



بررسی واکنش های پوستی ناخواسته ی دارویی

ابراهیم صادقی¹

¹دانشیار گروه بیماریهای عفونی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

چکیده

مقدمه: واکنش های ناخواسته ی دارویی با توجه به پیچیدگی فزاینده درمانها و افزایش روزافزون جمعیت جهان همچنان یک چالش در مراقبت های بهداشتی مدرن باقی مانده است. با توجه به نبود مطالعه ی مشابه در این زمینه در منطقه ی مورد مطالعه، این مطالعه با هدف بررسی واکنش های پوستی ناخواسته ی دارویی در کودکان بستری در بیمارستان مطهری ارومیه از سال 1391 الی 1395 انجام گرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه که یک مطالعه توصیفی گذشته نگر می باشد پرونده ی تمام کودکانی که با تشخیص عوارض پوستی ناخواسته ی دارویی از ابتدای سال 1391 تا پایان سال 1395 در بیمارستان مطهری شهرستان ارومیه بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. تمامی اطلاعات به دست آمده وارد چک لیست سازمان یافته که از قبل به همین منظور طراحی شده بود، وارد شد. تجزیه و تحلیل داده های به دست آمده نیز توسط SPSS 19 انجام شد. **یافته ها:** در مطالعه ی ما نشان داده شد که 76 مورد (58/5%) از کودکان مورد مطالعه پسر و 54 مورد (41/5%) دختر هستند. بررسی نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که فنوباریتال، شایع ترین دارویی است که در این بررسی سبب ایجاد عوارض پوستی می شود همچنین بثورات ماکولوپاپولر نیز شایع ترین عارضه پوستی در بیماران مورد مطالعه بود.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه ی ما نشان داد که عوارض پوستی در کودکان هرچند نادر ولی بالقوه خطرناک می باشد و باید بیشتر مورد توجه قرار بگیرد و سریعاً باید اقدامات درمانی مورد نیاز را برای بیماران انجام داد.

کلمات کلیدی: واکنش های دارویی ناخواسته، عوارض جانبی، کودکان، داروهای ضدتشنج، راش پوستی، آنتی بیوتیک



Evaluation of Unwanted drug-related skin reactions

Ebrahim Sadeghi¹

¹ Associate Professor of Pediatric Infectious Disease, Department of Pediatric Disease, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia. Iran

Abstract

Introduction: unwanted drug-related reactions have remained a challenge in modern health care due to the increasing complexity of treatments and the increasing population of the world. Due to the lack of a similar study in the study area, this study was conducted to investigate the unwanted drug-related skin reactions in children hospitalized in Motahari Hospital of Urmia from 2012 to 2016.

Methodology: In this retrospective descriptive study, the medical records of all children hospitalized in Motahari Hospital in Urmia city with diagnosis of unwanted drug-related skin complications from the beginning of 2012 to the end of 2016 were studied. All the information was entered into an organized checklist designed already for this purpose. Data were analyzed by SPSS 19.

Results: Our study showed that 76 (58.5%) of the children were male and 54 (41.5%) were female. The results of this study showed that phenobarbital is the most common drug that causes skin complications. Maculopapular rash was the most common skin complication in the studied patients.

Conclusions: The results of our study showed that skin complications in children are rare but potentially dangerous and special attention should be paid to them and immediate medical measures should be taken for these patients.

Keywords: Unwanted drug reactions, Side effects, Children, Anticonvulsants, Skin rash, Antibiotics

مقدمه

واکنش های ناخواسته ی دارویی (ADR) پاسخ به داروی مضر و ناخواسته می باشد که در دوزهای مختلف معمولاً برای پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری های مختلف به بیماران تجویز می شود (1، 2). واکنش های ناخواسته ی دارویی با توجه به پیچیدگی فزاینده درمانها و افزایش روزافزون جمعیت جهان همچنان یک چالش در مراقبت های بهداشتی مدرن باقی مانده است (3). واکنش های ناخواسته ی دارویی سالانه باعث عوارض و مرگ و میر قابل توجهی در بیماران می شود و علت اصلی اقدامات نظارتی در بسیاری از کشورها می باشد (4، 5). بررسی مطالعات نشان داده است که واکنش های ناخواسته ی دارویی با 15٪ بستری در بیمارستان و بستری طولانی مدت در بیمارستان همراه است و چهارمین علت اصلی مرگ و میر در ایالات متحده محسوب می شود (6، 7). واکنش های ناخواسته ی دارویی به 6 دسته: گروه A (وابسته به دوز و تشدید یافته)، گروه B (غیر وابسته به دوز و ایدیوسنکراتیک و نامانوس)، گروه C (مزمن و وابسته به دوز و زمان)، گروه D (تاخیری و وابسته به زمان، گروه E (به صورت علائم ترک و در پایان مصرف) و گروه F (به صورت شکست درمانی و ناگهانی) تقسیم می شود (8، 9). واکنش های دارویی به اشکال بالینی مختلفی بروز می نمایند که عبارتند از بثورات ماکولوپاپولر، کهیر و آنژیوادم، آنافیلاکسی، بثورات ثابت دارویی، واکنش های فتوتوکسیک و فتوالرژیک، اریتم مولتی فرم، سندرم استیونس جانسون [SJS]¹، توکسیک اپیدرمال نکرولیزیس [TEN]²، درماتیت اکسفولیاتیو، پوسچولوز اگزانتمايي جنرالیزه ي حاد [AGEP]³، بیماری سرم و اریترودرمی می باشد (10، 11). عوامل خاصی خطر ایجاد واکنش های دارویی را در افراد بالا می برد. این عوامل عبارت اند از سن، جنس، تعداد داروهایی که توسط بیمار هم زمان مصرف می شود، ژنتیک، تغذیه، منطقه جغرافیایی و زمینه ي قبلي بیماری هایی مثل نقص ایمنی و عفونت های ویروسی (12، 13).

در مطالعه ای که توسط زاهدپاشا و همکاران (14) به منظور بررسی عوارض ناخواسته دارویی در کودکان بستری شده در بیمارستان تخصصی کودکان امیرکلا بابل طی یک دوره 5 ساله، انجام شد، از میان گروه های دارویی، داروهای ضد تشنج شایع ترین عامل عوارض ناخواسته دارویی گزارش شد و سپس آنتی بیوتیک ها و ایمونوگلوبین ها بیشترین فراوانی را داشتند و از میان داروهای ضد تشنج، فنوباربیتال شایع ترین داروی عامل عوارض ناخواسته ی دارویی بود. همچنین شایع ترین علائم بالینی، علائم پوستی منتشر گزارش شد. در نتیجه با توجه به شیوع بالای عوارض ناخواسته دارویی ناشی از داروهای ضد تشنج مخصوصاً فنوباربیتال در این مطالعه، توجه بیشتر در تجویز این داروها و مراقبت و پیگیری دقیق تر کودکان تحت درمان با آنها توصیه شد (14). بررسی مطالعات گذشته نشان می دهد که تاکنون مطالعه ای که واکنش های پوستی ناخواسته ی دارویی در کودکان بستری در بیمارستان مطهری ارومیه را بررسی کند انجام نشده است. همچنین با توجه به دخالت عواملی نظیر ژنتیک، تغذیه، عفونت های همراه ویروسی و منطقه ی جغرافیایی در بروز واکنش های ناخواسته دارویی و با توجه به حساسیت گروه سنی اطفال به واکنش های ناخواسته دارویی که منجر به عوارض خفیف تا شدید (مرگ) به خصوص در بیماران بستری می گردد، این مطالعه

¹ Stevens-Johnson syndrome² Toxic epidermal necrolysis³ acute generalized exanthematous pustulosis



با هدف تعیین واکنش های پوستی ناخواسته ی دارویی در کودکان بستری در بیمارستان مطهری ارومیه طی 5 سال انجام گرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع توصیفی گذشته نگر بوده و پرونده ی تمام کودکانی که با تشخیص عوارض پوستی ناخواسته ی دارویی (با کلید واژه های cutaneous drug allergy, drug reactions) از ابتدای سال 1391 تا پایان سال 1395 در بیمارستان مطهری شهرستان ارومیه بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند و 130 کودک وارد مطالعه شد. تمامی اطلاعات به دست آمده وارد چک لیست سازمان یافته که از قبل به همین منظور طراحی شده بود وارد شد. اطلاعات جمع آوری شده شامل سن، جنس، بیماری زمینه ای، زمان ایجاد واکنش های دارویی بعد از شروع دارو، علائم بالینی، نوع واکنش دارویی، مدت بستری، هزینه تحمیلی بر بیمار، سرنوشت بیمار و فصل بروز عارضه بود. پس از ثبت کلیه اطلاعات در چک لیست ساختار یافته مورد نظر پژوهش و کنترل نهایی آن به لحاظ صحت و دقت داده های جمع آوری شده این داده ها در بانک اطلاعات رایانه ای در نرم افزار SPSS 19 وارد شده و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

بررسی نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که میانگین سنی بیماران مورد مطالعه $4/25 \pm 3/71$ سال می باشد. کمترین سن در میان بیماران نوزاد یک ماهه و بیشترین در میان بیماران کودک 14 ساله بود. در مطالعه ی انجام گرفته 76 مورد (58/5%) از کودکان مورد مطالعه پسر و 54 مورد (41/5%) دختر بودند. نتایج بررسی داده ها نشان داد که میانگین سنی پسران مورد مطالعه قرار گرفته $4/45 \pm 3/81$ سال و میانگین سنی دختران مورد مطالعه $3/59 \pm 3/97$ سال می باشد. میانگین مدت بستری در بیماران مورد مطالعه $4/48 \pm 2/83$ روز به دست آمد که بیشترین مدت بستری 18 روز و کمترین مدت بستری در میان بیماران مورد مطالعه 1 روز بود. مدت زمانی که بعد از مصرف دارو بیماران دچار عارضه شده بودند $21/59 \pm 9/43$ روز بود که کوتاه ترین زمان بعد بروز عارضه 4 ساعت به دنبال مصرف سفتریاکسون و طولانی ترین زمان بعد بروز عارضه 3 سال به دنبال مصرف فنوباربیتال بود. میانگین هزینه بیماران نیز $1248554/12 \pm 1607434/73$ ریال محاسبه شد.

در این مطالعه همچنین پروگنوز بیماران مورد بررسی قرار گرفت و نتایج مطالعه نشان داد که 2 مورد (1/5%) از بیماران بهبودی نداشتند و 2 مورد (1/5%) دیگر از بیماران فوت شده بود. یک مورد از بیماران فوت شده با تشخیص بیماری سرم و یک مورد دیگر نیز با تشخیص ضایعات پوستی ماکولوپاپولار بستری شده بودند که مورد اول پسر و مورد دوم دختر بودند. در مطالعه ی ما نشان داده شد که بیشترین فصلی که بیماران در آن مراجعه کرده بودند، زمستان بود به طوری که 56 بیمار (43/1%) از بیماران در این فصل مراجعه کرده بودند.

همچنین در این مطالعه بیماری زمینه ای کودکان مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن در جدول 1 ارائه شده است.

جدول 1. بررسی شیوع بیماری زمینه ای در بیماران مراجعه کننده



FC	60	% 46/1
اپی لپسی	43	%33
بدون بیماری قبلی	21	% 16/1
ایکترونوزادی	3	% 2/3
FUO	2	% 1/5
ADHD	1	%0/8

در این مطالعه ضایعات پوستی بیماران نیز مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که بیشترین ضایعه پوستی در بیماران ضایعات ماکولوپاپولار می باشد که 96 بیمار (73/8 %) با این ضایعات به این مرکز ارجاع داده شده بودند. ضایعات بعدی به ترتیب کهیر با 9 مورد (6/9 %) و اریتماتو منتشر با 9 مورد (6/9 %) بودند. سایر ضایعات پوستی بیماران به ترتیب در جدول 2 ارائه شده است. سایر ضایعات پوستی نیز هرکدام یک مورد (0/8 %) شیوع داشتند که عبارت بودند از: فلاشینگ گونه، پلاک و پچ جنرالیزه، Morbily Form، وزیکولوپوسچولر و خارش و اریتم دست و چشم.

جدول 2. واکنش های پوستی ناخواسته ی دارویی در کودکان بستری

ماکولوپاپولار	96	% 73/8
اریتماتو منتشر	9	% 6/9
کهیر	9	% 6/9
استیون جانسون	3	% 2/3
بیماری سرم	3	% 2/3
اریتم صورت	3	%2/3
اریترودرمی	2	% 1/5

در این مطالعه داروهای مصرفی بیماران که منجر به این عوارض پوستی ناخواسته شده بود نیز مورد بررسی قرار گرفت. بیشترین عارضه را داروی فنوباربیتال در بیماران داشت که در 90 مورد (69/2 %) از بیماران همراه با

عارضه بود. سایر داروهای بیماران به ترتیب در جدول 3 مورد بررسی قرار گرفته است. سایر داروهای قید شده در پرونده بیماران که شیوع یک مورد (0/08 %) داشتند نیز عبارت بودند از: بوپروپیون، آزیترومايسين، کلاریترومایسین، دگزامتازون، لیسکانتین، لاموتریژین، دیکلوفناک و والپروات سدیم. در مجموع نتایج مطالعه ی ما نشان داد که از بین گروه های دارویی 107 مورد (82/30 %) داروهای آنتی اپیلهپتیک و 17 مورد (13/07 %) آنتی بیوتیک ها و یک مورد داروی آنتی سایکوز و یک مورد NSAIDs و یک مورد کورتون بود.

جدول 3. سابقه دارویی در کودکان بستری

دارو	تعداد	شیوع (%)
فنوباربیتال	90	69/2%
کاربامازپین	14	10/8%
پنی سیلین	4	3/1%
قید نشده	3	2/3%
آموکسی سیلین	3	2/3%
سفتریاکسیون	3	2/3%
کوآموسکسی کلاو	3	2/3%
سفسکسیم	2	1/5%

بحث

تجویز داروها که با هدف تسکین درد و رنج بیماران انجام می شود در بعضی از بیماران باعث بروز عوارض جانبی و واکنش های ناخواسته ی دارویی (ADR) شده و منجر به آسیب جسمی و روانی در این بیماران می شود که بسیاری از آنها قابل پیشگیری هستند. ADR توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) به عنوان یک واکنش ناخواسته در بیمار به یک داروی مرتبط با هر دوز تجویز شده توسط ارائه دهنده مراقبت های بهداشتی تعریف شده است (15، 16). شیوع بالای ADR ها در محیط مراقبت های پزشکی و سرپایی یک چالش برای مدیریت موفقیت آمیز داروها و استراتژی های ایمنی بیمار است (17). با توجه به اهمیت بالای موضوع و همچنین با توجه به اینکه مطالعه ای که به بررسی واکنش های پوستی ناخواسته ی دارویی در کودکان در این منطقه بپردازد انجام نشده است، این مطالعه با هدف تعیین واکنش های پوستی ناخواسته ی دارویی در کودکان بستری در بیمارستان مطهری ارومیه در طی 5 سال انجام گرفت. نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که 76 نفر از کودکان مورد مطالعه پسر و 54 نفر دختر هستند. در مطالعه ای که توسط ملک افضلی و همکاران (18) به منظور بررسی عوارض پوستی داروهای ضد تشنج

صورت گرفت، پرونده ی 76 بیمار مورد بررسی قرار گرفت که 44 نفر بیماران مونث و 32 نفر مذکر بودند که خلاف یافته های مطالعه ی ما بود. علت اصلی تفاوت بین این دو مطالعه در جامعه آماری مورد مطالعه بود که در مطالعه حاضر کودکان و در مطالعه ی ملک افصلی و همکاران بالغین مورد بررسی قرار گرفتند. در مطالعه ی مشابه دیگری که توسط Misirlioglu و همکاران (19) انجام گرفت، 50 درصد بیمارانی که با عوارض دارویی پوستی شدید مورد مطالعه قرار گرفته بودند پسر بودند که به مطالعه ی ما نزدیکتر بود.

نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که اکثریت بیمارانی که دچار عوارض پوستی هستند به علت تشنج از داروهای ضد تشنج استفاده می کردند. فنوباربیتال، شایع ترین دارویی بود که در این بررسی سبب ایجاد عوارض پوستی شده بود لاموتریزین کمتر از سایر داروهای تشنج باعث ایجاد عوارض دارویی شده بود. هرچند میزان استفاده از داروها نیز در مطالعه ای جامع تر باید مورد بررسی قرار بگیرد ولی بررسی های قبلی در مطالعات دیگر نیز نشان می دهد (20) که ضد تشنج های آروماتیک مثل فنی توئین، فنوباربیتال و کاربامازپین بالاترین میزان بروز عوارض پوستی را داشته اند. در مطالعه ای که توسط Misirlioglu و همکاران (19) صورت گرفت نشان داده شد که 35 درصد بیماران مراجعه کننده با عوارض پوستی شدید سابقه مصرف ضد تشنج های آروماتیک داشتند که در این مطالعه کاربامازپین بیشترین دارویی بود که حساسیت داده بود و فنوباربیتال و فنی توئین در اولویت های بعدی بودند هرچند در این مطالعه نیز داروهای اپیلپتیک بیشترین عارضه را داشتند ولی نسبت به مطالعه ی ما کمتر بود علت این موضوع می تواند در انتخاب جامعه آماری باشد که در این مطالعه تنها عوارض پوستی شدید مورد بررسی قرار گرفته بود ولی در مطالعه ی ما تمام بیماران مراجعه کننده با عوارض پوستی مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین کیفیت ساخت داروها نیز می تواند در بالا بودن میزان واکنش های دارویی بی تاثیر نباشد.

همچنین در این مطالعه نشان داده شد که بیشترین فصلی که بیماران در آن مراجعه می کنند، زمستان است. در مطالعه ای که توسط Pichler و همکاران انجام شده توضیح داده شده که مواد شیمیایی مثل داروها تمایل به اتصال به پروتئین ها از طریق باندهای غیرکوانتومی دارند. بعضی مواد شیمیایی به مولکول های دیگر بیشتر از لیگاند هدف خود تمایل دارند که به آن ها فعالیت off-target دارویی گویند. این تداخلات علت اصلی عوارض ناخواسته دارویی در این دسته داروها می باشند، و جزو عوارض قابل پیش بینی افزایش حساسیت تیپ A می باشند. بررسی دقیق واکنش ایمنی القا شده توسط دارو نشان داده است که فعالیت off-target بر روی ریسپتور های ایمنی مانند HLA و ریسپتور Tcell نیز تاثیر دارد. چنین تداخل دارویی با ریسپتور ایمنی ممکن است منجر به تحریک Tcell شود که باعث بروز علائم بالینی افزایش حساسیت تاخیری می شود، که این مورد به عنوان تداخل فارماکولوژیک با ریسپتور ایمنی یا p-i concept شناخته می شود. بررسی p-i نشان داده است که داروها به طور عمده به HLA مولکول متمایز یا TCR متمایز متصل می شوند. این یافته ها می تواند علت افزایش بروز حساسیت تاخیری به دنبال عفونت های سیستمیک و ویروسی را توضیح دهد (21). در نتیجه با توجه به اینکه در فصل زمستان ابتلای کودکان به عفونت های ویروسی افزایش می یابد می توان علت افزایش بروز عوارض دارویی در این فصل را توجیه کرد.

همچنین نتایج این مطالعه نشان داد که بثورات ماکولوپاپولر شایع ترین عارضه پوستی در این مطالعه می باشد که با مطالعات قبلی نیز همخوانی دارد. هرچند منشأ واکنش های پوستی به طور کامل شناخته شده نیست ولی لنفوسیت های



CD8 و همراه با سلول های قاتل طبیعی می توانند باعث آپوپتوز سلول اپیدرمی به طریق مکانیسم های متفاوت شامل انتشار گرانزیم ب، پروفورین و لیگاند Fas-Fas شوند (22).

نتیجه گیری

بررسی نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که 76 نفر از کودکان مورد مطالعه پسر و 54 نفر دختر هستند و فنوبارییتال، شایع ترین دارویی است که در این بررسی سبب ایجاد عوارض پوستی می شود. بثورات ماکولوپاپولر نیز شایع ترین عارضه پوستی در بیماران مورد مطالعه بود. مدت بستری در بیماران مورد مطالعه قرار گرفته $4/48 \pm 2/83$ روز و مدت زمانی که بعد از مصرف دارو بیماران دچار عارضه شده بوند $21/59 \pm 9/43$ روز بود. میانگین هزینه بیماران نیز $1248554/12 \pm 1607434/73$ ریال بود. نتایج مطالعه ی ما نشان داد که عوارض پوستی در کودکان هرچند نادر ولی بالقوه خطرناک می باشد و باید بیشتر مورد توجه قرار بگیرد و سریعاً باید اقدامات درمانی مورد نیاز را برای بیماران انجام داد.

منابع

1. Carr DF, Pirmohamed M. Biomarkers of adverse drug reactions. *Exp Biol Med* (Maywood). 2018 Feb;243(3):291-299. doi: 10.1177/1535370217733425.
2. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. World Health Organization technical report series 1972;498:1-25.
3. Jamie J Coleman and Sarah K Pontefract. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)*. 2016 Oct; 16(5): 481-485. doi: 10.7861/clinmedicine.16-5-481.
4. Iasella CJ, Johnson HJ, Dunn MA. Adverse Drug Reactions: Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic). *Clin Liver Dis*. 2017 Feb;21(1):73-87. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.005.
5. Patel PB, Patel TK, Anturlikar S, Khatun S, Bhabhor P, Saurabh MK. Adverse drug reactions reporting by undergraduate medical students in a tertiary care teaching hospital of India: Content and quality analysis in comparison to physician reporting. *Perspect Clin Res*. 2017 Jul-Sep;8(3):137-144. doi: 10.4103/2229-3485.210453.
6. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM: Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1017-1025.
7. Lemay J, Alsaleh FM, Al-Buresli L, Al-Mutairi M, Abahussain EA, Bayoud T. Reporting of Adverse Drug Reactions in Primary Care Settings in Kuwait: A Comparative Study of Physicians and Pharmacists. *Med Princ Pract*. 2018;27(1):30-38. doi: 10.1159/000487236.



8. Elzagallaai AA, Greff M, Rieder MJ. Adverse Drug Reactions in Children: The Double-Edged Sword of Therapeutics. Clin Pharmacol Ther. 2017 Jun;101(6):725-735. doi: 10.1002/cpt.677.
9. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. The lancet. 2000;356(9237):1255-9.
10. Sushma M, Noel M, Ritika M, James J, Guido S. Cutaneous adverse drug reactions: a 9-year study from a South Indian Hospital. Pharmacoepidemiology and drug safety. 2005;14(8):567-70.
11. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Textbook of dermatology. Blackwell. 2004;49:32-49.
12. Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability. Epilepsia. 2007;48(7):1360-5.
13. Levy M. Role of viral infections in the induction of adverse drug reactions. Drug Safety. 1997;16(1):1-8.
14. Zahed Pasha Y, Ahmadpour-Kacho M, Behmadi R, Behmadi H. Adverse Drug Reactions in Amirkola Children's Hospital (Iran). J Babol Uni Med Sci. 2014;16(2):56-61.
15. World Health Organization (WHO). Essential Medicines and Health Products Information Portal: A World Health Organization Resource. 2018. Available online: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2992e/2.html> (accessed on 20 July 2019).
16. Vaismoradi M, Logan PA, Jordan S, Sletvold H. Adverse Drug Reactions in Norway: A Systematic Review. Pharmacy (Basel). 2019 Jul 25;7(3). pii: E102. doi: 10.3390/pharmacy7030102.
17. Zhang, H.; Du, W.; Gnjjidic, D.; Chong, S.; Glasgow, N. Trends in adverse drug reaction-related hospitalisations over 13 years in New South Wales, Australia. Intern. Med. J. 2019, 49, 84–93.
18. Malekafzali B, Najibi F. Cutaneous reactions of anticonvulsant drugs. jdc. 2011; 2 (1) :30-34.
19. Misirlioglu ED, Guvenir H, Bahceci S, Abul MH, Can D, Guc BEU, et al. Severe cutaneous adverse drug reactions in pediatric patients: a multicenter study. J Allergy Clin Immunol: In Practice. 2017;5(3):757-63.



20. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bavinck JNB, et al. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. J Invest Dermatol. 2008;128(1):35-44.
21. Pichler WJ, Adam J, Watkins S, Wullemmin N, Yun J, Yerly D. Drug hypersensitivity: how drugs stimulate T cells via pharmacological interaction with immune receptors. Int Arch Allergy Immunol. 2015;168(1):13-24.
22. Legendre DP, Muzny CA, Marshall GD, Swiatlo E. Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to desensitization. Clinical infectious diseases. 2013;58(8):1140-8.