

عوارض ناخواسته دارویی در بیمارستان کودکان امیر کلا

یداله زاهدپاشا^{۱*} (MD)، موسی احمدپور کچو^۱ (MD)، رضا بهمدی^۲ (MD)، همایون بهمدی^۳ (Pharm, D)

۱- مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر کودکان امیر کلا، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲- دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳- دانشگاه علوم پزشکی تهران

دریافت: ۹۲/۲/۲۷، اصلاح: ۹۲/۴/۱۹، پذیرش: ۹۲/۸/۱۵

خلاصه

سابقه و هدف: عوارض ناخواسته دارویی در کودکان نسبت به بالغین نه تنها باعث بستری شدن بیشتر در بیمارستان می‌شود، بلکه ناتوانی پایدار و حتی مرگ در اثر این عوارض در این گروه سنی نیز شایعتر است. لذا در این مطالعه عوارض ناخواسته دارویی در کودکان بستری شد در بیمارستان تخصصی کودکان امیر کلا، بابل طی یک دوره ۵ ساله، مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها: در این مطالعه توصیفی، فرم‌های عوارض ناخواسته دارویی مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها (فرم زرد رنگ) که بر اساس دستورالعمل ثبت عوارض و خطاهای دارویی، طی مدت ۵ سال برای ۱۶۲ کودک بستری در بیمارستان کودکان امیر کلا تکمیل شده بود از نظر سن و جنس کودک، نوع، شدت و سرانجام عارضه دارویی، نوع و گروه دارویی و نوع علت بررسی شد.

یافته ها: از میان گروههای دارویی، داروهای ضد تشنج با ۷۴٪ (۱۲۰ مورد)، شایعترین عامل عوارض ناخواسته دارویی بودند و سپس آنتی‌بیوتیک‌ها با ۱۶٪ (۲۶ مورد) و ایمون‌گلوبولین‌ها با ۷٪ (۱۱ مورد) موارد بیشترین فراوانی را داشتند. از میان داروهای ضد تشنج، فنوباریتال شایعترین داروی عامل عوارض ناخواسته دارویی [۶۸٪ (۱۱۰ مورد)] بود. ۴۱٪ (۶۷ مورد) کودکان ۱-۵ سال سن داشتند. شایعترین علایم بالینی، علایم پوستی منتشر [۶۰٪ (۹۷ مورد)] بودند. در ۴۴٪ (۷۱ مورد) موارد علت، محتمل بود.

نتیجه گیری: با توجه به شیوع بالای عوارض ناخواسته دارویی ناشی از داروهای ضد تشنج مخصوصاً فنوباریتال در این مطالعه، لزوم توجه بیشتر در تجویز این داروها و مراقبت و پیگیری دقیق‌تر کودکان تحت درمان با آنها مشخص می‌شود. افزایش آگاهی کلیه مراقبین بهداشتی به عوارض ناخواسته دارویی در کودکان همراه با توجه به پایش مداوم کودکان تحت درمان با داروهای با عوارض شایع و اقدامات لازم به منظور بهبود تشخیص و گزارش این عوارض، پیشنهاد می‌گردد.

واژه های کلیدی: عوارض ناخواسته دارویی، کودکان، داروهای ضد تشنج.

مقدمه

که به صورت معمول در انسان برای پیشگیری، تشخیص و یا درمان به کار می‌رود (۴). عوارض ناخواسته دارویی را می‌توان به دو نوع A و B تقسیم کرد. نوع A واکنش‌هایی هستند که در بسیاری از افراد طبیعی که دوز و مدت کافی درمان با دارو را دریافت کرده‌اند، روی می‌دهد. این نوع شامل موارد زیر است: اثرات جانبی (Side effects): مانند تهوع و سردرد با مصرف متیل گزانتین‌ها. اثرات غیر مستقیم یا ثانویه (Secondary or indirect effects): مانند تغییر فلور باکتریال دستگاه گوارش به دنبال مصرف آنتی بیوتیک‌ها. تداخلات دارویی (Drug interactions): مانند افزایش سطح سرمی دیگوکسین و تیوفیلین با مصرف اریترومايسين. در نوع B واکنش‌های افزایش حساسیت دارویی (Drug hypersensitivity reactions) قرار دارند که در جزء کوچکی از جمعیت عمومی روی می‌دهند و می‌توانند به صورت زیر باشند: عدم تحمل

پیش آمد ناخواسته دارویی (Adverse Drug Events, ADE) به - صورت هر صدمه‌ای ناشی از مصرف داروها که می‌تواند فیزیکی، روحی یا تأثیر روی عملکرد باشد، تعریف می‌شود (۱) و خطاهای دارویی (Medication errors) به هر اشتباهی در روند مصرف دارو بدون در نظر گرفتن اینکه موجب آسیب شده است یا نه، اطلاق می‌شود (۲). حدوداً ۱٪ خطاهای دارویی منجر به ADE می‌شوند، ۷٪ به صورت بالقوه امکان ایجاد ADE دارند (۲). در یک مطالعه ADE های قابل پیشگیری ۲۲/۱٪ موارد ADE را شامل می‌شدند (۳). ADE های غیر قابل پیشگیری که ناشی از خواص فارماکولوژیک داروها هستند را عارضه ناخواسته دارویی (Adverse Drug Reaction, ADR) می‌نامند. بر اساس تعریف سازمان بهداشت جهانی، عارضه ناخواسته دارویی، هرگونه صدمه غیر عمدی یا پاسخ نامطلوب به تجویز یک دارو با دوزهایی است

* مسئول مقاله: دکتر یداله زاهدپاشا

آدرس: بابل، بیمارستان کودکان امیر کلا، مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر کودکان، تلفن: ۰۱۱۱-۳۳۴۲۱۵۱-۵

e-mail: yzpusha@yahoo.com

طبقه بندی داروها بر اساس سیستم طبقه بندی سرویس دارویی بیمارستانی آمریکا انجام شد (۱۲). سطح شدت عارضه دارویی مشخص شد (جدول ۱) (۱۳ و ۱۴). شدت کم برای سطح ۳-۱ و شدت زیاد برای سطح ۴-۶ تعریف شد. علت عوارض ناخواسته دارویی به صورت قطعی، احتمالی، ممکن و شرطی تعریف شد (جدول ۲) (۱۵). با توجه به تعریف سازمان بهداشت جهانی از عوارض ناخواسته دارویی، عوارض ناشی از خطاهای دارویی، شکست درمان یا همکاری نامناسب والدین بیمار در این تحقیق بررسی نشدند.

جدول ۱. تعاریف سطوح شدت عوارض ناخواسته دارویی (۱۳ و ۱۴)

سطح شدت	تعریف
۱	نیاز به تغییر در درمان با داروی مشکوک نداشت.
۲	بدون پادزهر یا درمان برای علائم ایجاد شده، دوز یا تعداد دفعات تجویز دارو تغییر کرد.
۳	نیازمند به درمان یا قطع تجویز دارو بود.
۴	باعث ارجاع بیمار به سطوح بالاتر درمانی شد.
۵	باعث صدمه پایدار به بیمار یا ناپایداری همودینامیک قابل توجه شد.
۶	به صورت مستقیم یا غیر مستقیم منجر به مرگ بیمار شد.

جدول ۲. الگوریتم علت برای عوارض ناخواسته دارویی (۱۵)

قطعی	احتمالی	ممکن	شرطی
+	+	+	+
تجویز مجدد دارو باعث تکرار عارضه می شود.	(+)		
عارضه با قطع دارو از بین می رود.	+	+	(+)
واکنش شناخته شده به مصرف دارو	+	+	+
واکنش ناشناخته به مصرف دارو	+		
سایر داروها یا شرایط بالینی در ایجاد عارضه اثر داشته اند.	+		

+ نشانه وجود داشتن، (+) اختیاری (از قضاوت بالینی استفاده کنید).

یافته ها

از مجموع ۱۶۷ فرم تکمیل شده، ۵ فرم حاوی اطلاعات ناقص بودند که با مراجعه به پرونده بیماران نیز قابل تکمیل شدن نبود. در نهایت ۱۶۲ پرونده بررسی شد (جدول ۳) کودکان دچار عوارض ناخواسته دارویی بر اساس سطح شدت ضایعه، به تفکیک سن و جنس بررسی شدند که بیشترین موارد در گروه سنی ۵-۱ سال مشاهده شد. از نظر علائم بالینی، ضایعات پوستی منتشر و کهیر (۹۷) ۶۰٪، ضایعات پوستی موضعی (۵۲) ۳۲٪، تب (۵) ۳٪، سردرد (۳) ۲٪ و سایر علائم (۵) ۳٪ موارد را تشکیل می دادند. از نظر علت، ۱۲٪ (۲۰) موارد قطعی، ۴۴٪ (۷۱) احتمالی، ۲۵٪ (۴۰) ممکن و ۱۹٪ (۳۱) شرطی بودند. از میان گروه های دارویی، داروهای ضد تشنج با ۷۴٪ (۱۲۰) موارد و سپس آنتی بیوتیک ها ۱۶٪ (۲۶) و ایمونوگلوبولین ها ۷٪ (۱۱) بیشترین فراوانی را داشتند و سایر داروها ۳٪ بود. از میان داروهای خاص، فنوباریتال با ۶۸٪ (۱۱۰)، وانکومايسين با ۴۳٪

(Intolerance): مانند وزوز گوش پس از مصرف یک قرص آسپرین. ایدیوسینکرازی (Idiosyncrasy): (عوارض دارویی که قابل انتساب به خواص فارماکولوژیک شناخته شده یا با واسطه ایمنی نباشد) مانند آنمی در افراد دچار کمبود آنزیم (Glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) به دنبال مصرف داروهای آنتی اکسیدان. واکنش های دارویی ایمونولوژیک (آلرژی): مانند آنافیلاکسی ناشی از مصرف آنتی بیوتیک های بتا لاکتام (۵). عوارض ناخواسته دارویی در گروه سنی کودکان از اهمیت ویژه ای برخوردار است چرا که:

۱) از آنجا که کارآزمایی های بالینی روی نوزادان، شیرخواران و کودکان محدود است، بی خطر بودن و قابل تحمل بودن بسیاری از داروها در این گروه سنی به خوبی مشخص نشده است (۶).

۲) فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک بسیاری از داروها در بین کودکان و بالغین متفاوت است؛ لذا اطلاعات به دست آمده از کارآزمایی های قبل از عرضه به بازار داروها که روی گروه سنی بالغین انجام شده است، لزوماً قابل تعمیم به گروه سنی کودکان نیست (۷).

۳) عوارض ناخواسته دارویی می توانند منجر به مرگ و میر بیشتر در بین کودکان نسبت به بالغین شوند (۸). این عوارض نه تنها باعث بستری شدن بیشتر کودکان در بیمارستان می شوند، بلکه ناتوانی پایدار و حتی مرگ در اثر عوارض ناخواسته دارویی در این گروه سنی شایع تر است (۹).

در یک مطالعه در بیمارستان کودکان بهرامی، تنها ۲۵ بیمار بستری شده با تشخیص واکنش ناخواسته دارویی طی سال های ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۵ مورد بررسی قرار گرفتند که بر اساس آن توجه به عوارض دارویی، آگاهی نسبت به تداخلات دارویی و ارزیابی مستمر بیماران تحت درمان داروهای با عوارض دارویی شایع خصوصاً در کودکان برای کاهش عوارض ناخواسته دارویی توصیه شده است (۱۰). نظر به حساسیت کودکان به عوارض ناخواسته دارویی و مرگ و میر ناشی از آن مخصوصاً در کودکان بستری در بیمارستان و با توجه به ناکافی بودن مطالعات روی ADR در جمعیت کودکان در کشورمان، در این پژوهش عوارض ناخواسته دارویی گزارش شده در کودکان بستری شده در یک بیمارستان تخصصی کودکان امیرکلا بابل طی یک دوره ۵ ساله از نظر نوع و گروه دارویی داروهای مسبب و همچنین شدت و نوع عارضه دارویی، مورد بررسی قرار گرفتند.

مواد و روش ها

این مطالعه توصیفی با بررسی فرم های گزارش عوارض ناخواسته دارویی مرکز ثبت عوارض ناخواسته داروها (فرم زرد رنگ) که طی سال های ۱۳۹۱-۱۳۸۷ در بیمارستان کودکان امیرکلا برای بیماران بستری (به علت بیماری زمینه ای یا عوارض ناخواسته دارویی) تکمیل شده بودند، انجام شد. این فرم ها به صورت داوطلبانه توسط مراقبین بهداشتی (پزشکان، پرستاران و ...) بر اساس دستورالعمل ثبت عوارض و خطاهای دارویی (۱۱) تکمیل شده و شامل اطلاعات دموگرافیک (سن، جنس، سابقه آلرژی)، نوع عارضه دارویی مشاهده شده و اقدامات درمانی انجام شده، سابقه عارضه دارویی، بهبود عارضه پس از قطع دارو یا تکرار عارضه با مصرف مجدد آن، سرانجام عارضه دارویی، داروی مشکوک به عارضه و میزان مصرف آن بودند.

(۷) و ایمونوگلوبولین داخل وریدی با ۷٪ (۱۱) بیشترین فراوانی را داشتند. هیچکدام از موارد عوارض ناخواسته دارویی منجر به فوت بیمار نشده بود.

جدول ۳. مشخصات مبتلایان به عوارض ناخواسته دارویی بر اساس میزان شدت عارضه (بر اساس سطوح شدت) به تفکیک سن و جنس

سن	شدت پایین عارضه دارویی	شدت بالا عارضه دارویی
زیر ۱ ماه	۴	–
۱–۱۲ ماه	۴۷	۲
۱–۵ سال	۶۵	۲
۵–۱۲ سال	۳۶	۶
جنس		
پسر	۷۴	۵
دختر	۷۸	۵

بحث و نتیجه گیری

بر اساس یافته‌های این مطالعه، داروهای ضد تشنج شایعترین (۷۴٪) عوامل عوارض ناخواسته دارویی در کودکان بستری در بیمارستان کودکان امیرکلا طی یک دوره ۵ ساله بودند. عوارض باریتوراتها شامل افت فشارخون، بسته شدن مجاری تنفسی، سرکوب تنفسی در صورت تجویز سریع وریدی و نیز سردرد، تب، آنژیوادم، افزایش نیاز به ویتامین دی به علت القاء متابولیسم آن و آسیب‌های کبدی است. باریتوراتها به‌ویژه در کودکان ممکن است به جای اثر سرکوب کنندگی باعث تحریک‌پذیری شوند. برانگیختگی، بیقراری، گریه بی‌مورد مکرراً دیده می‌شود (۱۶). وقوع راش عمدتاً خفیف است ولی می‌تواند سندرم استیونس جانسون هم دیده شود. کاربامازپین، فنی‌توئین و فنوباریتال همگی از راههای مشابه متابولیسم می‌شوند، بنابراین می‌توانند در افراد حساس واکنش حساسیت متقاطع نسبت به هم داشته باشند (۱۷). در سالهای اخیر خطاها و عوارض دارویی مربوط به داروهای محرک عصبی در کودکان نیز رو به افزایش است (۱۸).

در یک مطالعه مشابه آنتی‌بیوتیک‌ها (۳۳٪) و نارتوتیک‌ها (۱۲٪) بیش از ضد تشنج‌ها (۱۱٪) عامل عوارض ناخواسته دارویی بودند (۱۵). در یک متاآنالیز روی ۸ مطالعه گذشته‌نگر نیز شایعترین گروه دارویی عامل عوارض ناخواسته دارویی در کودکان آنتی‌بیوتیک‌ها بودند (۱۹). عوارض شایع آنتی‌بیوتیک‌ها در گروه بتالاکتام‌ها شامل آلرژی و آنمی، در گروه آمینوگلیکوزیدها شامل نفروتوکسیسیته و آسیب به عصب گوش، در گروه ماکرولیدها شامل عوارض گوارشی و مهار متابولیسم بسیاری از داروها و در مورد وانکومايسين، سندرم گردن قرمز است (۲۰). به نظر می‌رسد از آنجا که بسیاری از عوارض آنتی‌بیوتیک‌ها به خوبی شناخته شده‌اند (مانند سندرم red man ناشی از مصرف وانکومايسين) بسیاری از عوارض ناخواسته دارویی ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها به صورت مستند گزارش نمی‌شوند (۸) و این می‌تواند یکی از علل تفاوت در فراوانی گزارش شده با مطالعات مشابه باشد. سومین گروه دارویی از نظر فراوانی عوارض ناخواسته دارویی در این مطالعه پس از ضد تشنج‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها، ایمونوگلوبولین‌ها بودند. با وجود بی‌خطری نسبی این فرآورده، ممکن است بیمار دچار عوارضی شود که

بیشتر به صورت حاد است. واکنش حاد در اکثر موارد به علت سرعت زیاد تزریق ایجاد شده و خفیف می‌باشد ولی عوارض سیستمیک به شکل آنافیلاکسی آلرژیک و غیرآلرژیک، خصوصاً در بیماران مبتلا به (Common variable immunodeficiency, CVID) و نقص انتخابی IgA دیده می‌شود. بیمار حین تزریق باید تحت نظر پزشک باشد و امکانات مقابله با شوک آنافیلاکسی آماده باشد (۲۱). شایعترین سن ابتلا به عوارض ناخواسته دارویی در این مطالعه ۵–۱ سال بود. در بعضی پژوهش‌ها عوارض ناخواسته دارویی در شیرخواران کوچکتر از ۱ سال شایعتر گزارش شده است (۲۳ و ۲۲)، در حالیکه در مطالعات دیگر سن ابتلا ۵–۱ سال شایعتر بوده است (۱۵ و ۸). عوارض ناخواسته دارویی در نوزادان شایع نیست (۲۴). در این مطالعه نیز تنها ۵/۲٪ موارد عوارض ناخواسته دارویی مربوط به نوزادان بود. از نظر علایم بالینی شایع عوارض ناخواسته دارویی، این مطالعه نیز مانند مطالعات مشابه ضایعات پوستی (منتشر یا موضعی) را به عنوان شایعترین علایم مطرح می‌کند (۲۳ و ۱۵). در پژوهش‌های انجام شده عوارض ناخواسته دارویی با شدت زیاد در ۳۰–۲٪ موارد و از نظر علیت ۹۱–۵۶٪ علت احتمالی بوده است (۱۹). در این مطالعه نیز عوارض ناخواسته دارویی شدید در ۲/۶٪ موارد و علت در ۴۴٪ موارد احتمالی بود.

در یک بررسی انجام شده ۸۹٪ عوارض ناخواسته دارویی توسط داروسازان، ۱۰٪ توسط پرستاران و کمتر از ۱٪ موارد توسط پزشکان گزارش شده است. بدین ترتیب حضور داروسازان بالینی در راندهای مراقبت بیماران می‌تواند به شناسایی و گزارش بهتر عوارض ناخواسته دارویی در بیمارستان‌ها کمک کند (۱۵). علاوه بر آن سایر سیاست‌ها مثل خبرنگارهای عوارض ناخواسته دارویی، خطوط تلفن ۲۴ ساعته برای گزارش عوارض ناخواسته دارویی، استفاده از گزارش صبحگاهی به عنوان محلی برای شناسایی و مستندسازی عوارض ناخواسته دارویی نیز می‌تواند به بهبود گزارش عوارض ناخواسته دارویی کمک کند (۲۶ و ۲۵). در یک مطالعه مداخله‌ای روی ۹۶ پرستار شاغل در بیمارستان شهید بهشتی کاشان که آگاهی آنان نسبت به شناخت و تجویز داروها قبل و بعد از آموزش‌های کاربردی بخش مراقبت‌های دارویی بیمارستان بررسی شد، اکثریت پرستاران در مورد فارماکوپه، اهمیت و نحوه گزارش عوارض جانبی داروها و شناسایی آنها (ADR)، اطلاعات بسیار ناچیزی داشتند (۲۷). لذا برگزاری کارگاه‌های آموزشی در مورد عوارض ناخواسته دارویی جهت افزایش دانش شاغلین حرف پزشکی نیز ضروری است (۲۸). در پژوهشی در یک بخش کودکان آنالیز تغییرات یافته‌های آزمایشگاهی در بیماران توسط یک برنامه رایانه‌ای منجر به افزایش دو برابری پیدا کردن عوارض ناخواسته دارویی شد (۲۹). مراقبت از طریق سیستم‌های رایانه‌ای مؤثرتر از گزارش داوطلبانه عوارض ناخواسته دارویی به نظر می‌رسد (۳۰).

با توجه به شیوع بالای عوارض ناخواسته دارویی ناشی از داروهای ضد تشنج مخصوصاً فنوباریتال در این مطالعه، لزوم توجه بیشتر در تجویز این داروها و مراقبت و پیگیری دقیق‌تر کودکان تحت درمان با آنها مشخص می‌شود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از زحمات خانم گیلانی مسئول جمع‌آوری و رسیدگی به گزارشات ADR بیمارستان کودکان امیرکلا، تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

Adverse Drug Reactions in Amirkola Children's Hospital (Iran)

Y. Zahed Pasha (MD)^{1*}, M. Ahmadpour-Kacho (MD)¹, R. Behmadi (MD)², H. Behmadi (Pharm D)³

1. Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Amirkola Children's Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

2. Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

3. Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

J Babol Univ Med Sci; 16(2); Feb 2014; pp: 56-61

Received: May 17th 2013, Revised: Jul 10th 2013, Accepted: Nov 6th 2013.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Adverse drug reactions (ADRs) in children not only cause more hospitalization than adults but also permanent disability and even death from these complications are more common in this age group. In this study, these complications in hospitalized children at Amirkola children's teaching hospital (Babol; Iran) over a 5 year period were studied.

METHODS: In this descriptive study, ADR reporting forms of ADR registration and survey center which were filled according to instructions of registration of ADRs and medication errors over 5 years for 162 patients in Amirkola children's hospital were reviewed and categorized according to age and sex of child, type, severity level, and outcome of ADR, drug class and type and causality.

FINDINGS: Among drug classes, anticonvulsants with 74% (120 cases) of cases were the most common cause of ADRs and then were antibiotics with 16% (26 cases) and immunoglobulin with 7% (11 cases) of cases. Among anticonvulsants, phenobarbital was the most common cause of ADRs [68% (110 cases)]. 41% (67 cases) of children aged 1-5 years. The most common symptoms were diffused cutaneous symptoms [60% (97 cases)]. In 44% (71 cases) of cases causality was probable.

CONCLUSION: According to the high prevalence of ADRs caused by antiepileptic drugs particularly phenobarbital in this study, more attention in administering these drugs and careful follow-up of children treated with them is demonstrated. Awareness of the ADRs in children for all healthcare professionals and continuous monitoring of children treated with drugs with common side effects, in order to improve the detection and reporting of these complications is recommended.

KEY WORDS: Adverse drug reaction, Children, Anticonvulsants.

Please cite this article as follows:

Zahed Pasha Y, Ahmadpour-Kacho M, Behmadi R, Behmadi H. Adverse drug reactions in Amirkola children's hospital. J Babol Univ Med Sci 2014;16(2): 56-61.

*Corresponding Author; Y. Zahed Pasha (MD)

Address: Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Amirkola Children's Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Tel: + 98 111 3242151-5

E-mail: yzpasha@yahoo.com

References

1. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA 1995;274(1):29-34.
2. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. J Gen Intern Med 1995; 10(4):199-205.
3. Gallagher RM, Mason JR, Bird KA, et al. Adverse drug reactions causing admission to a pediatric hospital. PLoS One 2012;7(12): e50127.
4. World Health Organization. International drug monitoring: The role of the hospital. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1966. Technical Report Series 425.
5. Celik G, Pichler WJ, Adkinson NF. Middleton's allergy. Principles and Practice. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier 2009; pp:1205-26.
6. Gustafson SR, Ed. The pediatric patient. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co 1971; pp: 112-15.
7. Chien JY, Ho RJ. Drug delivery trends in clinical trials and translational medicine: Evaluation of pharmacokinetic properties in special populations. J Pharm Sci 2011;100(1):53-8.
8. Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reactions reported for systemic antibacterials in Danish children over a decade. Br J Clin Pharmacol 2010;70(5):765-8.
9. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998;279(15):1200-5.
10. Ghazi SBMS, Dibae M, Salamali P, Rahbari Manesh AA, Akhlaghi H. Adverse drug reactions; as a cause for admissions to a children's hospital. Iran J Ped 2007;17(1):11-14.
11. ADR. Available at: <http://fdo.behdasht.gov.ir/index.aspx?siteid=114&pageid=32102>. [in Persian] Accessed date: May 17 2013.
12. McEvoy GK, Snow EK, Kester L, Litvak K, eds. AHFS drug information. 2nd ed. Bethesda: American Society of Health System Pharmacists 2005; pp: 108-2318.
13. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm 1992;49(9):2229-32.
14. Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. Am J Hosp Pharm 1991;48(12):2611-16.
15. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. Pediatrics 2006;118 (2):555-62.
16. Subramanian A. Drug facts and comparisons. 14th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2010; pp: 747-8.
17. Koda Kimble MA. Applied therapeutics: The clinical use of drugs. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2013; pp: 1412-13.
18. Kristina S. Safety of medication in pediatrics. Uppsala University, 2013. Available at: <http://uu.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2:613743>. [PhD Thesis] Accessed date: May 17 2013.
19. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: A review of prospective studies and safety alerts. Arch Dis Child 2009;94(9):724-8.
20. Koda Kimble MA. Applied therapeutics: The clinical use of drugs. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2013; pp: 1449-50.
21. Mohammadzadeh I. Intravenous immunoglobulin and its complications. J Babol Univ Med Sci 2011;13(3):80-9. [in Persian]
22. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. Pediatrics 2002;110(5):e53.

23. Priyadharsini R, Surendiran A, Adithan C, Sreenivasan S, Shahoo FK. A study of adverse drug reactions in pediatric patients. *J Pharmacol Pharmacother* 2011;2(4):277-80.
24. Knight M. Adverse drug reactions in neonates. *J Clin Pharmacol* 1994;34(2):128-35.
25. Etzel JV, Brocavich JM, Rousseau M. Impact of the development of a multidisciplinary adverse drug reaction committee. *Hosp Pharm* 1995;30(12):1083-7.
26. Schlienger RG, Luscher TF, Schoenenberger RA, Haefeli WE. Academic detailing improves identification and reporting of adverse drug events. *Pharm World Sci* 1999;21(3):110-5.
27. Izadpanah F, Dinarvand R, Sheibani A, Sabet S, Ahmadi Moghadam A, Iranmanesh A. Effect of pharmaceutical care unit activities on health personnel knowledge in Shahid Beheshti hospital in Kashan, Iran (2009-2010). *J Babol Univ Med Sci* 2011;13(5):63-8. [in Persian]
28. Mohammad Reza Rafati, AmirHossein Ahmadi. Report of thirty one admissions due to adverse drug reactions in Bo-Ali Sina hospital, Sari, Iran. *J Mazand Univ Med Sci* 2009;19(71):67-70. [in Persian]
29. Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, et al. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. *Pediatrics* 2002; 110(2 pt 1):254 –257.
30. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991;266(20):2847-51.