





## **Advers İlaç Reaksiyonlarına Yaklaşım**

### **Approach to Adverse Drug Reactions**

Yusuf Ergün<sup>1</sup> , Duygun Altıntaş Aykan<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı,  
Klinik Farmakoloji Birimi, Kahramanmaraş, Turkey

#### **ABSTRACT**

Healthcare professionals, contrary to what is known, more frequently encounter adverse drug reactions during clinical practice. Irrespective from spontaneous reporting of pharmacovigilance system, these professionals, particularly physicians, should solve these problems immediately. However, at first they have to evaluate the causal relationship between adverse events and drugs and then initiate the necessary therapeutic interventions. If physicians ignore the potential roles of medications in the etiology of complaints of patients and instead prescribe new drugs towards new treatment goals, new adverse events would be unavoidable. Therefore, the presence of adverse drug reactions should always be questioned correctly and, if necessary, the patient's well-being should be ensured by essential changes in the treatment protocol. In this review, types of adverse drug reactions, principles regarding causality assessment and basic treatment approaches are outlined.

**Keywords:** Adverse drug reaction; causality; pharmacovigilance; treatment

#### **ÖZET**

Sağlık profesyonelleri advers ilaç reaksiyonları ile, bilinenin aksine, klinik pratikte daha sık karşılaşmaktadır. Farmakovijilans sisteminin spontan bildiriminden bağımsız olarak, bu profesyoneller, özellikle hekimler, bu problemleri hızlı bir şekilde çözmelidirler. Ancak, ilk önce advers olaylar ile ilaçlar arasındaki nedensellik ilişkisini değerlendirmeleri gerekmektedir ve daha sonra gerekli tedavi girişimleri başlatmalıdırlar. Hekimler ilaçların hastaların şikâyetlerindeki olası rollerini görmezden gelip yeni tedavi hedeflerine yönelik daha fazla ilaç yazma yoluna giderlerse, yeni advers olayların oluşması kaçınılmaz olacaktır. Bu nedenle advers ilaç reaksiyonlarının varlığı her zaman doğru bir şekilde sorgulanmalı ve gerektiğinde tedavi protokolündeki değişikliklerle hastanın esenliği sağlanmalıdır. Bu derlemede advers ilaç reaksiyonlarının tipleri, nedensellik analizi ile ilişkili prensipler ve temel tedavi yaklaşımları özetlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Advers ilaç reaksiyonları; farmakovijilans; nedensellik; tedavi

#### **Giriş**

Yunanca ilaç anlamına gelen “pharmakon” kelimesi ile latince tetikte olmak, uyanık olmak anlamına gelen “vigilans” kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşturulmuş farmakovijilans<sup>1</sup> Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer potansiyel sorunların saptanması, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yürütülen faaliyetler ve bilimsel çalışmalar” olarak tanımlanmaktadır<sup>2</sup>. Bu itibarla “ilaçların güvenliğini tanımlamak” ve “onların daha güvenli ve etkili kullanımlarını sağlamak” farmakovijilansın en temel amacıdır<sup>3,4</sup>. Advers ilaç reaksiyonu (AİR) şüphe edildiği anda sağlık meslek mensupları tarafından spontan bildirim yöntemi ile ulusal farmakovijilans merkezlerine bildirilmelidir. Bu raporlama sisteminden ayrı olarak sağlık profesyonelleri rutin tanı ve tedavi hizmetleri sırasında AİR ile kendilerine başvuran hastaların bu sorunlarını hızlı bir şekilde çözmek durumundadırlar. Neticede tüm hastane başvurularının yaklaşık %5’ini AİRLer oluşturmakta ve yatan hastaların da aşağı yukarı %10-20’si hastanede kaldıkları süre boyunca en azından bir AİR’ye maruz kalmaktadır<sup>5-7</sup>. Bu derlemede önce AİR sınıflandırılmasına, daha sonra AİR ile ilaçla arasındaki nedensellik ilişkisinin nasıl irdelenebileceğine ve son olarak da tedavi yaklaşımlarına değinilecektir.



## Advers İlaç Reaksiyonlarının Sınıflandırılması

AİR, kısaca “bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevap” olarak tanımlanmakta olup çeşitli şekillerde ortaya çıkabilmektedir<sup>8</sup>. Nitekim farmakovijilans sistemine göre bir ilaç takip eden reaksiyonlardan herhangi birine yol açıyorsa ciddi bir AİR söz konusudur: (i) ölüm, (ii) hayati tehlike, (iii) hastaneye yatma veya hastanede kalma süresinin uzaması, (iv) kalıcı veya belirgin sakatlık veya iş göremezlik, (v) doğumsal anomali veya doğumsal bir kusur, (vi) tıbbi olarak önemli olaylar<sup>8</sup>. Şiddetine göre alternatif bir sınıflama da bulunmaktadır ve bu AİR'nin tedavi planlamasını doğrudan etkilemektedir: (i) minör (Hastane yatışının uzatılmasına gerek yoktur. Tedavi ilacın kesilmesini, dozun azaltılmasını ve/ya da palyatif tedavinin verilmesini gerektirebilir.), (ii) orta (Hastanın incelenmesi için ileri testler veya prosedürler veya en az bir günlük artmış hospitalizasyon veya hastane başvurusu gerekebilir.), (iii) ciddi (İnatçı veya anlamlı maluliyet (örneğin transfüzyon veya yatış gerektiren ancak hemodinamik dengesizliği yol açmayan hemoraji) veya yoğun bakıma transfer gerekliliği), (iv) ciddi-hayati tehdit eden (Örneğin hipotansiyona yol açan hemoraji, hipoglisemik ensefalopati, ağır hiponatremi ve hastaneyi yatışı gerektiren akut böbrek yetmezliği), (v) ciddi-ölümcül (Hastanın ölümüne katkı yapan)<sup>9</sup>. Diğer taraftan AİRler başlangıçta tip A ve tip B olarak iki şekilde tanımlanmış, ardından zaman, süre ve doza bağlı olarak tipleri genişletilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1. Advers ilaç reaksiyonlarının sınıflandırılması**

Reaksiyonun tipi	Özellikler	Örnekler
Tip A (augmented) AİR	Sık görülme Abartılmış farmakolojik etki Tahmin edilebilir Doza bağımlı Düşük mortalite	Hidroksizin-kabızlık Kaptopril-kuru öksürük Hidroklorotiazid-hipokalemi Aspirin-kanama
Tip B (bizarre) AİR	Nadir görülme Farmakolojik etki ile ilgisiz Tahmin edilemez Dozdan bağımsız Yüksek mortalite	İmmünolojik: Penisilin anafilaksisi İdiyosenkratik: Abakavir hipersensitivitesi
Tip C (chronic) AİR	Nadir görülür Kümülatif doza bağımlı Zamana bağımlı	Kortikosteroidlerin hipotalamik-hipofizer-adrenal aksı suprese etmesi Bifosfonatların çenede osteonekroza yol açması
Tip D (delayed) AİR	Nadir görülür Zamana bağımlı Genellikle doza bağımlı İlacın kullanılmasının ardından tezahür	Karsinogenezis Tardiv diskinezi Teratojenenezis
Tip E (end-of-use) AİR	Nadir görülür İlacın kesilmesinden kısa bir süre sonra tezahür	Morfin veya diazepamı bağı kesilme sendromları
Tip F (failure) AİR	Sık görülür Doza bağımlı Sıklıkla ilaç etkileşimi kaynaklı	Bir enzim indükleyicisi ile kullanıldıklarında etkisiz kalan oral kontraseptifler

Not: Schatz SN, Weber RJ. Adverse Drug Reactions. PSAP 2015 CNS/Pharmacy Practice'den faydalanılarak hazırlanmıştır.

### 1- Tip A AİR

Tip A (augmented) AİR, ilaçların bilinen farmakolojik etkilerinden dolayı tahmin edilebilen ve yüksek morbidite düşük mortalite ile seyreden reaksiyonlardır<sup>10</sup>. Bu tip reaksiyonlar aşırı dozda verilen antihipertansif ilaçların ortostatik hipotansiyona ve insülinin hipoglisemiye yol açması gibi sıklıkla ilaçların bilinen primer ve/ya da sekonder farmakolojik etkilerinin şiddetlenmesi ile ortaya çıkan geçici reaksiyonlardır<sup>9,11,12</sup>. Genellikle iyi bir doz-cevap ilişkisi vardır; hastanın genetik faktörleri önemli rol oynayabilir; frekansları yüksektir; değişken olmakla birlikte şiddetleri hafiftir; tüm AİR'nin yaklaşık %80'ini

oluştururlar; ilk kez faz I-III sırasında tespit edilirler; hayvan modellerinde gösterilebilirler<sup>11,12</sup>. Bu tip reaksiyonlar böbrek yetmezliğine veya karaciğer hastalığına bağlı renal ve hepatik klirens azalmalarında veya ilaç etkileşimlerinde gerekli doz ayarlamaları yapılmadığında da görülebilirler<sup>9</sup>. Ayrıca reçete hatalarına bağlı olabildikleri gibi tatminkar terapötik etki elde etmek için yapılan titiz doz titrasyonlarında da ortaya çıkabilirler<sup>9</sup>.

## 2- Tip B AİR

Tip B (bizarre) AİR idiyosenkratik veya immünolojik, tuhaf ve yeni cevaplar olup ilacın bilinen farmakolojisinden hareketle tahmin edilemeyen reaksiyonlardır, yüksek morbidite ve mortalite ile seyredeler ve genellikle bir antidotları yoktur<sup>9,10,12,13</sup>. Ayrıca bu reaksiyonların diğer öne çıkan özellikleri şöyle özetlenebilir: (i) Aşık doz-cevap ilişkisi göstermezler, (ii) genellikle tanımlanmamış olsa da hastanın genetik faktörlerine bağlıdır ve sadece duyarlı hastalarda görülürler, (iii) frekansları düşüktür, (iv) değişken olmakla birlikte şiddetleri fazladır, (v) tüm AİR'nin yaklaşık %20'sini oluştururlar, (vi) genellikle ilk kez faz IV sırasında nadiren faz III sırasında tespit edilirler, (vii) hayvan modellerinde karşılıkları yoktur<sup>9,11,12</sup>.

Son 30 yılda idiyosenkratik reaksiyonlara zemin hazırlayan genetik faktörlerin tespiti noktasında anlamlı gelişmeler kaydedilmiş ve insan lökosit antijeni (HLA) genleri ile HLA-dışı genlerin bu olaya katkısı olduğu bazı AİRlerde gösterilmiştir<sup>13</sup>. İlkine verilebilecek bir örnek *HLA-B\*57:01* aleli taşıyan bireylerde tedavinin ilk altı ayında görülebilen ve hayatı tehdit edici ciddi bir reaksiyon olan abakavir hipersensitivitesidir<sup>12</sup>. Bu hipersensitivite cilt döküntüleri, ateş, kırıklık, gastrointestinal semptomlar ve respiratuvar semptomlardan oluşmaktadır<sup>14</sup>. Cilt döküntülerinin şiddetli formları Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekrolizis ve sistemik lupus eritamatozusa neden olabilir<sup>14</sup>. Eğer bir hasta hipersensitivite reaksiyonu deneyimlese abakavir kesilir ve semptomlar genellikle 72 saat içinde çözülür<sup>14</sup>. Abakavire tekrar başlamak kontrendikedir çünkü hayatı tehlikeye yol açan reaksiyona ve hatta ölüme bile yol açabilir<sup>14</sup>. HLA genleri ile ilişkili reaksiyona verilebilecek diğer bir örnek ise *HLA-B\*15:02* aleli ile ilişkili karbamazepin toksisitesidir (Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizis)<sup>13</sup>. HLA dışı genlerdeki mutasyonlar ilaçların dispozisyonunda ve kardiyotoksitesinde rol oynayabilmektedir<sup>13</sup>. Örneğin faz II ilaç metabolizması ile ilişkili *NAT2* genindeki bir polimorfizme bağlı yavaş metabolizma kalıbı izoniazide bağlı karaciğer hasarına yatkınlığı anlamlı olarak arttırmaktadır<sup>13</sup>. Benzer olarak EKG'de ilaca bağlı-QT uzamasına zemin hazırlayan iyon kanalı mutasyonları da önem arz etmektedir<sup>13</sup>. Örneğin iloperidon ve ziprasidon gibi atipik antipsikotik bazı ilaçların QT uzamasına bağlı tehlikeli aritmilere yol açma ihtimali vardır<sup>15</sup>.

İdiyosenkratik reaksiyonlar gibi immünolojik etyolojiye sahip alerjik AİRler de bu kategoride değerlendirilmektedir<sup>11,12</sup>. Bu bağlamda alerjik AİR'yi tip A AİR'den ayırtan bazı özellikleri mevcuttur. Örneğin tip A AİRler ilaç ilk kez alındığında ortaya çıkabilirken, ilaç alerjisi ilaçla ilk temasta ortaya çıkmaz; ilaç alerjisinde önce vücudun ilaçla tanışması, ona antikor veya lenfosit düzeyinde duyarlı hale gelmiş olması ve daha sonra aynı ilaçla tekrar karşılaşılması gerekir. Ancak ilaçların farkında olunmadan daha önceden alınmış olma ihtimali de bulunmaktadır<sup>16</sup>. Alerjik ilaç reaksiyonlarının belli bir insidansı vardır; hâlbuki tip A AİRler yeterli dozda verildiklerinde tüm bireylerde ortaya çıkabilirler<sup>16</sup>. Alerjik zemini bulunan insanlarda ilaç alerjisinin gelişmesi ihtimali daha yüksektir ve bunun kişilerin özgeçmiş hikâyesi alınırken tespiti mümkündür<sup>16</sup>. İlaç alerjisine ürtiker, kaşıntı, anjioödem, çeşitli vaskülit lezyonları ve eozinofili gibi bazı belirtiler eşlik edebilir<sup>16</sup>.

Alerjik reaksiyon tiplerinden en çabuk başlayan ve en sık rastlanılanı *tip I (anafilaktik) reaksiyon* olup sistemik anafilaksi ve lokal anafilaksi (ürtiker, bronkospazm ve anjioödem) şeklinde görülebilir<sup>16</sup>. Antijenin (ilacın) dokulardaki mast hücrelerinde yerleşen IgE'lere bağlanması ile bu hücrelerin içindeki histamin vb. otakoidlerin degranülasyonu sonucunda reaksiyon ortaya çıkar<sup>9</sup>. Anafilaktik reaksiyona görünüşe göre benzeyen bir ilaç reaksiyonu türü *anafilaktoid reaksiyon* olup bu immünolojik bir temele dayanmaz; ilacın direkt etkisine bağlı olarak mast hücrelerinden histamin ve diğer otakoidlerin salıverilmesine bağlıdır<sup>16</sup>. Bu reaksiyona radyopak organik ilaçlar, morfin, tiopental, d-tubokürarin ve organik arsenik ve antimom gibi bileşikler yol açabilir<sup>16</sup>. *Tip II (sitotoksik) reaksiyon* ise IgG ve IgM tipi antikorların vücudun hücrelerine yapışmış olan antijene bağlandıktan sonra komplemanı veya öldürücü hücreleri aktive etmesi ile hücrelerin öldürülmesi şeklinde oluşur<sup>9</sup>. Tip II reaksiyonlar kan hücrelerinin yok olması (hemoliz, lökosit ve trombosit erimesi), damar endotelinin bozulması sonucu vaskülit, ciltte purpura ve diğer hemorajik lezyonlar,

makülopapüler döküntüler ve büllü lezyonlar olarak ortaya çıkabilir<sup>16</sup>. Serum hastalığı, arthus reaksiyonu ve akut glomerulonefrit ise antijen-antikor komplekslerinin dokuya çökmesinin tetiklediği kompleman aktivasyonu, nötrofillerin toplanması ve litik enzimlerin salıverilmesi ile meydana gelen *tip III (immün kompleks çökmesine bağlı) reaksiyona* örnek gösterilebilir<sup>16</sup>. Son olarak *tip IV (gecikmiş) reaksiyon* antijenin vücuda girmesi ve duyarlı T lenfositlerin aktive olması sonucu lenfokinlerin açığa çıkmasıyla oluşan ve mantoux reaksiyonu (PPD testi), granümatöz lezyonlar ve temas dermatiti şeklinde görülebilen reaksiyonlardır<sup>9,16</sup>.

### 3- Diğerleri

Tip C (chronic/continuing) AİR hem doz (kümülatif) hem de süre ile bağlantılı nadir görülen reaksiyonlardır<sup>10,12</sup>. Tip D (delayed) AİR nadir görülen, zamana bağımlı, genellikle dozla ilişkili ve ilacın kullanılmasının ardından beliren ya da aşikar hale gelen reaksiyonlardır<sup>10,12</sup>. Tip E (end of use) AİR ilacın kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkan reaksiyonlardır<sup>10,12</sup>. Tip F (failure of therapy) AİR reaksiyonlar tedavinin başarısızlığı ile ilgilidir<sup>12</sup>. Örneğin *CYP2D6* geninde varyantı olan yavaş metabolizör bireylerde kodein morfine yeterince dönüştürülemeyeceğinden normal dozlarda analjezik etki elde edilemeyecekken çok hızlı metabolizörlerde ise solunum depresyonu gibi tip A AİR meydana gelme riski artacaktır<sup>12</sup>.

## Nedensellik ilişkisinin saptanması

### 1- Genel Yaklaşım

Rutin tanı ve tedavi hizmetleri sırasında sağlık profesyonelleri semptomlar (hastanın şikayet ettiği subjektif belirtiler) ve bulgular (hekimler tarafından tespit edilen objektif belirtiler) ile, işin doğası gereği, sıklıkla karşılaşmaktadırlar. Bu belirtiler bir hastalığa işaret edebileceği gibi ilaçlardan da kaynaklanabilir. Bu nedenle ayırıcı tanıda bazen ilaçların rolünün de hesaba katılması ve bu konuda analiz yapılması gerekebilir. Bu analiz sadece anamnez alınırken kullanılan ilaçları sormaktan ibaret bir durum olmayıp hekimlerin bu konuda bilgili olması ve nasıl bir yaklaşım sergilemek gerektiğini bilmeleri yerinde olur. Aşağıda bu genel yaklaşımlar hakkındaki temel bilgilerden bahsedilmiş olup daha detaylı bilgi için ilgili kaynağa bakılabilir<sup>1</sup>.

#### a) İlaça maruz kalma ile reaksiyon arasındaki zaman ilişkisi

Bir reaksiyon ile karşılaşıldığında öncelikle hastanın kullandığı ilaçların hatasız bir listesine ulaşmak gerekir<sup>12</sup>. Daha sonra reaksiyonun ortaya çıkması ile şüpheli ilacın alınma zamanı arasındaki ilişkiyi irdelemek çok önemlidir<sup>9,12</sup>. Genellikle reaksiyon ilacın verilme yoluna göre hemen (İV bolus), 0,5-1 saat içinde (İM; subkutan) veya birkaç saat içinde (oral) ortaya çıkabilir. Ancak, bazı alerjik reaksiyonlar verilme yolundan bağımsız olarak hemen ortaya çıkabilirler; bu vakalarda hastanın ilaca daha önce maruz kalıp kalmadığı da önem kazanır<sup>12</sup>. Doza bağımlı reaksiyonlar ise kararlı plato konsantrasyonunun oluştuğu birkaç günün ardından görülebilirler. İlaçlara bağlı kanser gelişmesi yıllar (5-10 yıl) içerisinde meydana gelir. Duyarlı hale gelmiş kişilerde alerjik reaksiyonun ortaya çıkma süresi tip I anafilaktik reaksiyonlarda hemen başlar ve yarım saat içerisinde maksimuma ulaşır. Tip II arthus reaksiyonunda bu süre 4-8 saati, tip IV gecikmiş tipteki reaksiyonlarda ise 24-48 saati bulur.

#### b) Reaksiyonun tipi ve doğası

Hastadaki semptomun ilacın normal farmakolojik kalıbı ile uyumlu olup olmadığını anlamak diğer bir basamağı oluşturur<sup>12</sup>. Bu amaçla ilacın kısa ürün bilgisine bakılabileceği gibi internet tabanlı güvenli ilaç monograflarından da yararlanılabilir. Advers reaksiyonların önemli bir kısmı, tip A, ilacın bilinen farmakolojik etki profilinden beklenen nitelikte doza bağımlı olaylardır. Atropin'in miyozin güçlüğü yapması, beta blokerlere bağlı gelişen bradikardi veya diüretiklere bağlı hipokalemi buna örnek gösterilebilir. Akut anafilaktik şok ve anafilaktoid reaksiyonlar, Stevens-Johnson sendromu ve agranülositoz gibi bazı patolojik durumlar neredeyse her zaman ilaçlara ya da başka kimyasal maddelere reaksiyon olarak ortaya çıkarlar, öngörülemezler ve doza bağlı olarak ortaya çıkmazlar. Bazen de ilaca bağlı advers reaksiyon ilacın kullanıldığı hastalığın belirtilerini taklit edebilir. Nitekim bazı antiaritmik ilaçlar aritmojenik etki yaparken antihistaminiklerin bazıları da alerjik reaksiyona yol açabilir.

### c) Diğer nedenlerin dışlanması

Patolojik olayın ilaçla bağlantısını doğrudan kanıtlamak zor olduğunda, diğer olası nedenler sırayla dışlanarak bir ilişki ortaya konabilir<sup>9</sup>. Bu itibarla temel laboratuvar ölçümleri yol gösterici olabilir<sup>12</sup>. Hastadaki bir döküntü AİR'ye bağlı olabileceği gibi antibiyotik kullanımına bağlı mantar enfeksiyonuna bir reaksiyon olarak da ortaya çıkabilir<sup>12</sup>.

### d) Laboratuvar ölçümleri ve özgül tanı testleri

Gerektiğinde ilacın plazma konsantrasyonu ölçülerek A veya F tipi AİRLer tespit edilebilir<sup>12</sup>. Bu özellikle terapötik penceresi dar olan ilaçlar için söz konusudur. Bazen, hastada ilacı metabolize eden enzimin genetik eksikliği olabilir ve bu testlerle ortaya çıkarılabilir. Diüretiklere bağlı hipopotasemi de laboratuvar testleri ile ortaya konulabilir<sup>12</sup>. Statinler gibi hepatotoksik potansiyeli olan ilaçları kullanan hastalarda başlangıçta ALT gibi karaciğer enzim düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir<sup>17</sup>. Ancak, 2012'den beri Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) ciddi karaciğer hasarını tespiti veya önleme noktasında işe yaramadığı için tedavi devamında bu ölçümleri önermemektedir<sup>17</sup>. Karaciğer enzimlerinin takibi sadece tedavinin başlangıcından sonra karaciğer hasarına işaret eden semptomları olan veya statin tedavi rejiminde değişiklik olan hastalarda önerilmektedir<sup>17</sup>. Alerjik bir reaksiyon söz konusu ise cilt üzerine uygulanan aşırı-duyarlılık testleri yapılabilir ya da kanda özgül IgE antikorların varlığı araştırılabilir.

### e) Sataşmayı kaldırma ve tekrar sataşma

Akut ve geçici nitelikteki AİR'de ilaç kesilerek reaksiyonun geçip geçmediğine ve geçiyorsa bunun zamansal olarak uyumlu olup olmadığına bakılabilir<sup>9</sup>. Alternatif olarak dozun azaltılması ile yan etki ortadan kalkıyor mu ya da şiddeti azalıyor mu diye sorgulamak gerekir<sup>12</sup>. Ek olarak spesifik bir antidot veya zıt yönde etkili bir ilaç verildiğinde şikayet ortadan kalkıyorsa, bu da AİR lehine çok kıymetli bir bulgudur<sup>9</sup>. Ancak reaksiyon geri dönüşsüz nitelikte ise ya da yavaş düzelen kronik bir reaksiyonsa bu yaklaşım sonuç vermez. Reaksiyon geçtikten sonra ilacın tekrar verilmesi ile reaksiyonun oluşu arasında bir ilişki test edilebilir<sup>9</sup>. Ancak, bu son yöntem özellikle B tipi veya ciddi reaksiyonlarda kullanılmamalıdır.

## 2- Nedensellik ilişkisinin derecelendirilmesi

Farmakovijilanstada nedensellik denildiğinde iki farklı soruya yanıt bulunmaya çalışılır: (i) bu ilacın bu ters reaksiyona neden olma olasılığı var mıdır? (ii) bu ilaç verildiği hastada gerçekten bu olaya neden olmuş mudur? İlk soru açısından öncelikle ilacın düzenleme makamınca onaylanmış kısa ürün bilgisine (ilaç prospektüsü), daha sonra düzenleme makamının sunduğu ek güvenilirlik bilgilerine, yayınlanmış literatürlere ve kitaplar ve internet tabanlı veri bankaları gibi üçüncül kaynaklara başvurulması gerekir<sup>9</sup>. Bazen, onaylanmış bilgilerin ötesindeki bilgileri sorgulamak gerektiğinde üretici firma ile temasa geçilebilir. İlacın kısa ürün bilgisinde sadece advers reaksiyonlar kısmı değil ayrıca kontrendikasyonlar, uyarılar ve önlemler ve kara kutu uyarısı gibi bölümler de incelenmelidir<sup>9</sup>. Düzenleme makamlarının sunduğu ek güvenilirlik bilgilerine en güzel örnek FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)'nin "MedWatch Safety Alerts for Human Medical Products" başlıklı uygulamasıdır<sup>9</sup>. FDA'nın yanında Kanada Sağlık ve EMA (Avrupa İlaç Dairesi) gibi kuruluşların da ilaç güvenliği ile ilgili ikazları bunların internet sitelerinden takip edilebilir. Üçüncül kaynaklardan literatür taraması hem zaman alıcıdır hem de yayının kalitesi ile ilgili soru işaretleri olabilir. Öte yandan birçok kitap, literatür ve klinik araştırmalardan faydalanılarak hazırlanan internet veri bankaları (micromedex, uptodate, clinical key, DailyMed) daha kullanışlı olabilir<sup>9</sup>.

Diğer taraftan ikinci soruya verilen yanıt nedensellik ilişkisinde aranan asıl yanıttır. Bu amaçla uygulanan çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Ancak hiçbirisinin nedensellik ihtimali üzerine kesin ve güvenilir bir tahmin sağladığı gösterilmemiştir<sup>18</sup>. Yine de bir ilaç ile bir reaksiyon arasındaki ilişkinin olabilirliği hakkında bir dereceye kadar fikir verebilir<sup>12</sup>. Bu bağlamda nedensellik analizinin artıları ve eksikleri Tablo 2'de özetlenmiştir<sup>18</sup>.

En çok tercih edilen nedensellik sınıflaması "Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Nedensellik Sınıflaması" olup bunun yardımıyla bir advers olayın bir ilaca bağlı olup olmadığı irdelenebilir (Bakınız Tablo 3). Aslında vaka sunumlarının analizi için pratik bir araç olarak tasarlanan bu sistem hekimler tarafından rutin tanı-tedavi hizmetleri sırasında onlara da yarar sağlayabilir<sup>18</sup>. En sık seçilen kategoriler "olası" ve "mümkün"

olduğundan mantıklı bir yaklaşım olarak başlangıçta bunlardan biri seçilebilir<sup>18</sup>. Ardından vakanın seçilen kategoriye uyup uymadığı test edilebilir<sup>18</sup>. Eğer rapor daha güçlü gibi duruyorsa analizci bir basamak yukarıya çıkabilir (mesela “mümkün”den “olası”ya)<sup>18</sup>. Eğer kanıtlar daha zayıf ise bu durumda daha düşük bir kategoriye geçilebilir<sup>18</sup>. Bu sistemin ilk iki kategorisi olan “kesin” ile “olası/olabilir” arasındaki en önemli fark “Farmakolojik veya fenomonolojik olarak tanımlanabilir olay (yani objektif ve spesifik bir medikal bozukluk veya bilinen bir farmakolojik fenomen)” kriteridir<sup>18</sup>. Kloramfenikole bağlı gri bebek sendromu ya da daha önce kullanılmış bir ilacın tekrar verilmesinden hemen sonra başlayan anafilaksi gibi olaylar buradaki ifadenin tipik örnekleridir<sup>18</sup>. Bunların dışındaki herhangi diğer bir olay (uykusuzluk, libido kaybı, bulantı, kusma, görme bozukluğu, tremor, vb.) otomatik olarak dışlanır ve hiçbir zaman “kesin” kategorisine sokulamaz (pozitif tekrar sataşma gözlenen vakalarda bile)<sup>18</sup>. İkinci bir yöntem “Naranjo yöntemi” olup bunda bir anket formu doldurulur (Bakınız Tablo 4)<sup>19</sup>. Sorulan on soruya verilen cevaplara göre ulaşılan toplam puana göre “kesin”, “olası/olabilir”, “mümkün/olanaklı” veya “şüpheli” kategorilerinden biri seçilmiş olur<sup>19</sup>.

**Tablo 2. Nedensellik analizinin artıları ve eksileri**

Nedensellik analizi ne yapabilir?	Nedensellik analizi ne yapamaz?
Analizciler arasındaki anlaşmazlığı azaltır	Nedensellik ihtimali için hatasız kantitatif bir ölçüm sağlayamaz
Nedensellik ihtimalini sınıflandırır	Valide ve valide olmayan vakaları ayırt edemez
Bireysel olgu raporlarını puanlar	İlaç ile olay arasındaki bağlantıyı kanıtlayamaz
Bilimsel değerlendirmeyi geliştirir	Bir advers olayın gelişmesine bir ilacın katkı miktarını gösteremez
Eğitime katkı sağlar	Belirsizliği kesinliğe çeviremez

Not: The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment ([https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHOcausality\\_assessment.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf))’tan Türkçeye çevrilmiştir.

**Tablo 3. Standart vaka nedensellik analizi için WHO-UMC sistemi**

Kesin	İlaç alınması ile makul zaman ilişkisi olan olay veya anormal laboratuvar testi Hastalık veya diğer ilaçlarla açıklanamama Sataşmayı kaldırmaya makul cevap Farmakolojik veya fenomonolojik olarak tanımlanabilir olay (yani objektif ve spesifik bir medikal bozukluk veya bilinen bir farmakolojik fenomen) Tatminkar tekrar sataşma, gerektiğinde <sup>a</sup>
Olası/ Olabilir	İlaç alınması ile makul zaman ilişkisi olan olay veya anormal laboratuvar testi Hastalık ve diğer ilaçlarla açıklanamama Sataşmayı kaldırmaya mantıklı cevap Tekrar sataşmaya gerek yok
Mümkün	İlaç alınması ile makul zaman ilişkisi olan olay veya anormal laboratuvar testi Hastalık ve diğer ilaçlarla da açıklanabilme Sataşmayı kaldırma ile ilgili bilgi yok ya da net değil
Olasılık dışı	Zaman ilişkisi olası olmayan (ama imkânsız değil) Hastalık ve diğer ilaçların makul açıklama getirmesi
Durumsal/ Sınıflanmamış	Olay ya da laboratuvar test anormalliği Uygun analiz için daha fazla veri lazım, ya da Ek veri analiz altında
Değerlendirilemez/ Sınıflandırılmaz	Advers reaksiyon öneren bildirim Veri yetersiz veya çelişkili olduğundan değerlendirilemez Veri desteklenemez veya doğrulanamaz

<sup>a</sup>Diğer bilgiler tekrar sataşmayı gerektirmeyecek kadar ikna edici ise gerekmez.

Not: The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment ([https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHOcausality\\_assessment.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf))’tan Türkçeye çevrilmiştir.

**Tablo 4. Naranjo advers ilaç reaksiyonu olasılık skalası**

Soru	Evet	Hayır	Bilinmiyor	Puan
Bu reaksiyon ile ilgili eski bilinen kesin raporlar var mı?	+1	0	0	
Advers olay kuşkulanan ilaç uygulamasından sonra mı ortaya çıktı?	+2	-1	0	
İlaç kesildiğinde ya da spesifik bir antagonist verildiğinde advers reaksiyon düzeldi mi?	+1	0	0	
İlaç tekrar uygulandığında advers reaksiyon tekrarladı mı?	+2	-1	0	
İlaç dışında advers reaksiyona yol açabilecek başka nedenler var mı?	-1	+2	0	
Plasebo verildiğinde reaksiyon tekrar ortaya çıktı mı?	-1	+1	0	
İlaç kanda veya diğer vücut sıvılarında toksik sayılabilecek konsantrasyonlarda saptandı mı?	+1	0	0	
İlaç dozu arttırıldığında advers reaksiyon daha şiddetli veya doz azaltıldığında daha az şiddetli miydi?	+1	0	0	
Daha önce hastanın bu ilaca veya benzer bir ilaca herhangi bir maruziyetinde benzer bir reaksiyon görüldü mü?	+1	0	0	
Advers reaksiyon herhangi bir objektif kanıt ile teyit edildi mi?	+1	0	0	
<b>TOPLAM PUAN</b>				
Kesin (≥9)	Olası/olabilir (5-8)	Mümkün/olanaklı (1-4)	Kuşkulu (0)	

Not: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981 Aug;30(2):239-45.'dan Türkçeye çevrilmiştir.

## Advers İlaç Reaksiyonlarında Tedavi Yaklaşımı

Her ne kadar AİR'nin bir kısmı minör semptomlarla ortaya çıksa da, %0,1-0,3 vakada ciddi reaksiyonlar oluşabilmekte ve hatta ölümler görülebilmektedir<sup>7,20</sup>. Bu itibarla “uygulanan tedavi ile nedensellik ilişkisi olsun veya olmasın hastada ortaya çıkan istenmeyen tüm tıbbi olaylar” şeklinde tanımlanan bir advers olayın yukarıda izah edilen yöntemlerden de faydalanılarak AİR olarak tanımlanması önemli bir aşamadır<sup>21</sup>. Genellikle bundan sonra hastadaki zararlı etkilerin kısıtlanması için gerekli müdahalelere başlanmaktadır<sup>12</sup>. Ancak bu akış acil müdahale gerektiren durumlarda bozulabilir ve advers olaya müdahale edildikten sonra AİR tanısı konulma yoluna gidilebilir (Şekil 1). Bazen advers olay ve/ya da AİR medikal tedavi hataları sonucu da oluşabildiğinden bu durumu dışlamak da gerekebilir. Tedavi hataları “medikal tedavi sağlık profesyonelleri, hasta veya tüketici kontrolünde iken ortaya çıkabilen ve uygunsuz ilaç kullanımına veya zarara yol açabilen önlenemez bir olay” şeklinde tanımlanmaktadır<sup>12</sup>.

Herhangi bir AİR ile karşılaşan klinisyen hekim bu durumu çeşitli şekillerde yönetebilir: (i) Hiçbir şey yapmayabilir, (ii) doz rejimini değiştirebilir, (iii) ilaç tedavisini durdurabilir, (iv) ilaç tedavisini değiştirebilir, (v) destek tedavisi sunabilir, (vi) spesifik tedavi verebilir<sup>22,23</sup>. Bunların yanında, eğer bir müdahale yapılması gerekiyorsa, bunun ne hızda yapılması gerektiği de önemlidir. Bu itibarla bir olayın nasıl tanımlandığı ona karşı yapılacak müdahalenin şeklini de belirleyecektir<sup>12</sup>.

Hayati tehlikeye yol açan veya tıbbi olarak önemli olaylara bağlı ciddi bir advers olay söz konusu olduğunda enerjik, hızlı ve doğru müdahalelerin yapılması hayat kurtarıcı olur. Klinisyen hekim böyle bir durumla karşı karşıya kaldığında belirli bir algoritmaya göre davranmak durumundadır (Şekil 1). Eğer vakada kalp ve/veya solunum durması söz konusu ise öncelikle hastaya “yaşam desteği” verilmelidir<sup>24</sup>. Bunun ilk aşamasını da “temel yaşam desteği” [CAB: circulation (dolaşım), airway (havayolu), breathing (solunum)] oluşturur<sup>24</sup>. Temel yaşam desteğine yeterli yanıtın alınmadığı durumlarda yola ilaç ve diğer destek tedavilerini de içeren “ileri yaşam desteği” ile devam edilmelidir<sup>24</sup>. Hastanın durumu yukarıdaki kadar şiddetli olmasa bile hayati tehlike bulunan her durumda öncelik hastanın acil tedavisinin yapılmasıdır. Ancak hasta stabil hale geldikten sonra tanıya, yani olayın bir AİR olup olmadığına, odaklanılabilir (Şekil 1). AİR olduğundan şüphe ediliyorsa sorumlu olan ilaçların tespit edilmesi için çaba harcanması gerekir ki buna paralel olarak AİR'nin tipinin saptanması da klinisyenin tedavi planlamasına yardımcı olacaktır<sup>12</sup>.

Analizin sonunda AİR tanısı konulduğunda bazen müdahale etmek gerekmez. Özellikle hafif seyreden, hastayı fazla rahatsız etmeyen ve ciddi kategorisinde olmayan AİRLerde bu yaklaşım tercih edilebilir. Örneğin

antibiyotiklere bağlı hafif diyare vakalarında herhangi bir antidiyareik ilaca gerek olmadan antibiyoterapi bittikten sonra bu yan etki ortadan kalkabilecektir<sup>12</sup>. Ancak çoğu kez hasta hekime bir semptom ve/ya da bulguyla şikâyet ederek geldiğinden hekimin AİR ile ilgili bir müdahale yapması gerekecektir.

Düşünülebilecek ilk müdahale ilacın dozunun azaltılmasıdır. Bu yaklaşım özellikle bilinen farmakolojik etkilerinden dolayı tahmin edilebilen ve iyi bir doz-cevap ilişkisi bulunan tip A AİRLerde etkili olabilir. Örneğin varfarine bağlı bir kanama söz konusu olduğunda ilacın dozu azaltılarak bu yan etki ortadan kaldırılabilir<sup>12</sup>. Benzer bir şekilde opioidlere bağlı solunum depresyonu doz azaltılması yöntemiyle halledilebilecek bir sorundur<sup>12</sup>. Bu tip durumlarda birlikte kullanılan ilaçların da değerlendirilmesi gerekir çünkü farmakokinetik ilaç etkileşimine bağlı olarak AİR'ye yol açtığı düşünülen birinci ilacın kan konsantrasyonu yükselmiş olabilir ya da ikinci ilaç AİR noktasında sinerjistik etki yapmış olabilir. Böyle bir durumda birinci ve/ya da ikinci ilacın dozu azaltılabilir veya ikinci ilaç tamamen kesilebilir ve başka bir alternatif ilaç verilebilir. Doz azaltma işlemi C tipi bir AİR olan kortikosteroidlerin hipotalamik-hipofizer-adrenal aksı suprese etmesi olayında da fayda sağlayabilir<sup>12</sup>. Hipotalamustan sekrete edilen kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), ön hipofizde adrenokortikotropik hormon (ACTH)'u uyarmakta ve bu da glukokortikoidlerin sentezini düzenlemektedir<sup>25</sup>. ACTH adrenal korteksten kortizol ve diğer androjen steroidlerin salınımına neden olur<sup>25</sup>. Kortizol negatif "feedback" etkiyle CRH ve ACTH sentez ve salınımını baskılar<sup>25</sup>. ACTH'nın salgılanma hızı gece yarısı-sabaha karşı yüksek olup ardından sabah saatlerinde minimuma inmektedir<sup>26</sup>. Dışardan verilecek olan glukokortikoid ilaçların ACTH'nın fazla salgılandığı dönemde değil, en az salgılandığı sabah saatlerinde verilmesi uygundur<sup>26</sup>. Böylelikle glukokortikoidlerin ACTH salgısını yükselme fazında iken baskılamasının önüne geçilir ve bu ilaçların adrenal kortekste yapabilecekleri atrofi en aza indirgenir<sup>26</sup>.

Doz azaltılmasının aksine bazı durumlarda doz artırılması gerekebilir. Mesela tip F vakalarında etkililiği düşük olan bir ilacın dozu artırılarak sorun ortadan kaldırılabilir<sup>12</sup>. Buna tipik iki örnek bir enzim indükleyicisi ile kullanıldıklarında etkisiz kalan oral kontraseptifler ve antimikrobiyal ilaçlara karşı gelişen direnç gösterilebilir<sup>12</sup>. Levonorgestrel CYP3A4 ile metabolize edilerek elimine edilen bir oral kontraseptif ilaçtır<sup>27</sup>. CYP3A4 enzimini güçlü bir şekilde indükleyen nevirapin ve fenitoin gibi ilaçlarla kombine edildiğinde levonorgestrelin kan konsantrasyonu düşebileceğinden ilacın dozu artırılarak tedavi hedeflerine ulaşılabilir<sup>28</sup>. Nitekim, acil kontraseptif olarak kullanıldığında levonorgestrel dozunun son dört haftada enzim indükleyen ilaç kullanan kadınlarda iki katına çıkarılması önerilmektedir<sup>28</sup>.

Antimikrobiyal ilaçlara direnç gelişmesi durumunda dozun artırılması bir seçenek olabilir ancak A tipi AİR gelişme riski de yükselmiş olur. Bunun yerine kombinasyon tedavisi uygulanabilir. Örneğin, tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı tedavi uzun sürdüğü için direnç gelişme ihtimali artar; bu nedenle ilaçlar kombine halde kullanılırlar<sup>29</sup>. Bu bağlamda etambutol rezistansı önlemek amacıyla tedavi rejimine eklenen bir ilaçtır<sup>29</sup>.

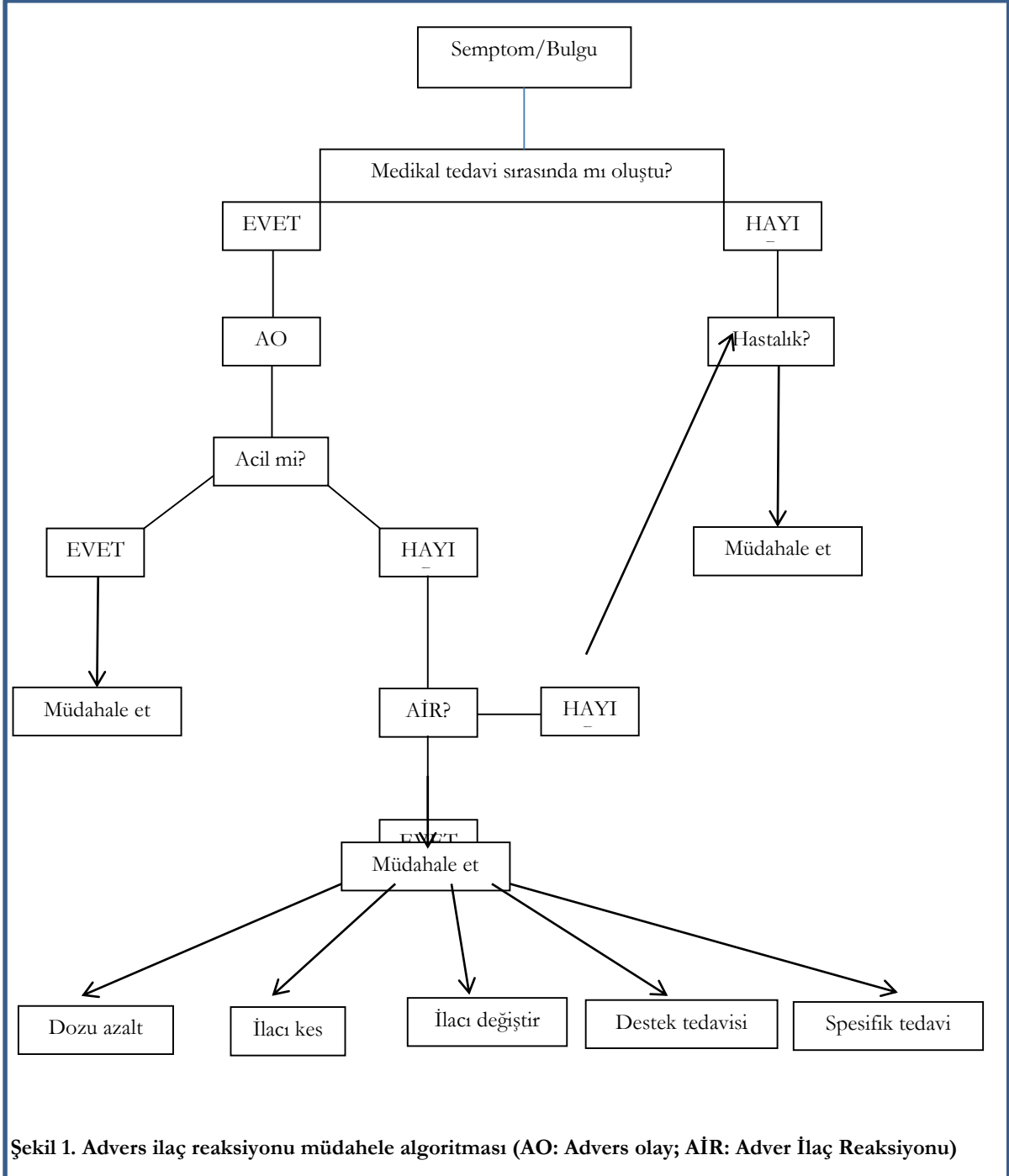
İlaç tedavisinin durdurulması yaklaşımı gerek tip A, gerek tip B ve gerekse de tip C AİRLerde uygulanabilecek bir seçenektir<sup>12</sup>. Doz azaltılmasının işe yaramadığı tip A vakalarında ilaç geçici olarak veya tamamen kesilebilirken tip B'lerde bu işlem ileride ilaç bir daha o hastaya verilmemek üzere tamamen yapılıp ve hasta bu konuda uyarılır<sup>12</sup>. E tipi AİR durumlarında ise hastada kesilme semptomları olduğundan ilaç tekrar verilmeli ve daha sonra dozu yavaşça azaltılarak kesilmelidir<sup>12</sup>. Hasta birden fazla ilaç kullanıyorsa ve tüm ilaçlar AİR açısından şüpheli ise tedavi açısından en az elzem olan ilaçlar kesilmelidir<sup>9</sup>.

AİRLerde başvurulabilecek bir diğer yaklaşım ilaç tedavisinin değiştirilmesidir. Doz azaltılmasının işe yaramadığı yan etkiler söz konusu olduğunda güvenlik profili daha iyi ve/ya da farklı bir ilaç ile tedaviye devam edilebilir. Örneğin penisilin alerjisi gelişen bir hastada ilaç kesilir ve tedaviye eritromisin gibi makrolid grubu bir antibiyotik ile devam edilebilir<sup>30</sup>.

Bazen AİR için destek veya spesifik tedavi verilmesi gerekebilir. Difenhidramin, antiemetikler, K vitamini, sodyum polistiren sulfonat, kortikosteroidler ve antidiyareikler bu amaçla kullanılabilen belli başlı ilaçlardır<sup>31</sup>. Ayrıca ilaca bağlı distonilerde benzotropin, bazı anestetiklere bağlı malign hipertermide dantrolen, benzodiazepinlere bağlı yan etkilerde flumazenil ve opioidlere karşı nalokson tedavide yararlanılabilecek antidotlardır<sup>32</sup>. Paroksetin gibi selektif serotonin geri-alım inhibitörü ilaçlarla hastaların bir kısmında spinal 5HT<sub>2</sub> reseptörlerinin aşırı aktivitesine bağlı olarak erektil disfonksiyon ve ejakülasyon gecikmesi gibi seksüel



yan etkiler görülebilir<sup>33</sup>. Bu etkiler sildenafil gibi fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ile düzeltilbilirler<sup>34</sup>. Derin ven trombozu tedavisi için varfarin alan ve INR'si 4,5 ile 10 arasında olup klinik olarak endişe verici kanaması olmayan hastalarda Amerikan Hematoloji Derneği (AHD) kılavuzları varfarinin geçici olarak kesilmesini önermekte ve vitamin K tedavisine gerek olmadığını ifade etmektedir<sup>35</sup>. Diğer taraftan yüksek INR'si olan ve hayatı tehdit edici kanaması olan hastalarda varfarin kesilmeli, İV vitamin K verilmeli ve ek olarak taze-dondurulmuş-plazmadan ziyade 4-faktör protrombin kompleks konsantresi uygulanmalıdır<sup>35</sup>.



## Sonuç

Her ne kadar farmakovijilans sistemi içerisinde yeni bir AİR'nin saptanması için spontan bildirim ve nedensellik analizi önemli olsa da, sağlık profesyonelleri bilinen ya da bilinmeyen yeni bir AİR ile karşılaştıklarında müdahale etmek durumundadırlar. Bu müdahalelerin sağlıklı bir şekilde ortaya konabilmesi için öncelikle hekimlerin ve diğer sağlık çalışanlarının konu hakkında temel bilgilere sahip olması gerekir. Bu itibarla öncelikle AİR tiplerinin kavranması, ilaç ile reaksiyon arasındaki nedensellik ilişkisi analizlerinde tecrübe kazanılması ve doğru tanı konularak yan etkilerin genel ve özel tedavilerinde yetkinlik kazanılması önem arz etmektedir. Bu noktada hekim kökenli tıbbi farmakoloji uzmanlarının veya klinik farmakologların hastanelerde yürüttükleri lokal ilaç bilgi servisleri aracılığıyla sağlık çalışanlarına konsültasyon hizmeti sunması kritik bir öneme sahiptir. Hastanın sağlık güvenliğini sağlamak devletin anayasal görevi olduğundan yetkili mercilerin bu konuda gerekli tedbirleri alması ve sağlık bakanlıklarının tıbbi farmakoloji uzmanlarının verdikleri bu hizmetleri desteklemeleri kaçınılmazdır. Unutmamalıdır ki hekimler hastaları tarafından kendilerine iletilen şikayetlerin kaynağında ilaçları görmezden gelerek yeni tedavi hedefleri bulmak için daha fazla ilaç yazma yoluna giderlerse, yeni AİRLerin oluşması kaçınılmazdır. Bu nedenle AİRLerin varlığı her zaman doğru bir şekilde sorgulanmalı ve gerektiğinde tedavi protokolündeki değişikliklerle hastanın esenliği sağlanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Aydınkarahaliolu ND, Kayaalp O. Farmakovijilans. In Klinik Farmakolojinin Esasları, 4üncü baskı (ed Kayaalp SO): Ankara, Pelikan Yayıncılık. 2008;287-342.
2. World Health Organization: Safety of medicines: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions-why health professionals need to take action. Geneva. 2002.
3. Uppsala Monitoring Centre. Available from: <https://www.who-umc.org/>. Accessed: 10 March 2019.
4. Ergün Y, Ergün TB, Tokar E, Ünal E, Akben M. Knowledge attitude and practice of Turkish health professionals towards pharmacovigilance in a university hospital. *Int Health*. 2019;11:177-184.
5. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42:1017-25.
6. Lundkvist J, Jönsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18:275-80.
7. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ*. 1998; 316:1295-8.
8. İlaçların Güvenliği Hakkında Yönetmelik. Resmî gazete: 15.04.2014/28973.
9. Fotis M, Budris W. Clinical Analysis of Adverse Drug Reactions. In Principles of Clinical Pharmacology, 3rd ed (eds Atkinson AJ, Huang S-M, Lertora JJJ, Markey SP): UK, Academic Press Elsevier. 2012;395-416.
10. Kaufman G. Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting. *Nurs Stand*. 2016 Aug 10;30(50):53-63. doi: 10.7748/ns.2016.e10214.
11. Pirmohamed M, Park BK. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22:298-305.
12. Schatz SN, Weber RJ. Adverse Drug Reactions. *PSAP 2015 CNS/Pharmacy Practice*.
13. Daly AK. Pharmacogenomics of adverse drug reactions. *Genome Med*. 2013;5:5. doi: 10.1186/gm409.
14. Ma JD, Lee KC, Kuo GM. HLA-B\*5701 testing to predict abacavir hypersensitivity. *PLoS Curr*. 2010; Dec 7;2:RRN1203. doi: 10.1371/currents.RRN1203.
15. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics*. 2018;59:105-122. doi:10.1016/j.psych.2017.10.009.
16. Kayaalp SO, Akıcı A. İlaçların toksik etkileri ve toksikolojinin temel kavramları. In Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13üncü baskı (ed Kayaalp SO): Ankara, Pelikan Yayıncılık. 2012;114-122.
17. Gurgle HE, Blumenthal DK. Drug Therapy for Dyslipidemias. In Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th ed (eds Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC): location US, McGraw-Hill Education, Kindle Edition. 2018;28591-29211.
18. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Available from: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHOcausality\\_assessment.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf). Accessed: 18 March 2019.
19. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
20. 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.
21. İlbars H. Klinik Araştırmalar Sözlüğü. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi. 2013.
22. American Society of Health-System Pharmacist. ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. *Am J Health Syst Pharm*. 1995;52:417-9.
23. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356:1255-9.
24. Oflaz H, Sever MŞ. Kardiyopulmoner Resüsitasyon. In Dahili-Cerrahi-Adli Aciller El Kitabı, 2inci baskı (eds Sever MŞ, Yazıcı H): 1-12. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti. 2016.

25. Hatice Sebila Dökmetaş HS, Korkmaz S. Adrenokortikotropik Hormon ve Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2006;2:37-44.
26. İskit A, Kayaalp SO. İlaçların Etkisini Değiştiren Faktörler. In *Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 13. Baskı (ed Kayaalp SO): 90-103. Ankara, Pelikan Yayıncılık. 2012.
27. UpToDate. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/medroxyprogesterone-acetate-drug-information?search=Medroxyprogesterone&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#F192030](https://www.uptodate.com/contents/medroxyprogesterone-acetate-drug-information?search=Medroxyprogesterone&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#F192030). Accessed: 20 March 2019.
28. UpToDate. Available from: [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?search=sertraline&topicId=9886&source=responsive\\_topic#di-analyze](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?search=sertraline&topicId=9886&source=responsive_topic#di-analyze). Accessed: 22 March 2019.
29. Kayaalp SO. Tüberküloz ve Diğer Mikobakteri İnfeksiyonlarında Kullanılan İlaçlar. In *Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 13üncü baskı (ed Kayaalp SO: Ankara, Pelikan Yayıncılık. 2012;271-282.
30. Kayaalp SO, Akıcı A. Makrolid, Linkozamid ve Streptogramin Antibiyotikler ve Linezolid. In *Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 13üncü baskı (ed Kayaalp SO): Ankara, Pelikan Yayıncılık. 2012;217-224.
31. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care*. 2003;12:194-200.
32. Erickson MA, Penning TM. Brunton, Laurence. Drug Toxicity and Poisoning. In *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th ed (eds Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC): location. US, McGraw-Hill Education, Kindle Edition. 2018;3032-3504.
33. O'Donnell JM, Bies RR, Shelton RC. Brunton, Laurence. Drug Therapy of Depression and Anxiety Disorders. In *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th ed (eds Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC): location US, McGraw-Hill Education, Kindle Edition. 2018;3032-3504.
34. Nurnberg HG. Managing treatment-emergent sexual dysfunction associated with serotonergic antidepressants: before and after sildenafil. *J Psychiatr Pract*. 2001;7:92-108.
35. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018;2:3257-3291. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024893.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Yusuf Ergün

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı Klinik Farmakoloji Birimi  
E-mail: yusufergun@yahoo.com; yusufergun@ksu.edu.tr

**Geliş tarihi/ Received:** 17.04.2019**Kabul tarihi/Accepted:** 13.06.2019