ve antihistaminiklerdir (5). Çalışmamızda en sık AİR etkeni ilaç grubunun sistemik kullanılan antimikrobiyal ilaçlar olduğu saptandı. En sık AİR etkeni 2 ve 3. ilaç grubunda ise sırasıyla sindirim sistemi ve metabolizma, kan ve kan yapan organlar ile ilişkili ilaçlar saptandı.

Yapılan çalışmalarda AİR olan hastalarda kullanılan ilaç sayısının AİR olmayanlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (6). AİR'lerinin çoğunluğunda (% 85,2) tek ilacın , geri kalanında ise birden fazla ilaç kullanımının neden olduğu bildirilmiştir (21). Çalışmamızda ise AİR saptanan hastaların %35,1'i tek ilaç, %64,9'u birden fazla ilaç kullanmaktaydı. Buna göre kullanılan ilaç sayısı arttıkça AİR saptanma sıklığının da oransal olarak arttığı sonucunu çıkarabiliriz.

Çalışmamızda hastaların özgeçmişlerinde AİR olmasının yeni AİR gelişme riskini arttırdığını saptadık. Özgeçmişinde AİR olan ve yeniden AİR ile başvuran hastaların yarısında AİR etkeni daha önceki ile aynıydı. Bu nedenle öyküsünde AİR bulunan hastaların tekrarlayabilecek AİR konusunda bilgilendirilmeleri önem taşımaktadır.

AİR 'a bağılı ölüm oranları incelendiğinde ABD'de Lazarou ve arkadaşlarının meta-analizinde % 0,32 (16), Fransa'da Pouyanne ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %0,13 olduğu bildirilmiştir (4). Brvar ve arkadaşlarının Slovenya'da yaptığı çalışmada ise AİR saptanmayan grupta ölüm oranı %3,9 iken, AİR saptanan grupta %0 olarak bulunmuştur (6). Bizim çalışmamızda da AİR saptanmayan gruptaki ölüm oranı %0,3 iken AİR saptanan grupta bu oran % 0 olarak bulundu ve bu sonuçlar diğler araştırma verileri ile uyumluydu.

X – SONUÇLAR

1. Dünya verileri ile uyumlu olarak Dokuz Eylül Üniversitesi Acil servisine başvuran hastaların %5,9’unda ilaca bağlı advers etki saptanmıştır.
2. AİR gelişmesinde daha önce AİR öyküsünün olması önemli bir risk faktörüdür.
3. Genç popülasyon ile yaşlılar arasında AİR gelişme sıklığı açısından fark saptanmamasına karşın AİR nedeniyle hastaneye yatış oranı 65 yaş ve üzerindeki hastalarda daha sıktır.
4. AİR’e en sık neden olan ilaçlar antimikrobiyal ilaçlar ve en sık görülen AİR sindirim sistemi hastalıklarına bağlıdır.
5. Ülkemizde var olan AİR bildirim ve veri kayıt sistemlerinin geliştirilmesi AİR sıklığının ülke genelinde saptanması ve hasta güvenliğinin artırılmasına yönelik çalışmalara kaynak oluşturacaktır.
6. Acil servise dermatolojik, gastrointestinal veya nörolojik organ sistemlerini ilgilendiren yakınmalar ile başvuran hastalarda AİR akılda tutulmalıdır.

XI -KAYNAKLAR

1. Capuano A, Irpino A, Gallo M, Ferrante L, et al: Regional surveillance of emergency-department visits for outpatient adverse drug events. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65(7):721-8.
2. Capuano A, Motola G, Russo F, Avolio A, et al: Adverse drug events in two emergency departments in Naples, Italy: an observational study. *Pharmacological Res.* 2004; 50:631-36.
3. Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana JM, et al: Emergency department visits caused by adverse drug events: results of a French survey. *Drug Saf.* 2007; 30(1):81-8.
4. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B, Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ.* 2000, 320:1036.
5. Trifirò G, Calogero G, Ippolito FM, Cosentino M, et al: Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005 May; 14(5):333-40.
6. Brvar M, Fokter N, Bunc M, Mozina M. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clin Pharmacol.* 2009; 4;9:8.
7. Kennerfalk, A., et al., Geriatric drug therapy and healthcare utilization in the United kingdom. *Ann Pharmacother,* 2002. 36(5): 797-803.
8. McEwen C. Pharmacovigilance in emerging Markets. *Drug Delivery,* September 2009 [Electronical Journal], 27-29
9. Akici A, Oktay S. Rational Pharmacotherapy and Pharmacovigilance Volume 2, Number 1, January 2007
10. Satar S , Şardas S, Akıcı A. (2009). Farmakovijilans (İlaç Güvenliliği). *Acilde Klinik Toksikoloji, Nobel Kitabevi, Adana s: 57-65.*
11. Naldi L, Conforti A, Venegoni M, et al: Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:839-46.
12. Lindquist M, Edwards IR (2001) The WHO programme for International Drug Monitoring, its database, and the technical support of the Upssala Monitoring Center. *J Rheumatol* 28:1180–1187 17.
13. http://www.ieg.gov.tr/Default.aspx?sayfa=tufam_mevzuat&lang=tr-tr&thelawtype=6, Aralık 2011 tarihinde ulaşıldı.
14. <http://www.farmakovijilansdernegi.org/tarihce.php>, Aralık 2011 tarihinde ulaşıldı.

15. http://www.ctf.edu.tr/farma/farmakovijilans/farmakovijilans_yonetmelik.htm, Aralık 2011 tarihinde ulaşıldı.
16. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998, 15; 279(15):1200-5.
17. Gurwitz, J.H., et al., Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *Jama*, 2003. 289(9): 1107-16.
18. Tierney, W.M., Adverse outpatient drug events a problem and an opportunity. *N Engl J Med*, 2003. 348(16): 1587-9.
19. Slone-Epidemiology-Center, PATTERNS OF MEDICATION USE IN THE UNITED STATES 2005. A Report from Slone Survey. <http://www.bu.edu/slone/SloneSurvey/AnnualRpt/SloneSurveyWebReport2005.pdf>. 2004, Slone Epidemiology Center.
20. Aydınkaraçalıoğlu ND, Kayaalp O. Farmakovijilans. *Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler*, Pelikan Yayıncılık, Ankara 2007, s: 289-327
21. Budnitz, D.S., et al., National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *Jama*, 2006. 296(15): 1858-66.
22. Hohl CM, Nosyk B, Kuramoto L, Zed PJ, Brubacher JR, Abu-Laban RB, Sheps SB, Sobolev B. Outcomes of emergency department patients presenting with adverse drug events. *Ann Emerg Med*. 2011;58(3):270-279.

EK-1 FORM:Çalışma veri kayıt formu

ADVERS İLAÇ REAKSİYONU (AİR)

Başvuru tarihi:...../.../..... **Başvuru saati:**..... **Kayıt no:**

Hastanın Adı Soyadı:.....**Telefon:**.....

Hastanın protokol numarası:.....**Hastanın yaşı:**.....

Çalışmadan dışlama ölçütleri

- Son 15 gün içerisinde ilaç yada tedavi amaçlı diğer madde kullanım öyküsü yok
- İstemli (suicidal) ya da kaza ile yüksek doz ilaç alımı
- Alkol ya da diğer toksinlerle akut zehirlenme
- İlaç kötüye kullanımı
- Travma hastası

Seçeneklerden herhangi birisine olumlu yanıt verildiyse bundan sonraki soruları yanıtlamayınız...

Hastanın cinsiyeti: 0.Erkek 1. Kadın

Eğitim durumu: 0.Okur yazar değil 1.İlkokul 2.Ortaokul 3.Lise 4.Üniversite

Mesleği: 0.İşçi-Memur 1. Öğrenci 2.Emekli 3.İşsiz 4.Ev hanımı 5. İşveren 6.Diğer

Alışkanlıklar: 0.Sigara 1.Alkol 2. Madde (.....) 3.Diğer.....4. Yok

Özgeçmiş: 0.KAH 1.HT 2.Astım/Bronşit/KOAH 3. Kanser 4.DM 5.SVO

6.Böbr.Yetm 7.KC hastalığı 8.Romatizmal hast 9. Ruhsal hast 10.Diğer.....4. Yok

Allerjileri: 0.İlaç 1.Besin 2. Çevresel 3.Diğer 4. Yok

Başvuru yakınması (ayrıntılı yazınız)

Hastaneye başvurmasına neden olan yakınmalarının başlama zamanı:..... gün.....saat önce

Son 15 gün içinde maruz kalınan ilaç ve bitkisel ürün bilgileri:

	<u>İlaç (etken)</u>	<u>Kullanım nedeni</u>	<u>Kullanım yolu</u>	<u>Kullanım süresi</u>
		1. Hekim reçetesi 2. Eczacı önerisi 3. Kendisi yada diğer	1.Oral 2.İnh 3.Nazal 4.Dermal 5.İ.M 6.İ.V. 7.Göz 8.Rektalgün.....saat.....ay.....yıl
1			gün.....saat.....ay.....yıl
2			gün.....saat.....ay.....yıl
3			gün.....saat.....ay.....yıl
4			gün.....saat.....ay.....yıl
5			gün.....saat.....ay.....yıl

Son 15 gün içerisinde gıda takviyesi ya da ilaç dışı tedavi edici bir ürün kullanımı var mı?

(bitkisel ürün, vitamin takviyesi, Solgar ,.....) Ne kadar süre kullandı?.....

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Glukozamin | <input type="checkbox"/> Sarımsak hâpı |
| <input type="checkbox"/> Aloe vera | <input type="checkbox"/> Koenzim Q-10 yumuşak jelatin kapsül |
| <input type="checkbox"/> Evening primrose oil | <input type="checkbox"/> Pomegrante kompleks |
| <input type="checkbox"/> St John's wort | <input type="checkbox"/> Valerian root extract |
| <input type="checkbox"/> Quercetin complex | <input type="checkbox"/> Bal (Deli bal?) |
| <input type="checkbox"/> Zayıflama ürünü (Elma-krom, Formula 7,.....) | |
| <input type="checkbox"/> Enerji içeceği (Red-Bull, Burn, Wild Dragon,.....) | |
| <input type="checkbox"/> Diğer (.....) | |
| <input type="checkbox"/> Yok | |

Daha önce ilaç kullanımına bağlı AİR gelişmiş mi? 0. Evet 1. Hayır

Evet ise hangi ilaca karşı AİR gelişti?:.....

BELİRTİ VE BULGULAR:

Vital bulgular: TA:.../...mmHG, Nb:...../dk, SS:...../dk, Ateş:.....°C

Baş-boyun sistemi: 0. Yok 1. Var.....

Kardiyovasküler sistem: 0. Yok 1. Var.....

Solunum sistemi: 0. Yok 1. Var.....

Gastrointestinal sistem: 0. Yok 1. Var.....

Kas-iskelet sistemi: 0. Yok 1. Var

Genitoüriner sistem: 0. Yok 1. Var

Nöropsikiyatrik şikayetler: 0. Yok 1. Var

Dermatolojik şikayetler: 0. Yok 1. Var

Jinekolojik: 0. Yok 1. Var

Diğer şikayetler: 0. Yok 1. Var

Acil Servis Ön Tanısı:.....

Sonuç: 1. Taburcu 2. Servise yatış 3. YB yatış 4. Ölüm 5 Sevk 6 KİT

Hastanede kalış süresi:gün..... Saat

Ciddiyet skorlanması

C0. Ciddiyeti yok

C0a. Müdahale edilmeden kendiliğinden şikayetlerde düzelme

C0b. Semptomatik tedavi sonrasında şikayetlerde düzelme

C1. Ciddiyeti var

C1a. Ölüm (Ölüm Nedeni:.....)

C1b. Hayatı Tehdit Edici

C1c. Hastaneye Yatışa Sebep Olma ve/veya Yatış Süresini Uzatma (.....gün)

C1d. Kalıcı veya Belirgin Sakatlığa veya İş göremezliğe Neden Olma

C1e. Tıbbi olarak önemli (lütfen açıklayınız.....)

(Buradan sonrası proje ekibi tarafından doldurulacaktır)

WHO-UMC Nedensellik Kategorileri

Kategoriler	Zaman ilişkisi	Diğer ilaç/hastalık Dışlandı	Dechallenge (İlacın kesilmesi)	Rechallenge (Tekrar değerlendirme)
<input type="checkbox"/> Certain (Kesin)	Evet	Evet	Evet	Evet
<input type="checkbox"/> Probable/Likely (Olası / Muhtemel)	Evet	Evet	Evet	Hayır
<input type="checkbox"/> Possible (Olanaklı)	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
<input type="checkbox"/> Unlikely (Olası değil)	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
<input type="checkbox"/> Conditional/ Unclassified (Koşullu / Sınıflandırılmamış)	Olay ya da laboratuvar test bozukluğu • Uygun bir değerlendirme için daha fazla bilgiye ihtiyaç var ya da • Ek bilgi sorgulanması gerekli			
<input type="checkbox"/> Unassessable/ Unclassifiable (Değerlendirilemez/ Sınıflandıramaz)	Rapor advers olayı düşündürüyor • Bilgi yetersiz ve çelişkili olduğundan karar verilemez • Bilgi desteklenmedi ya da doğrulanmadı			

İlaç-ilaç etkileşimi: 1. Var 2. Yok 3. Olabilir 4. Değerlendirilemez

İlaç- bitkisel ürün etkileşimi: 1. Var 2. Yok 3. Olabilir 4. Değerlendirilemez

İlaç- diğer madde etkileşimi: 1. Var 2. Yok 3. Olabilir 4. Değerlendirilemez

AİR sınıflandırması (Tablo 1)

0. Advers Etki 1. Advers Olay

2. Ciddi Advers Etki 3. Beklenmeyen Advers Etki

Ek-2: DSÖ-UMC Nedensellik kategorileri

Nedensellik	Değerlendirme Ölçütleri
Kesin	İlaç alımı ve oluşan olay ya da laboratuvar test anormalliği arasında uygun bir zaman ilişkisi <ul style="list-style-type: none">• Hastalık ya da diğer ilaçlara bağlı açıklanamaz• İlacın kesilmesine olası yanıt (farmakolojik, patolojik)• Olay farmakolojik ya da fenomenik olarak kesin (objektif ya da spesifik tıbbi hastalık ya da tanımlanmış bir farmakolojik fenomen)• Gerektiğinde tekrar değerlendirme güvenli
Olası / Muhtemel	İlaç alımı ve oluşan olay ya da laboratuvar test anormalliği arasında uygun bir zaman ilişkisi <ul style="list-style-type: none">• İlaç ya da diğer olayların katkısı olası değil• İlacın kesilmesi klinik olarak uygun• Tekrar değerlendirme gerekmez
Olanaklı	İlaç alımı ve oluşan olay ya da laboratuvar test anormalliği arasında uygun bir zaman ilişkisi <ul style="list-style-type: none">• Diğer ilaçlar ve başka hastalıklarla da açıklanabilir• İlacın kesilmesi ile ilgili bilgi yok ya da net değil
Olası değil	İlaç alımı ve oluşan olay ya da laboratuvar test anormalliği arasında uygunsuz bir zaman ilişkisi (ama olanaksız değil) <ul style="list-style-type: none">• Hastalık ya da diğer ilaçlar makul olarak durumu açıklayabilir
Koşullu / Sınıflandırılmamış	Olay ya da laboratuvar test bozukluğu <ul style="list-style-type: none">• Uygun bir değerlendirme için daha fazla bilgiye ihtiyaç var ya da• Ek bilgi sorgulanması gerekli
Değerlendirilemez/ Sınıflandırılmaz	Rapor advers olayı düşündürüyor <ul style="list-style-type: none">• Bilgi yetersiz ve çelişkili olduğundan karar verilemez• Bilgi desteklenmedi ya da doğrulanmadı