

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İLAC ALERJİSİ OLAN ÇOCUKLARIN RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ**

DR. MUSTAFA KARSLI

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İLAÇ ALERJİSİ OLAN ÇOCUKLARIN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

DR. MUSTAFA KARSLI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. ŞÜKRÜ NAİL GÜNER

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yaptığı katkılardan dolayı Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. İsmail Reisli'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez danışmanım olarak yaptığı katkılardan dolayı değerli hocam Sayın Doç. Dr. Şükrü Nail Güner'e

Yetişmemde emeği olan Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Tez çalışması aşamasında desteklerini esirgemeyen Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı Öğretim Üyelerine, yandal asistanlarına, hemşirelerine, tıbbi sekreterine, personeline ve hemşire Havva hanıma,

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum yan dal asistanı, asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük desteği veren, her zaman yanımda olan canım annem ve babama, kardeşlerim Enes ve Elif'e,

Hayatımı paylaşmaktan mutluluk duyduğum, her zaman desteğini hissettiğim sevgili eşim Berna Karslı'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Mustafa KARSLI

Haziran 2021

ÖZET

İLAÇ ALERJİSİ OLAN ÇOCUKLARIN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

DR. MUSTAFA KARSLI

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2021

Amaç: İlaç alerjileri morbidite, mortalite ve sosyoekonomik açıdan çocuklarda ciddi bir halk sağlığı sorunudur. İlaç provokasyon testi ise ilaç alerjilerinin kesin tanısı için ilacın kontrollü bir şekilde hastaya verildiği, altın standart yöntemdir. Çalışmamız ilaç alerji şüphesi olan çocukların ilaç provokasyon test sonuçlarına göre demografik ve klinik açıdan değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: Çalışmamız için Ocak 2010-Aralık 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalında takipli 0-18 yaş aralığındaki ilaç provokasyon testi (İPT) yapılan 148 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hastaların demografik, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve ilaç provokasyon test sonuçları incelenmiştir.

Bulgular: Bu çalışmanın örneklemini, yaşları 8 ay ile 18,5 yıl arasında değişen (Ort.=8,57±5,05) 148 çocuktan oluşmaktadır. Vakaların 73'ü (%49,3) kız, 75'i (%50,7) erkektir. İlaç provokasyon testi uygulanan vakaların 25(%16,9)'inde pozitif. İPT sonucu pozitif ve negatif çıkan bu iki grup arasında; cinsiyet, eşlik eden hastalık veya alerji, ailesinde alerji öyküsü, laboratuvar bulguları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Beta laktam antibiyotiklerin alerjiye en sık neden olan ilaç grubu olduğu tespit edilmiştir. İPT sonucu pozitif olan vakaların yaş ortalamalarının ve cilt döküntüsü şikâyetiyle başvurma oranlarının ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,05).

Sonuç: Çocukluk çağında farklı klinik tablolar ilaç alerjisi ile karışılmakta ve sıklıkla yanlış ilaç alerjisi tanısı alabilmektedir. Küçük yaşlarda bu yanılığın daha belirgin olduğu görülmüştür. Döküntünün varlığı gerçek ilaç alerjisi için önemli bir bulgu olabilir. Çalışmamızın daha kapsamlı çalışmalarla birlikte literatüre katkı sağlamasını temenni ediyoruz.

Anahtar Kelimeler: İlaç alerjisi, İlaç provokasyon testi, Çocukluk çağı

ABSTRACT

RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF CHILDREN WITH DRUG ALLERGY

MUSTAFA KARSLI, MD

DISSERTATION, KONYA, 2021

Objective: Drug allergies are a serious public health problem in children in terms of morbidity, mortality and socioeconomic status. The drug provocation test is the gold standard method, in which the drug is applied to the patient in a controlled manner, for the definitive diagnosis of drug allergies. This study was conducted to evaluate children with suspected drug allergy in terms of demographic and clinical aspects according to drug provocation test results.

Method: For this study, all patients who applied to the Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital Pediatric Allergy and Immunology outpatient clinic between January 2010 and December 2020 and the daily patient registry were screened. Among these patients aged 0-18 years, 148 patients who applied drug provocation test were included in our study and evaluated retrospectively. In our study, demographic, clinical characteristics, laboratory findings and drug provocation test results of the patients were examined.

Results: The sample of this study consisted of 148 children (mean=8.57±5.05) aged between 8 months and 18.5 years. 73 (49.3%) of the cases were female and 75 (50.7%) were male. The drug provocation test, which formed the basis of this study, was positive in 25 (16.9%) cases. Between these two groups with positive and negative DPT results; there was no statistically significant difference in terms of gender, concomitant disease or allergy, family history of allergy, laboratory findings. It has been determined that beta lactam antibiotics are the most common drug group causing allergies. It was determined that the mean age of the cases with positive DPT results and the rates of applying with the complaint of skin rash were significantly higher ($p < 0.05$).

Conclusion: Different clinical manifestations in childhood may be confused with drug allergy and these children may usually be misdiagnosed as drug allergy. This mistake is more prevalent at younger age. Presence of rash may be an important sign of true drug allergy. We hope that our study may contribute to the literature together with more extensive studies.

Keywords: Drug allergy, Drug provocation test, Childhood

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENELBİLGİLER	2
2.1 İlaç Alerjileri.....	2
2.1.1 Tanımlar.....	2
2.1.2 Sınıflandırma	2
2.1.3 Patogenez	4
2.1.4 Epidemiyoloji.....	5
2.1.5 Risk Faktörleri	6
2.2 Tanıya Yönelik Yaklaşım	8
2.2.1 Anamnez	8
2.2.2 Fizik Muayene ve Klinik Bulgular	9
2.2.3 Tanısal Testler	13
2.2.4 İn Vitro Testler	14
2.2.5 İn Vivo Testler	15
2.2.5.1 Deri Testleri.....	16
2.2.5.2 İlaç Provokasyon Testleri.....	18
2.3 Tedavi Yaklaşımı	19
2.3.1 Akut Dönemde Tedavi.....	19
2.3.2 Uzun Dönemde Tedavi	19
2.3.2.1 Eğitim.....	20
2.3.2.2 İlaç Seçimi.....	20
2.3.2.2.1 Alternatif ilaç bulma.....	20

2.3.2.2.2 İlaç Desensitizasyonu	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1 Çalışma Şekli	23
3.2 İstatistiksel Analiz	24
3.3 Etik Kurul	24
4.BULGULAR.....	25
4.1 Genel Özellikler.....	25
4.2 Şikâyet ve Fizik Muayene Bulguları.....	26
4.3 Laboratuvar Bulguları.....	28
4.4 İlaç Provokasyon Testi Bulguları	29
5.TARTIŞMA.....	34
6.SONUÇLAR.....	43
7. KAYNAKLAR	44

TABLULAR

Sayfa

Tablo 1. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sınıflaması (Gell ve Coombs)	3
Tablo 2. İlaç Alerjisi İçin Risk Faktörleri.....	7
Tablo 3. EM, SJS ve TEN Cilt Bulguları	12
Tablo 4. Fizik muayenede ilaç alerjisi düşündürebilecek diğer bulgular	13
Tablo 5. İn Vitro Testler	14
Tablo 6. Deri testi öncesi ilaçların kesilmesi gereken süreler	17
Tablo 7. İlaç Provokasyon Testi ve Desensitizasyon arasındaki farklar	22
Tablo 8. İPT sonucu pozitif ve negatif olan vakaların yaş ortalamaları ve cinsiyetleri	25
Tablo 9. İPT sonucu pozitif ve negatif olan vakalarda eşlik eden hastalık oranları	26
Tablo 10. İPT sonucu pozitif ve negatif olan vakalarda başvuru şikâyet ve bulguları	27
Tablo 11. İPT sonucu pozitif ve negatif olan vakaların laboratuvar bulguları	28
Tablo 12. İPT sonucu pozitif ve negatif olan vakaların cilt prick sonuçları.....	29
Tablo 13. İPT sonucu pozitif ve negatif olan vakalarda ilaç gruplarının oranları	30
Tablo 14. İPT sonucu pozitif ve negatif olan vakalarda ilaçların oranları	32
Tablo 15. İPT yapılan vakalarda kullanılan ilaçların uygulanma şekli	33

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. Penisilin alerjisi tanımlayan olgulara yaklaşım.....	17
Şekil 2. Başvuru şikâyet ve bulguları.....	27
Şekil 3. İlaç provokasyon testlerinde ilaçların kullanılma yüzdeleri	31



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ADR: Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

AGEP: Akut generalize ekzantematöz püstülozis

dL: Desilitre

DPT: Deri Prik Testi

DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Eozinofili Ve Sistemik Semptomlarla Seyreden İlaça Bağlı Aşırı Duyarlılık Sendromu)

DT: Deri Testleri

EBV: Ebstein Barr Virüs

EM: Eritema Multiforme

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

HSS: Hipersensitivite Sendromu

İDT: İntradermal Test

İİR: İstenmeyen ilaç reaksiyonları

İPT: İlaç Provokasyon Testi

L: Litre

mg: Miligram

mcg: Mikrogram

MHC: Majör Histokompatibilite Kompleksi

MPE: Makülopapüler Eritem

NSAİİ: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar

SDRIFE: Simetrik ilaç ilişkili intertriginöz ve fleksural ekzantem

sIgE: Spesifik IgE

SJS : Stevens Johnson Senromu

TEN: Toksik Epidermal Nekroliz

TH1: T Helper 1

TH2: T Helper 2

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlaçların normal dozlarında ortaya çıkan, amaçlanmamış ve zararlı etkileri istenmeyen ilaç reaksiyonları olarak tanımlanır (Çelik ve ark 2019). Bu reaksiyonların sadece duyarlı kişilerde ortaya çıkan, öngörülemeyen ve dozdan bağımsız olanlarına ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları denir (Waheed ve ark 2016). İmmünolojik mekanizmalara bağlı gelişen ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ise ilaç alerjileri denir. (Dykewicz ve Lam 2020).

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gerçek insidansı bilinmemekle beraber yapılan çalışmalardaki sonuçlar bu reaksiyonların morbidite, mortalite ve sosyoekonomik açıdan çocuklarda ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (Demoly ve Bousquet 2001, Impicciatore ve ark 2001).

İlaç alerjileri tüm istenmeyen ilaç reaksiyonlarının %6-10'unu oluşturur. İlaç alerjilerine en sık beta laktam grubu antibiyotikler ve NSAİİ neden olmaktadır. İlaç alerjilerinde en sık görülen klinik bulgular ise makülopapüler döküntüler ve ürtikerdir (Gomes ve Demoly 2005).

İlaç alerjilerinin tanısında, alerjik reaksiyonların zamanlaması ve özellikleriyle uyumlu semptom ve bulguların ayrıntılı şekilde anamnez ve fizik muayene ile belirlenmesi önemlidir. Bunların sonucunda ilaç alerjisi düşünülen çocuklarda kontrendikasyon yoksa tanısal amaçlı in vitro ve in vivo tetler yapılmaktadır (Edwards ve Aronson 2000). İn vivo testler arasında bulunan ilaç provokasyon testi ilaç alerjilerinin kesin tanısı için ilacın kontrollü bir şekilde hastaya verildiği, altın standart yöntemdir.

Çalışmamıza 0-18 yaş arasında ilaç alerji şüphesi olan ve ilaç provokasyon testi yapılan 148 çocuk dâhil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen vakalar ilaç provokasyon test sonucu pozitif ve negatif olan iki grup olarak ayrılmıştır. Her iki grup yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, eşlik eden hastalıkları, bilinen alerjileri, aile öyküleri, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve provokasyon testi yapılan ilaçların özellikleri (etken maddesi, ilacın dahil olduğu ilaç grubu, ilacın şekli, ilacın uygulanma yolu) bakımından karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın sonucunda çocuklardaki ilaç alerjisi sıklığının saptanması, ilaç alerjisi olan vakaların demografik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi ve alerjiye neden olan ilaçların özelliklerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Literatürde çocuklarda ilaç alerjileriyle ilgili yapılmış çalışma oldukça azdır. Çalışmamızın bu açıdan literatüre katkı sağlamasını temenni ediyoruz.

2. GENELBİLGİLER

2.1 İlaç Alerjileri

2.1.1 Tanımlar

İlaçların normal dozlarında ortaya çıkan, amaçlanmamış ve zararlı etkileri istenmeyen ilaç reaksiyonları olarak tanımlanmıştır. Bu reaksiyonlar tip A ve tip B olarak iki ana gruba ayrılır. Reaksiyonların büyük çoğunluğunu oluşturan, ilacı kullanan herkeste ortaya çıkabilecek olan tip A öngörülebilir ve doz bağımlıdır. İlacın advers, toksik, indirekt etkisi ve ilaç etkileşimleri bu reaksiyonları oluşturmaktadır (Çelik ve ark 2019, Cho ve ark 2019).

İlacın normal dozunda kullanıldığında ortaya çıkan istenmeyen zararlı etkilerine advers etki, yüksek doz kullanılması sonucu ortaya çıkan zararlı etkilerine ise toksik etki denir (Edwards ve Aronson 2000).

H1 reseptör blokörü olan birinci kuşak antihistaminiklerin; sedasyon yapması ilacın advers etkisi iken QRS intervalinde genişleme, QTc süresinde uzama, ventriküler taşikardi atakları gibi ritim bozuklukları yapması ise ilacın toksik etkisidir (Tomassoni ve Weisman 2006).

Bir ilacın hasta üzerindeki etkisinin, önceden veya eş zamanlı aldığı başka bir ilaca bağlı olarak olumlu veya olumsuz yönde değişmesine ilaç etkileşimi denir. Örneğin; feksofenadinin ketokonazol ile etkileşimi, feksofenadin konsantrasyonlarını toksik seviyelere yükseltebilir.

İndirekt etki ise ilacın primer farmakolojik etkisiyle ilgili olmayan etkileridir. Penisilinle tedavi edilen bazı sifiliz vakalarında görülen Jarisch-Herxheimer reaksiyonu gelişmesi bu etkiye bir örnektir (Aronson 2006).

İİR'nin daha az görülen diğer tipi ise Tip B reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar sadece duyarlı kişilerde ortaya çıkan öngörülemez ve dozdan bağımsızdır. Tip B reaksiyonlara aynı zamanda ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları denir (Waheed ve ark 2016).

2.1.2 Sınıflandırma

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları; mekanizmasına (alerjik ve alerjik olmayan), zamanlamasına (ani veya gecikmiş) ve klinik bulgularına göre sınıflandırılabilir (Dykewicz ve Lam 2020).

İlaç ADR, meydana geliş mekanizmasına göre immün ve non immün olarak ayrılır. Buna göre intolerans, idiosenkrazik ilaç reaksiyonları, psödoalerjik reaksiyonlar

non immünojik mekanizmalara bağlı gelişirken ilaç alerjileri immün mekanizmalara bağlı gelişir. İntolerans; ilacın toksik dozda ortaya çıkabilecek etkilerinin subterapötik veya terapötik dozda ortaya çıkmasıdır. İdiyosenkrazik reaksiyonlar; genellikle genetik nedenlere bağlı bir enzim eksikliğinden kaynaklanan ve ilacın beklenen farmakolojik etkisinden farklı bir etkisinin ortaya çıkmasıdır. (elik ve ark 2019).

İlaç ADR ortaya çıkış zamanlamasına göre incelendiğinde ise ani, erken ve gecikmiş tip olarak Dünya Alerji Örgütü (World Allergy Organization) tarafından üçe ayrılmıştır. Buna göre ilk uygulanan dozun ardından bir saat içinde meydana gelen reaksiyonlar ani, 1-72 saat arasında ortaya çıkan reaksiyonlar erken, genellikle 72 saatten sonra ortaya çıkan reaksiyonlar ise geç tip reaksiyonlardır. Ani ve erken reaksiyonları tip 1, IgE aracılı reaksiyonlar oluştururken gecikmiş reaksiyonlar ise IgE aracılı olmayan tip 2,3 ve özellikle tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonlarından kaynaklanır (Johansson ve ark 2004, Yates 2008).

İlaç ADR klinik bulgularına göre Gell ve Coombs sınıflamasıyla 4 tipe ayrılır (Gell ve Coombs 1975, Dispenza 2019). Bu sınıflama Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sınıflaması (Gell ve Coombs)

Tip	Mekanizma	Klinik bulgular
I	IgE Aracılı, ani tip aşırı duyarlılık	Anafilaksi, ürtiker, anjiödem
II	Kompleman aracılı, Antikor bağımlı (IgG/IgM) sitotoksisite	Hemolitik anemi, nötropeni, trombositopeni
III	İmmün kompleks aracılı	Serum hastalığı, Arthus reaksiyonu, ilaç ateşi, vaskülitler
IV	Hücre aracılı, gecikmiş tip aşırı duyarlılık	Kontakt dermatit Morbiliformerüpsiyonlar İntertisyel nefrit İlaca bağlı hepatit SJS/TEN, AGEP, DRESS

Tip 1; IgE aracılı erken aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Alerjen maddenin, daha önce bu maddeye karşı oluşmuş spesifik Ig E antikorlarıyla etkileşime girmesiyle meydana gelir. Bu etkileşim sonucunda mast hücre ve bazofil degranülasyonu gerçekleşir. Hastada ürtiker, anjiödem, nefes darlığı, nazal yakınmalar ve anafilaksi gelişebilir. Bu semptom ve bulguların ortaya çıkma süresi genellikle 1 – 6 saat içinde

olmaktadır. Bu reaksiyonlara en sık neden olan ilaçlar antibiyotikler olup en sık neden olan uygulama şekli ise intravenöz yoldur (Mathews 1984, Dispenza 2019).

Tip 2 ve 3 reaksiyonlar daha nadirdir ve Ig G antikorlarının oluşmasıyla gerçekleşir. Tip 2 reaksiyonlarda oluşan spesifik antikorlar; kan hücrelerinin yıkımıyla anemi, lökopeni ve trombositopeniye neden olmaktadır. Tip 2 reaksiyonun görülme zamanı yaklaşık 1-2 haftadır. Tip 3 reaksiyonlarda ise aşırı miktarda oluşan immün kompleks dokularda birikir. Bunun sonucunda serum hastalığı, vaskülit gibi tablolar meydana gelir. Tip 3 reaksiyonun görülme zamanı ise yaklaşık 1-3 hafta kadardır. (Weiss ME ve Adkinson NF 1988, Riedl ve Casillas 2003)

Tip 4 reaksiyonlar ilaca özgü T lenfositlerin aracılık ettiği gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlarda mekanizmalarına göre kendi arasında dörde ayrılır. Tip 4a'da Th 1, monositik inflamasyonla tüberkülin deri reaksiyonunu oluşturur. Tip 4b'de Th 2, eozinofilik inflamasyonla astım, alerjik rinit, MPE, DRESS oluşmasına neden olur. Tip 4c'de sitotoksik T hücreleri CD4/CD8 aracılı keratosit apoptozuyla kontakt dermatit, MPE, TEN, SJS gibi reaksiyonları meydana getirir. Tip 4d'de ise CXCL8 ve GM-CSF üreten T hücreleri nötrofil infiltrasyon yoluyla AGEP gelişmesine neden olur. Bu reaksiyonların görülmesi için gereken duyarlanma zamanı ortalama 1-4 hafta arasındadır (Czarnobilska ve ark 2007, Posadas ve Pichler 2007).

2.1.3 Patogenez

İlaç alerjileri; ilacın kimyasal yapısı ve molekül ağırlığıyla ilişkili olarak farklı immünojenik mekanizmalarla gerçekleşmektedir. İlacın kimyasal yapısı antijenik özelliğini belirler. Bu antijenik yapıya göre antikorlarla veya T hücrelerinin uyarılmasıyla immün yanıt oluşur (Rajan 2003). İlacın molekül ağırlığı ise ilacın immün sistemi nasıl uyardığını belirler. Bir kilodaltondan büyük ilaçlar (L-asparaginaz, heterolog antiserumlar ve insülin) immün sistemi doğrudan uyarırken bir kilodaltondan küçük olan düşük molekül ağırlıklı ilaçlar ise immün yanıtı şu iki hipoteze göre uyarır (Yun 2016):

1- Hapten ve prohaptent hipotezi

2- Farmakolojik etkileşim (pharmacological interaction, P-i) hipotezi

Hapten teorisinde; ilaç, albümin gibi serum proteini olan bir makromoleküle veya hücre membranında bulunan MHC gibi büyük moleküllü yapılara bağlanarak immün sistem uyarır. Buna haptentizasyon denir. Penisilinler ve sefalosporinler haptentizasyon ile immün yanıt oluşturan ilaçlara örnektir (Pichler 2002).

Bazı düşük molekül ağırlıklı ilaçlar ise direkt proteinlere bağlanamaz. Bu ilaçların metabolitleri haptenezasyon gösterir. Bu metabolitlere ise prohaptenez denir. Sülfonamidler bu yolla immün yanıt oluşturmaktadır. (Naisbitt ve ark 1999)

Farmakolojik etkileşim hipotezinde ise ilaç, antijen sunan hücre tarafından MHC-protein kompleksine bağlanarak T hücre reseptörüne sunulur. Böylece ilaç, hiçbir aracıya ihtiyaç duymadan, doğrudan T hücrelerini uyararak immün yanıt oluşturur. P-i ile immün yanıt oluşturan ilaçlara örnekler lidokain, karbamazepin, lamotrijindir (Pichler 2002).

İlaç alerjilerinin aksine, psödoalerjik reaksiyonlar non immün mekanizmalarla oluştuğu için antikorlar veya aktive olmuş T hücreleriyle ilişkili değildir. Bu reaksiyonlar sırasında ilaç, kimyasal yapısı nedeniyle farmakolojik olarak prostaglandinler, lökotrienler, kininler ve histamin gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımını doğrudan uyarma kabiliyetine sahiptir. NSAİ, ACEİ ve opioidler non immün reaksiyonların yaygın nedenleridir. (McNeil ve ark 2015)

2.1.4 Epidemiyoloji

İlaçlarla ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gerçek insidansı bilinmemektedir (Demoly ve Bousquet 2001). Fakat yapılan çalışmalardaki sonuçlar ilaç ADR'nın yatan hastalardaki insidansının %6,7 olduğunu ve ölüm oranının ise %0,32 olduğunu göstermektedir (Cho ve ark 2019). Bu durum ilaç ADR'nın morbidite, mortalite ve sosyoekonomik açıdan çocuklarda ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (Impicciatore ve ark 2001).

İİR'nin çoğunluğunu tip A reaksiyonlar oluştururken %10- 20'sini tip B reaksiyonlar yani ilaç ADR'ı oluşturur. İlaç alerjileri ise tüm istenmeyen ilaç reaksiyonlarının %6-10'unu oluşturur. İlaç alerjilerine en sık β -laktam grubu antibiyotikler ve NSAİİ neden olmaktadır. İlaç alerjilerinde en sık görülen klinik bulgular ise MPE ve ürtikerdir (Gomes ve Demoly 2005).

Impicciatore ve ark. tarafından on yedi prospektif çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde hastaneye yatan çocuk hastaların %10-15'inde İİR görüldüğü ve bu reaksiyonların %30'unun (%3-6) ADR şeklinde olduğu gösterilmiştir. Yatan hastalarda meydana gelen ADR'lerin %12'sinin, hastaneye yatmaya neden olan ADR'lerin yaklaşık %39'unun yaşamı tehdit eden ciddi reaksiyonlara yol açtığı bildirilmiştir. Ayaktan başvuran çocuk hastalarda ise İİR görülme oranı %25 olarak bulunmuş ve bu hastalardaki ADR insidansı %1,4 olarak saptanmıştır (Impicciatore ve ark 2001).

Singapurda yapılan ve iki yıl süren prospektif bir çalışmada ilaç allerji insidansı hastaneye yatırılan vakalarda her 1000 hastada 4,2 olarak tespit edilmiştir (Thong ve ark 2003). İspanya’da 2012 yapılan çalışmada ise hastaneye yatırılan çocuklarda ilaç alerjisi sıklığı %16,5 iken yoğun bakım ünitesine yatırılan çocuklarda ise %36,6 olarak belirlenmiştir (Telechea ve ark 2012).

Türkiye’de yapılan çok merkezli bir çalışmada ise 11 alerji immünoloji kliniğine 1 yıl boyunca başvuran 54.863 hasta ilaç aşırı duyarlılığı açısından taranmıştır. 581 hastaya ilaç ADR ön tanısıyla yapılan tanısal testler sonucunda bu hastaların %27’sinde ilaç ADR tanısı kesinleştirilmiştir (Celik G ve ark 2014).

İlaca bağlı anafilaksi insidansı ve prevalansı net olarak bilinmemektedir. Anaflaksinin çocuklarda en sık nedeni besinlerdir. Ülkemizde yapılan bir retrospektif çalışmada anaflaksi için araştırılmak üzere yönlendirilen 224 çocuk hastanın 137’sinde anaflaksi geliştiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada anaflaksi geçirenlerin anlamlı derecede büyük kısmını erkek hastaların oluşturduğu gösterilmiştir (Orhan ve ark 2011).

Anaflaksiyle ilgili ülkemizde erişkin hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise 24.443 hasta retrospektif olarak incelenmiş bu hastaların 516’sına (%2.11) anafilaksi tanısı konulmuş ve en sık nedenin ilaçlar olduğu gösterilmiştir (Gelincik ve ark 2013).

2.1.5 Risk Faktörleri

İlaca ve bireye ait bazı özellikler belli risk faktörleri oluşturup kişilerde ilaç alerjisi gelişimini kolaylaştırabilir. (Demoly ve ark 2006). Bu risk faktörleri Tablo 2’de 4 gruba ayrılarak gösterilmiştir.

Tablo 2. İlaç Alerjisi İçin Risk Faktörleri

İlaçla ilişkili olanlar

1. İlacın sık, uzun süreli veya yüksek dozda kullanımı
2. İlacın moleküler yapısının kompleks veya büyük ağırlıklı olması
3. İlacın intravenöz veya subkutan yoldan verilmesi

Bireyle ilişkili olanlar

1. Kadın cinsiyet
2. Erişkin yaş
3. Hastada veya ailesinde ilaç alerji öyküsü
4. Atopi

İmmünogenetik ve farmakogenetik ile ilişkili olanlar

1. İlacın immün sistemi uyarabilme yeteneği
2. Genetik yatkınlık (HLA ilişkisi)
3. İlaç metabolizmasında görevli enzimlerin genetik polimorfizmleri

Komorbid hastalıklar

(Riedl ve Castillas 2003, Mirakian ve ark 2009, Çelik ve ark 2019)

Bu risk faktörlerinden yaşın ilaç alerjisi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmemektedir. Ancak pediyatrik ilaç reaksiyonları, erişkinlerde meydana gelen reaksiyonlara göre daha geçici bir durumdur.

Vücuda alınan alerjenlere özgü IgE geliştirmeye yatkınlığı içeren kalıtsal fenotipe atopi denir. Atopi, radyokontrast maddelere karşı alerji riskini artırmakla beraber atopik bünyeli hastalarda diğer ilaçlar için böyle bir risk artışı yoktur. Bu hastalarda alerji geliştiğinde reaksiyonun şiddetli olma ihtimali daha fazladır. Mesela pozitif penisilin deri

testleri atopik bireylerde daha sık görülmez ancak atopi bu bireylerde ciddi ve mortal seyrebilen penisilin anafilaksisi için önemli bir risk faktörüdür (Idsoe ve ark 1968, Adkinson 1984, Çelik ve ark 2019).

İlaç alerjisine duyarlılık, ilaç metabolizmasındaki genetik polimorfizmlerden de etkilenir. Örnek olarak Abakavir ve Flukloksasilin ile HLA-B*5701 arasında, Allopürinol ile HLA-B*5801 arasında ve Karbamazepin ile HLA-B*1502, HLA-B*1511 HLA-A*3101 alelleri arasında ilaç ADR gelişmesi açısından ilişki gösterilmiştir (Çelik ve ark 2019).

Kronik karaciğer veya böbrek hastalıkları olan hastalarda ilacın metabolizmasında görülebilecek değişikliklerden dolayı risk artar (Adkinson 1984). Aynı zamanda eşlik eden viral enfeksiyonlarda ilaç ADR için riski artırmaktadır. Örneğin EBV'ye bağlı enfeksiyöz mononükleozis olan bir hastaya ampisilin verilmesi durumunda bu ilaca bağlı döküntü oluşabilir. (Kerns ve ark 1973, Riedl ve Casillas 2003, Mirakian ve ark 2009)

2.2 Tanıya Yönelik Yaklaşım

Tanıya yönelik yaklaşımda ilaca bağlı alerjik reaksiyonların zamanlaması ve özellikleriyle uyumlu semptom ve bulguların ayrıntılı şekilde anamnez ve fizik muayene ile belirlenmesi önemlidir. Bunların sonucunda istenmeyen ilaç reaksiyonu geliştiği düşünülen çocuklarda kontrendikasyon yoksa tanısal amaçlı in vitro ve in vivo tetler yapılmaktadır (Edwards ve Aronson 2000). İn vivo testler arasında bulunan ilaç provakasyon testi ise ilaç alerjisinin kesin tanısı için altın standart yöntemdir (Waheed ve ark 2016, Dispenza 2019).

2.2.1 Anamnez

İlaç alerji şüphesi olan bir hastada iyi bir anamnez tanı aşamasında özellikle tanıyı dışlama ve gerekiyorsa tanı testlerinin seçimi için son derece önemlidir (Khan ve Solensky 2010).

Anamnezde, hastanın tanımladığı klinik durumun immün ilaç reaksiyonu bulgularıyla uyumu dikkat edilmesi gereken ilk basamaktır. Bu nedenle gelişen reaksiyonla ilgili ayrıntılı bilgi alınmalıdır. Avrupa İlaç Alerjisi Çalışma Grubunun (European Network for Drug Allergy) hazırladığı anket formunda geçen sorulardan da faydalanarak anamnezde dikkat edilmesi gereken noktalar şu şekilde belirlenmiştir:

1- Hastanın, reaksiyondan önceki dönemde ve reaksiyonun olduğu dönemde kullandığı tüm ilaçlar sorgulanarak şüpheli ilacın ne olabileceği düşünülmelidir.

2- Her şüpheli ilaç için, yayınlanmış literatüre bakılarak şüpheli ilacın söz konusu alerjik reaksiyona neden olma olasılığı değerlendirilmelidir.

3- Şüpheli ilacın kullanım süresi, hangi dozda, hangi endikasyon nedeniyle kullanıldığı, hastanın bu ilacı daha önce kullanıp kullanmadığı ve ilacın alınan son dozu ile reaksiyon arasındaki süre sorgulanmalıdır.

Son doz ile reaksiyon arasındaki süre, reaksiyonların tiplerini belirlemek için önemlidir. Anafilaktik şok, ürtiker, bronkospazm gibi ani reaksiyonlar ilaç alımından itibaren 1 saat içinde gelişirken erken tip reaksiyonlar ilacın ilk dozunu takiben genellikle 1-6 saatte ortaya çıkar. Bu reaksiyonlar genelde ürtiker, anjiyoödem, bronkospazm ve stridor şeklindedir. Geç tip reaksiyonlar ise ilacın kümülatif olarak birikimiyle ortaya çıktıkları için genelde tedavinin 1-3. gününden sonra ortaya çıkar. Bunlar genellikle döküntü, mukokutanöz belirtiler, anemi, nötropeni, trombositopeni gibi hematolojik bozukluklar şeklindedir. Reaksiyon ne kadar erken ortaya çıkarsa durum o kadar ciddidir (Vervloet ve Durham 1998).

4- Hastada gelişen reaksiyon sonucunda hastanın ayaktan veya hastanede yatırılarak medikal tedavi alıp almadığı ve bu tedaviye yanıtının nasıl olduğu sorulmalıdır. Reaksiyondan sonra o ilacı veya ilgili bir ilacı tekrar aldıysa benzer belirti veya bulgularının olup olmadığı da sorgulanmalıdır.

5- Hastanın özgeçmişinde daha önce herhangi bir nedenle benzer reaksiyon öyküsünün olup olmadığı ve ilaç metabolizmasını etkileyerek bu duruma yol açabilecek eşlik eden bir risk faktörünün olup olmadığı sorulmalıdır.

6- Hastanın soygeçmişinde ise ailesinde, akrabalarında ilaç alerjisi öyküsü bulunup bulunmadığı sorgulanmalıdır. (Demoly ve ark 1999, Demoly ve Bousquet 2002)

Eğer bu sorgulamalardan sonra tanımlanan reaksiyon Gell ve Coombs'un sınıflamasındaki klinik durumlara uyuyorsa bu durumda ilaç alerjisi/ADR'den şüphelenilir. (Weiss ve Adkinson 1988)

Tüm bunlarla birlikte anamnez sırasında hasta yakınlarının belli ilaçları alerjik olarak yönlendirici bilgi vermesine karşı dikkatli olunmalıdır. Çünkü bu tür durumlarda sadece öyküye güvenmek hastanın gerçekten ihtiyacı olan ilaç veya ilaç grubunun gereksiz kesilmesine neden olur (Cho ve ark 2019).

2.2.2 Fizik Muayene ve Klinik Bulgular

Akut ilaç reaksiyonuyla başvuran hastada fizik muayene bulguları önemlidir. İlaç ADR'nda en sık cilt bulguları (%90) görülür (Ardern-Jones ve Friedmann 2011, Bigby

2001). Cilt bulguları hastanede yatan hastaların yüzde 2-3'ünü etkiler ve tedaviye bağlı morbiditenin önemli bir nedenidir (Roujeau ve Stern 1994). Döküntüler ekzantematöz, morbiliform ve makulopapüler şeklindedir (Stern RS, Shear NH).

İlaç alerjileri; ürtiker, anjiyoödem, kontakt dermatit, sabit ilaç erüpsiyonu, simetrik ilaç ilişkili intertriginöz ve fleksural ekzantem (SDRIFE) gibi sadece cilt bulgularıyla seyreden hastalıklara veya anafilaksi, ilaç ilişkili hipersensitivite sendromu (DRESS), eriteme multiforme majör, stevens-johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), akut jeneralize ekzantematöz püstolozis (AGEP) gibi cilt bulgularının yanında sistemik tutulum da gösteren hastalıklara neden olabilir.

Ürtiker ve anjiyoödem, immünoglobulin E aracılı (tip I aşırı duyarlılık) veya Ig E aracılı olmayan doğrudan mast hücre aktivasyonu ile olabilen ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirtileri olabilir. Bu reaksiyonlar ani, erken veya geç tipte olabilir. Çoğu ilaç döküntüsünde olduğu gibi, bu reaksiyonlar ilacı aldıktan sonra ilk haftalarda daha sık olmakla beraber herhangi bir zamanda da ortaya çıkabilir (Kanani ve ark 2018)

Ürtiker; kaşıntılı, çevreden sınırlı, ciltten kabarık, merkezi soluk, eritemli döküntü ile karakterizedir. Bu lezyonlar büyüyebilir ve diğer lezyonlarla birleşebilir. Genellikle de birkaç saat içinde kaybolur. Anjiyoödem, vakaların yüzde 50 kadarında ürtikerle birlikte bulunabilen daha derin dermis ve deri altı dokuların şişmesidir. Laringeal ödem veya dil şişmesi nedeniyle hava yolu tıkanıklığı meydana gelirse yaşamı tehdit edebilir (Kanani ve ark 2018).

Kontakt dermatit, bir madde ile cilt yüzeyi arasındaki doğrudan temasın bir sonucu olarak dermis ve epidermiste inflamatuvar yanıt oluşmasıdır. Bu yanıtı bağlı ilgili bölgede eritem ve kaşıntı olur. Meydana geliş nedenine bağlı olarak irritan kontakt dermatit (İKD) ve alerjik kontakt dermatit (AKD) olmak üzere ikiye ayrılır. AKD ekzojen ajanlara karşı gelişen T hücre aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonudur. İKD deride anında inflamasyona neden olurken AKD günlerce süren, gecikmiş inflamatuvar yanıtı neden olur (Kresteva ve ark 1999). AKD nedenleri arasında lateks malzemeleri, koruyucu ekipman, sabun ve temizleyiciler olmakla beraber topikal steroidler gibi ilaçlarda bulunmaktadır (Wentworth ve ark 2010).

Sabit ilaç erüpsiyonu, sorumlu ilaca her maruz kalındığında aynı yerde tekrarlayan kutanöz bir ilaç reaksiyonudur. Akut dönemde gri bir merkez veya bül içeren eritemli ve ödemli plaklar görülürken kronik dönemde koyu, postinflamatuvar pigmentasyonla seyreder (Stern RS, Shear NH). Generalize büllöz formu, SJS / TEN ile

karşılabilmektedir. Fakat generalize büllöz sabit ilaç erüpsiyonunda mukozal tutulum yoktur ve sorumlu ilacın kesilmesinden sonra 7 – 14 gün içinde hızla düzelmeye başlayarak iyi bir klinik seyir gösterir (Cho ve ark 2014).

İlaç ilişkili simetrik intertriginöz ve fleksural ekzantem (symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema, SDRIFE) nadir görülen bir ilaç erüpsiyonudur. Sorumlu ilacın uygulanmasından saatler, günler içinde ortaya çıkar. Genellikle sistemik semptomlar olmaz. Döküntü, gluteal, perianal veya inguinal, perigenital bölgelerde keskin sınırlı, V harfine benzer eritem şeklindedir. Görünümü itibariyle babunların kırmızı gluteal bölgesine benzeyen spesifik bir deri döküntüsü olduğu için bu ilaç erüpsiyonuna, ilaç ilişkili babun sendromu da denilmiştir (Häusermann ve ark 2004).

Anaflaksi ani tipteki aşırı duyarlılığın en şiddetli ve yaşamı tehdit eden şeklidir. İlaçlar, anafilaksinin ikinci veya üçüncü en sık nedenidir. Semptomlar kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem, laringeal ödem, hırıltılı solunum, bulantı, kusma, taşikardi, korku hissi ve bazen şoku içerir (Simons ve ark 2013). Anaflaksi tanı kriterleri Tablo 2’de verilmiş olup tanı için 3 kriterden birinin olması gerekir (Sampson ve ark 2006).

Eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç reaksiyonu (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS) veya ilaca bağlı hipersensitivite sendromu (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS); deri döküntüsü, hematolojik anormallikler (eozinofili, atipik lenfositoz), lenfadenopati ve iç organ tutulumu (karaciğer, böbrek, akciğer) ile seyreden yaşamı tehdit edebilen nadir görülen multisistemik bir bozukluktur. Çoğu hastada reaksiyon, ilaç maruziyetinden 2-6 hafta sonra başlar. Sorumlu ilaç kesilmesie rağmen sık tekrarlayarak uzun bir seyir gösterir. Aromatik antiepileptik ajanlar (karbamazepin, fenitoin, lamotrijin, fenobarbital), allopurinol ve sülfonamidler en sık nedenleridir (Husain ve ark 2013).

Eritema multiforme (EM), avuç içi ve ayak tabanı dahil olmak üzere distal ekstremiteleri etkileyen belirgin hedef benzeri deri lezyonlarıyla karakterize akut, immün aracılı bir döküntüdür. Bu lezyonlara genellikle oral, genital, oküler mukozayı içeren erozyonlar veya büller eşlik eder. Eritema multiforme majör, şiddetli mukozal tutulum, ateş ve artralji gibi sistemik semptomlarla seyredabilen tipidir. Eritema multiforme minör ise mukozal tutulumun ve sistemik semptomların olmadığı tipidir. Geçmişte EM majörün genellikle SJS / TEN olarak yanlış tanımlandığı durumlar olsada, bu iki durum farklı klinik prezentasyon ve etiyolojilere sahiptir. EM’nin en sık nedeni enfeksiyonlar (herpes simpleks virüsü veya mycoplasma pneumoniae) olsa da ilaçların tetiklediği vakalar tüm

vakaların yaklaşık yüzde 10'unu oluşturmaktadır (Roujeau ve Stern 1994, Auquier-Dunant ve ark 2002).

Stevens johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz genellikle ilaçlar tarafından tetiklenen yaygın nekroz ve epidermisin ayrılması ile seyreden şiddetli bir mukokutanöz döküntü hastalığıdır. Allopurinol, bazı antiepileptikler, antibakteriyel sülfonamidler ve NSAİİ en sık nedenlerdir. Vücut yüzey alanıyla ilgili ciltteki ayrılma miktarı SJS'yi TEN'den ayırmak için kullanılır (Stern ve Divito 2017).

Tablo 3. EM, SJS ve TEN Cilt Bulguları

Büllöz Eritema multiforme (EM majör)

Vücut yüzey alanının yüzde 10'undan daha az epidermal ayrılma

Tipik hedef benzeri lezyonlar veya deriden kabarık atipik hedef benzeri lezyonlar

SJS

Vücut yüzey alanının yüzde 10'undan daha az epidermal ayrılma

Eritemli/purpurik maküller veya düz atipik hedef benzeri maküller

SJS/TEN overlap

Vücut yüzey alanının yüzde 10 – 30' u oranında epidermal ayrılma

Purpurik maküller veya düz atipik hedef benzeri maküller

TEN (benekli)

Vücut yüzey alanının yüzde 30'undan daha fazla epidermal ayrılma

Purpurik maküller veya düz atipik hedef benzeri maküller

TEN (beneksiz)

Vücut yüzey alanının yüzde 30'undan daha fazla epidermal ayrılma

Purpurik maküller olmadan yaygın eritem

(Bastuji-Garin ve ark 1993)

Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP), ilaç alımından veya enfeksiyondan sonra ödemli eritem zemininde çok sayıda foliküler olmayan steril

püstüllerin ortaya çıkması ile karakterize nadir görülen akut döküntü hastalığıdır. Sorumlu ilaca maruziyetten saatler veya günler içinde gelişir ve ilaç kesildikten sonra bir ila iki hafta içinde kendiliğinden düzelir. Vakaların yaklaşık yüzde 90'ında ilaçlar, çoğunlukla antibiyotikler (aminopenisilinler ve makrolidler), antifungaller, antimalaryaller neden olur(Sidoroff ve ark 2001).

Tablo 4. Fizik muayenede ilaç alerjisi düşündürebilecek diğer bulgular

Hematolojik bulgular	Anemi,nötropeni, trombositopeni
Dolaşım sistemi bulguları	Taşikardi, hipotansiyon, aritmi
Solunum sistemi bulguları	Rinore,wheezing,ronküs,bronkospazm
Hepatolojik bulgular	Akut veya kronik hepatit
Diğer bulgular	Bilinç kaybı, panik hali, terleme, ateş

(Çelik ve ark 2014)

2.2.3 Tanısal Testler

İlaç alerji şüphesiyle başvuran hastalarda tanıyı kesinleştirmek gelecek dönemde hastanın gereksiz ve pahalı alternatif ilaç kullanımını önleyecektir. Fakat anamnez ne kadar tanıyı desteklese de ilaç alerjisinin kesin tanısı oldukça güçtür. Özellikle çocukluk çağında ailelerin çoklu ilaç kullanımı ve döküntülü hastalıkların seyri sırasında ilaç kullanımı nedeniyle tablo karmaşık hale gelmektedir (Thompson ve Ramos 2017).

Bu nedenle çocuklarda makülopapüler erüpsiyonların viral döküntülü hastalıklardan ayırt edilmesi önemlidir. Periferik kan eozonofilisi bu konuda ilaç alerjisi lehine yardımcı bir parametre olsa da eğer hastada kontrendike bir durum yoksa tanısal testlerin yapılması gerekir (Çelik 2014).

Tanısal testler in vivo ve in vitro olarak ikiye ayrılmaktadır. İn vitro testler Tablo 5'de verilmiş olup in vivo testler ise deri testleri ve ilaç provokasyon testinden oluşmaktadır. (Brockow ve ark 2002, Porebski ve ark 2013)

Tablo 5. İn Vitro Testler

Erken tip reaksiyonların değerlendirilmesi

İlaç spesifik IgE

Alerjenle indüklenen mediyatör salınım testleri

(Sistenil lökotrien, 15 – HETE)

Akım sitometrik bazofil aktivasyon testi

Geç tip reaksiyonların değerlendirilmesi

Lenfosit transformasyon testi

Akım sitometrik T hücre aktivasyon testi

(Porebski ve ark 2013)

2.2.4 İn Vitro Testler

İn vitro testlerin ilaç kullanımından etkilenmemesi, ilaca bağlı sistemik reaksiyonlardan sonra da yapılabilmesi ve alerjik reaksiyon oluşturma riskinin bulunmaması gibi avantajları vardır. Ancak bu testler daha çok bilimsel araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Erken tip reaksiyonların değerlendirilmesinde spesifik Ig E, alerjenle indüklenen mediyatör salınım testleri ve akım sitometrik bazofil aktivasyon testi kullanılırken geç tip reaksiyonlar için lenfosit transformasyon testi ve akım sitometrik T hücre aktivasyon testi kullanılır. Ancak günümüzde bu testler daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır (Porebski ve ark 2013).

İn vitro testlerden erken tip reaksiyonların tanısında en sık kullanılanı spesifik Ig E ölçümüdür. Alerjinin serolojik tanısı için Ig E ölçümü önemlidir. Fakat total Ig E düzeyi alerji dışında birçok nedenden dolayı da yükselebilir. Bu nedenle belli bir standardizasyon için cilt testi pozitif hastalardan serum örnekleri alınarak çeşitli ilaçlara spesifik Ig E geliştirilmiştir (Manfredi ve ark 2004). Ancak yapılan çalışmalar spesifik IgE ölçümünün özgüllüğünün yüksek, duyarlılığının düşük olduğunu göstermektedir. Bu nedenle spesifik IgE ölçümü, anaflaksi geçmişi ve negatif deri testleri olan hastalarda ilaç provokasyon testinden kaçınmak için önerilmektedir (Fontaine ve ark 2007).

Geç ilaç reaksiyonlarında ise in vitro olarak en sık kullanılan test lenfosit transformasyon testidir. Bu testte hastanın periferik lenfositleri izole edilir ve şüpheli

ilaçla karşılaştırıldıktan sonra ilaca spesifik T hücreleri incelenir. Bu hücrelerde artış meydana gelmesi duyarlanmayı gösterir ve test pozitif kabul edilerek sonuç ilaç alerjisi lehine yorumlanır. Fakat testin negatif sonuçlanması ilaç alerjisini dışlamamaktadır (Hari ve ark 2001).

Bu testlerin yanı sıra tanıyı destekleyici olarak reaksiyon anındaki serum triptaz ve histamin düzeyleri kullanılabilir. Triptaz hem mast hücreleri hem de bazofiller tarafından üretilir fakat mast hücreleri bazofillerden yaklaşık 500 kat daha fazla triptaz içerir (Castells ve ark 1987). Bu nedenle akut olarak yükselen triptaz, nispeten daha spesifik olduğu mast hücrelerinin klinik olaylara dahil olduğunu gösterir (Schwartz ve ark 1987). Reaksiyonun 1- 4. saatinde alınmış kanda bakılan triptaz düzeyinin 25 mcg/L'nin üzerinde olması, Ig E aracılı ADR için destekleyici bir bulgudur. Bu düzeyin normal olması ise aşırı duyarlılık reaksiyonunu dışlamaz çünkü triptaz düzeyinin artmadığı anaflaksiler de tanımlanmıştır. Bunun için triptaz patognomonik bir bulgu değildir (Cho ve ark 2019). Ayrıca triptaz bazal düzeylerini öğrenebilmek ve altta yatan mastositöz gibi hastalıkları dışlamak için klinik tamamen düzeldikten en az 2 gün sonra triptaz seviyesini ölçmek gerekir (Schwartz 2007).

Düzgün toplanmış plazma örneklerindeki histamin seviyeleri, triptazdan daha yüksek bir duyarlılığa sahip olmasına rağmen, histaminin plazma yarı ömrü 15 – 20 dakika arasındadır. Şiddetli reaksiyonlarda yükseklik 2 saate kadar devam edebilse de genellikle 1 saatte normal düzeyine düşer. Bu nedenlerden dolayı klinik kullanımı sınırlıdır (Laroche ve ark 1992).

2.2.5 İn Vivo Testler

İlaç alerjilerinin tanısında in vivo testler kapsamında önce deri testleri, bu testler negatifse ilaç provokasyon testi yapılır. Hangi deri testinin seçileceğine hastanın şüpheli ilaçla ilgili önceki öyküsüne göre karar verilir. Önceki reaksiyon erken tip (tip 1) ise prick ve intradermal testin erken okunması (20.dakika), geç tip (tip 2 ve 3) ise yama testi ve intradermal testlerin geç okunması (1, 2, 3 ve 7. gün) yapılır (Şekil 6). Non immün mekanizmalarla gelişen erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ise deri testlerinin tanısal değeri yoktur (Kränke ve Aberer 2009). Ayrıca bu testlerin ciddi reaksiyon oluşturabilecekleri göz önünde tutulmalı bununla ilgili gerekli koşulların tümü sağlanmış olmalıdır. Testler yapıldıktan sonra ise hastayı yakın şekilde gözlemek ve sonuçları kaydetmek önemlidir. Ciddi reaksiyonlar gelişme ihtimaline karşı Tip 4 reaksiyon öyküsü olanlarda in vivo testler yapılmaz (Brockow ve ark 2002, Rerkpattanapipat ve ark 2011).

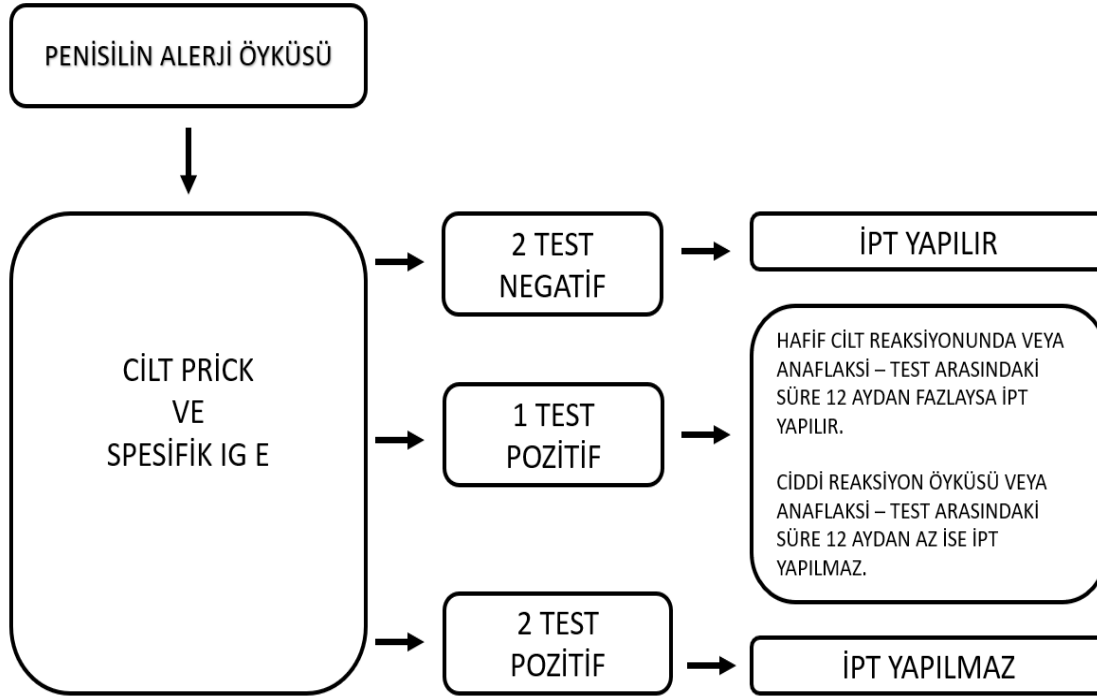
2.2.5.1 Deri Testleri

İlaç alerjisi tanısını desteklemek için yapılan deri testlerini prick ve intradermal deri testi oluşturur. Bu testler hastanın mast hücrelerinde ilaca spesifik Ig E oluştuğunu gösteren en hızlı ve en duyarlı yöntemdir (Cho ve ark 2019). Test sonucu pozitifse bu durum 15 – 20 dakika içinde ortaya çıkar. Deri testlerinin negatif olması ise ilaç alerjisini tamamen dışlamaz, bu durumda hastada kontrendikasyon (ateş, enfeksiyon veya inflamatuvar bir durum) yoksa ilaç provokasyon testi yapılır (Çelik ve ark 2014).

Deri testleri spesifik Ig E varlığını gösterdiği için yalnızca tip 1 alerjik reaksiyonları değerlendirmek için kullanılır. Direkt olarak mast hücrelerini aktive eden ilaçlar için deri testi yapılmaz (Empedrad ve ark 2003).

Deri testler yapılırken çeşitli antiserumlar, hormonlar, toksoidler ve enzimler kullanılır. Fakat bu testler için gerekli olan ilaç metabolitleri ve standardize test maddeleri henüz oluşturulamamıştır. Penisilin dışındaki ilaç alerjilerinde ise ilaçların metabolitleri rol oynadığı için bu testler sadece penisiline bağlı tip 1 – Ig E aracılı reaksiyonlar için yapıldığında anlamlı sonuçlar verebilmektedir. Normal koşullarda penisilin içerdiği beta laktam halkası açılarak serum ve membran proteinlerine bağlanır. Penisilin polilizin denilen bu antijenik yapı aynı zamanda penisilin %95'i ni oluşturduğu için majör determinant olarak da adlandırılmaktadır. Penisilin kalan parçaları ise farklı şekilde metabolize olur ve bunlara da minör determinant denir (Güler 2002).

Penisilin majör determinantı için ticari ismi prepen olan reaktif madde kullanılmakta olup minör determinant için henüz böyle bir reaktif madde yoktur (Cho ve ark 2019). Minör determinant için majör determinantın 10.000 IU/ml konsantrasyonunda dilüsyona uğratılmış formu kullanılmaktadır. Ancak penisilin bu determinantlarıyla yapılan deri testleri ampisilin ve amoksisilin için spesifik alerjiyi göstermez. Bu ilaçlar için ampisilin/amoksisilin solüsyonuyla tekrar test yapılması gerekir (Güler 2002).



Şekil 1. Penisilin alerjisi tanımlayan olgulara yaklaşım (Tannert ve ark 2017)

Tablo 6. Deri testi öncesi ilaçların kesilmesi gereken süreler

İlaç	Kesilmesi Gereken Süre
H1 antihistaminikler	5 gün
İmipramin	5 gün
Fenotiazinler	5 gün
Glukokortikoidler	
Uzun süreli	3 hafta
Kısa süreli, yüksek doz	3 hafta
Kısa süreli, düşük doz	1 hafta
Topikal Kortikosteroidler	> 2 hafta

İntradermal deri testinde ise ilacın iritan olmayan maksimum dozu, 0,5 mililitreyi geçmeyecek şekilde intradermal olarak uygulanır. Test sonucu prick testinde olduğu gibi negatif ve pozitif kontroller ile karşılaştırılır. Endurasyon negatif kontrole göre 3 mm'den daha büyükse test pozitif kabul edilir. Bu testin intradermal olarak uygulanmanın yanı sıra prick testinden diğer farkı ise testin erken reaksiyonlar için 20 dakika sonra değerlendirilirken geç reaksiyonlar için 24 ve 72. saatte değerlendirilmesidir. Tip 4 reaksiyon haricindeki geç tip reaksiyonlarda bu yöntem ve yama testi kullanılır. İki test

arasında intradermal testin geç okunma yöntemi daha duyarlıdır. Geç tip reaksiyonların tanısında bu iki test birlikte yapılarak duyarlılık arttırılmaya çalışılır (Çelik ve ark 2014).

642 hastanın katıldığı bir çalışmada, önceden prick testi yapılmadan sadece intradermal penisilin deri testi yapılmış ve sistemik reaksiyon gözlenmemiştir. Çalışma sonucunda prick testinin ihmal edilmesi için yeterince kanıt oluşmadığı ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (Confino-Cohen ve ark 2017).

2.2.5.2 İlaç Provokasyon Testleri

İlaç provokasyon testi, ilaç alerjilerinin kesin tanısı için ilacın kontrollü bir şekilde hastaya verildiği, altın standart yöntemdir. İPT; ilaç alerji şüphesi olan ve kontrendike bir durumu bulunmayan hastalarda deri testlerinin sonucu pozitifse tanıyı kesinleştirmek ve güvenli alternatif ilaç bulabilmek için veya sonuç negatifse alerji tanısını dışlamak için yapılır (Soyer ve ark 2017).

İPT, ciddi akciğer, kalp, böbrek, karaciğer hastalığı, vaskülitik sendrom, ilaç ilişkili sistemik lupus eritematozus, pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid ve akut enfeksiyon varlığında kontrendikedir. Ayrıca AGEP, DRESS, SJS, TEN gibi ciddi deri reaksiyonu ve anafilaksi öyküsü olan, adrenalin kullanımının kontrendike olduğu kalp hastalığı olan veya düzenli beta blokör ilaç kullanan hastalarda da İPT yapılmamalıdır (Aberer ve ark 2003).

İPT uygulanmadan önce hastanın veya ailesinin onamı alınmalıdır. Anafilaksi durumunda intramusküler uygulanmak üzere epinefrin 0,3 mg hazırlanmalı, ciddi durumların gelişme ihtimali nedeniyle resüsitasyon malzemeleri yatak başında bulundurulmalıdır. Ayrıca vital bulgulardaki değişikliklerin erken tespiti için hasta monitörize edilerek takip edilmelidir (Aberer ve ark 2003, Legere ve ark 2009).

İPT, şüpheli reaksiyondan en az 4 hafta sonra yapılmalıdır. Gelişen reaksiyonun ardından hastaya herhangi bir ilaç başlanmışsa veya hastanın düzenli kullandığı ilaçları varsa bu ilaçlar kontrol edilmelidir. Bu ilaçlar arasında İPT sonucunu etkileyebilecek ya da gelişebilecek reaksiyonu etkisini arttıracak ilaçlar varsa kesilmelidir. Hastanın bu ilacı mutlaka kullanması gerekiyorsa ilaç alternatififiyle değiştirilmelidir.

İPT genellikle reaksiyon gelişen ilacın uygulanma yoluyla aynı şekilde yapılır fakat bu yol parenteral ise oral yol tercih edilir. Çünkü oral verilen ilaçların emilimi yavaş olduğu için etkileri daha geç ortaya çıkar. Böylece hastada gelişebilecek bir reaksiyon varlığında erken müdahale olanağı sağlanır (Bousquet ve ark 2008).

İPT işlemine şüpheli ilaç çok düşük dozdan verilerek başlanır. Verilen ilaç reaksiyon gelişmediği sürece, günlük maksimum dozuna ulaşana kadar kademeli olarak artırılır. İlaçların başlangıç dozları ve test basamakları arasında olması gereken süreler hastaya, önceki reaksiyonun niteliğine ve ilaç özelliklerine bağlı değişmektedir. Ancak genel kural olarak başlangıç dozu; önceki reaksiyon erken tipteysse tedavi dozunun 1/10.000 ile 1/10'u arasında olmalıdır. Önceki reaksiyon geç tipteysse başlangıç dozu tedavi dozunun 1/100'ü kadar olmalıdır. Doz aralığı ise en az 30 dakika olmalıdır (Çelik ve ark 2019).

Bu sırada gelişebilecek subjektif bulgulara karşı işlem plasebo kontrolüyle birlikte yapılır. İşlem sırasında objektif bir bulgu ortaya çıkarsa test pozitif kabul edilerek sonlandırılır. Ortaya çıkan bulgulara yönelik hasta ivedilikle tedavi edilir, gerekirse hastaneye yatırılarak bifazik reaksiyonlar açısından takip edilir (Aberer ve ark 2003). İşlem sırasında hiçbir reaksiyon gelişmez ve test negatif olarak sonuçlanırsa bu durumun sadece test koşulları altında olduğu unutulmamalıdır. İPT sonucunun negatif olması uygulanan ilacın güvenle kullanılabilceğini kesin olarak göstermez (Blanca ve ark 2009). Psikolojik belirtiler, testten önce olan semptom veya bulgular İPT sonucunu yanlış pozitif olarak etkiler. Antialerjik ilaçlar, viral enfeksiyonlar, verilen ilaç dozunun çok düşük olması veya test sırasında desensitizasyon gelişmesi ise yanlış negatif sonuçlara yol açar (Çelik ve ark 2019).

2.3 Tedavi Yaklaşımı

2.3.1 Akut Dönemde Tedavi

Alerjik reaksiyonların tedavisinde ilk yapılması gereken sorumlu ilacın derhal kesilmesidir. IgE aracılı hafif reaksiyonlarda antihistaminik ilaçlar uygulanır. Anafilaksi için uyarıcı bulgular varsa (anjiyoödem, solunum veya dolaşım sistemine ait bulgular, bulantı, kusma, yaygın kaşıntı) epinefrin hemen uygulanmalıdır. Glukokortikoidlerin etkilerinin başlama süresi geç (>45 dak) olmasına rağmen, geç yanıtın önlenmesi için uygulanmalıdır. IgE aracılı olmayan reaksiyonlarda, sorumlu olduğu düşünülen ilaç kesildikten sonra bulgular gerilemezse ilave tedavi uygulanır.

2.3.2 Uzun Dönemde Tedavi

Çocuklarda ilaç alerjilerinin uzun dönemdeki tedavisinde hasta, hasta yakınları ve hekim ilişkisi önemlidir. Bu ilişkiyi sağladıktan sonra uzun dönem tedavide yapılacak olan 2 önemli adım hasta ve yakınlarının eğitimi ile ilaç seçimidir.

2.3.2.1 Eğitim

Uzun dönem tedavi adımlarında eğitim çok önemlidir. Bu nedenle bir ilaç alerjisi tespit edildikten sonra, etkilenen hastaya sorumlu ilacın ve bu ilacın çapraz reaksiyon gösterebileceği ilaçların jenerik ve marka isimlerinin yazılı olduğu bir liste verilmelidir. Hasta ve yakınlarına bu ilaçlardan kaçınma konusunda ayrıntılı bilgi verilmelidir. Hastaların devamlı olarak bilgilendirici kartları ve alerjisi olan ilaçların listesini taşıması, sağlık kuruluşuna her başvurduğunda ise bu konuda bilgi vermeleri gerektiği anlatılmalıdır.

Anaflaksi öyküsü olan hastalara bu durumda acil yapılması gerekenler ve epinefrin oto enjektörünün nasıl kullanılması gerektiği öğretilmelidir. Geçmişte stevens-johnson sendromu / toksik epidermal nekroliz ve eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaca bağlı aşırı duyarlılık sendromu (DIHS / DRESS) gibi şiddetli ilaç reaksiyonu geçiren veya kronik hastalıklarından dolayı şiddetli reaksiyon geçirme ihtimali olan hastalara bu reaksiyonların erken semptomları öğretilmeli, bu belirtilerin ortaya çıkması halinde kullandığı ilaçları keserek derhal en yakın sağlık kuruluşuna başvurmaları gerektiği anlatılmalıdır.

2.3.2.2 İlaç Seçimi

Uzun dönem tedavide ikinci adım ise ilaç alerjisi tanısı alan hastalara medikal tedavi gerektiğinde ilaç seçimiyle ilgilidir. İlaç seçimi için şekil 8 de de gösterildiği gibi 2 yöntem vardır:

- 1- Alternatif ilaç bulma
- 2- Desensitizasyon

2.3.2.2.1 Alternatif ilaç bulma

İlaç alerjisi tanısı kesinleşen hastalara emniyetli alternatif ilaç bulunması gerekir. Emniyetli alternatif ilaç, hastada aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşturan sorumlu ilaçla benzer etki gösteren ancak ADR'ye yol açmayan ilaçtır. Bu ilacın bulunması için iki yöntem vardır. Basit olan ilk yöntemde sorumlu ilacın kullanılma endikasyonuna uygun, sorumlu ilaçla ilişkisi olmayan bir ilaç alternatif olarak seçilir. İkinci yöntemde ise alternatif ilaç; sorumlu ilaçla kullanım amacıyla benzerlik gösteren ancak kimyasal yapı olarak benzemeyen ve literatür verilerine göre bu hasta grubunda emniyetli sonuçlar veren ilaçlar arasından seçilir. Her iki yöntemde de deri testi ve/veya ilaç provokasyon testiyle hastanın tolere ettiği gösterildikten sonra alternatif ilaç reçete edilir.

2.3.2.2.2 İlaç Desensitizasyonu

Bir bireyin alerjik olduğu ilacın kullanabilir duruma getirilmesi için yapılan işleme desensitizasyon denir. Erken tipte ilaç alerjisi kanıtlanmış (ilk reaksiyon sırasında yüksek triptaz düzeyi tespit edilen, ilaca spesifik IgE veya cilt testi pozitif) hastaların tedavi edilmesi veya korunması gerektiğinde, alternatif bir ilaç yoksa ya da alternatif ilaç sorumlu ilaç kadar etkili değilse desensitizasyon yapılır (Memon ve ark 2020).

İlacın az miktardaki dozlarının bile geri dönüşü olmayan ve potansiyel olarak mortal seyreden tekrarlayan deskuamatif reaksiyonlar oluşturabilmesi nedeniyle eritema multiforme, TEN, SJS gibi ciddi ilaç reaksiyon hikayesi bulunanlarda bu işlem kontrendikedir (Çelik ve ark 2014)

Desensitizasyon işlemine çok düşük dozlardan başlanır. Daha sonra doz kademeli olarak artırılarak kişiye verilir (Caimmi ve ark 2019). Bu işlem hızlı veya yavaş şekilde yapılabilir. Hızlı desensitizasyon tüm ilaç ADR'nda uygulanırken yavaş desensitizasyon geç tip ilaç ADR'nda uygulanır. Yavaş desensitizasyonun başarı oranı hızlı desensitizasyona göre daha yüksektir.

Başarılı bir desensitizasyon işleminden sonra alerjik olunan ilaca karşı geçici bir tolerans gelişir. Bu tolerans ilaç kullanıldığı sürece devam eder. Doz aralığı ilacın yarı ömrünün iki katını geçtiğinde tolerans durumu kaybolur (Dykewicz ve Lam 2020).

Burada da görüldüğü gibi desensitizasyon işleminin, ilaç provokasyon testinden en önemli farkı çok ciddi reaksiyonlar meydana gelmedikçe uygulanmaya devam edilmesidir. Desensitizasyon ve İPT arasındaki farklar Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. İlaç provokasyon testi ve desensitizasyon arasındaki farklar

	İPT	Desensitizasyon
Uygulanma zamanı	Elektif şartlarda	Tedavi gerektiğinde
Uygulamanın amacı	İlaç alerjisini kanıtlamak veya dışlamak	Alerjiden sorumlu ilaca karşı tolerans geliştirmek
Başlangıç dozu	1/10.000 – 1/10	1/10.000.000 – 1/100
Basamak sayısı	En fazla 5	En az 6
Alerjik reaksiyon riski	Var	Var
Alerjik reaksiyon geliştiğinde yapılanlar	Uygulamaya son verilir	Uygulamaya ara verilir. Tedaviden sonra devam edilir.

(Çelik ve ark 2019)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Şekli

Çalışmamızda Ocak 2010-Aralık 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve gününbirlik takip ünitesi kayıt defterine kayıtlı tüm hastalar taranmıştır. 0-18 yaş arasında olan bu hastalardan ilaç provokasyon testi yapılan 148 hasta çalışmamıza dâhil edilerek retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, eşlik eden hastalıkları, bilinen alerjileri, aile öyküleri, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve ilaç provokasyon test sonuçları incelendi.

İlaç provokasyon testi için kontrendike bir durumu olmayan hastalara ve ailelerine test hakkında detaylı bilgi verilerek ailelerden onam alındı. Teste, şüpheli ilacın tedavi dozunun 1/10-1/100'ünün (gerektiğinde 1/1000) hastaya verilmesiyle başlandı. Test sırasında şüpheli ilacın dozu belli zaman aralıklarında kademeli olarak artırıldı. Bu uygulamaya şüpheli ilacın tedavi dozuna ulaşana kadar devam edildi. Kademeli doz artırımını sırasında hastada cilt, solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal ve nörolojik bulgulardan herhangi biri gözlenirse test hemen sonlandırılıp hastalara acil tıbbi müdahalede bulunuldu. Hastada gelişen reaksiyonlar objektif bulgulardan oluşuyorsa test pozitif kabul edildi. Sübjektif bulgulardan oluşuyorsa plasebo ile kontrol edildi. Herhangi bir reaksiyon gelişmeden tedavi dozuna ulaşılan hastalarda ise sonuç negatif kabul edildi (Aberer ve ark 2009). İlaç provokasyon testinin hangi ilaç ile yapıldığı, ilacın özellikleri (etken maddesi, ilacın dahil olduğu ilaç grubu, ilacın uygulanma yolu), testin sonucu, gelişen reaksiyonların zamanı ve şekli kaydedildi.

Çalışmamızda klinik değerlendirmeler sonucunda inhaler veya besin alerjisinden şüphelenilip bunlara yönelik prick ve spesifik IgE değerleri istenen hastaların sonuçları kaydedildi. Cilt prick testinde negatif kontrolden 3 mm ve üzerindeki, spesifik IgE değerleri için 0,35 kUa/L pozitif kabul edildi. Öykülerinde anafilaksi benzeri bulgular olan hastalardan o dönemde triptaz düzeyi bakılanlar belirlenerek sonuçları kaydedildi. Serum triptaz düzeyleri için 10 mikrogram/L üzerindeki değerler pozitif kabul edildi.

Hastalara ait veriler, hastane otomasyon sistemi ve Çocuk Alerji ve İmmünoloji poliklinik hasta dosyalarındaki kayıtları kullanılarak toplanmıştır.

3.2 İstatiskel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde ‘‘The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows versiyon 24.0’’ istatistik analiz programı kullanıldı. Çalışmadaki veriler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma (S), minimum, maksimum ve median değerler) kullanıldı. Veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi.

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma ile ifade edilerek gruplar arasında karşılaştırma Student-t testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler medyan (minimum-maksimum) şeklinde ifade edilerek gruplar arasında karşılaştırma için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edilerek bu grupların karşılaştırılması için Chi-Square testi kullanıldı. Kullanılan bu testlerde $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

3.3 Etik Kurul

Bu alışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca 02.10.2020 tarih ve 2020/2838 sayılı kararı ile onay verilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamız, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğine Nisan 2010 ile Nisan 2020 tarihleri arasında başvuran ve ilaçprovokasyon testi yapıp gününbirlik takip ünitesi kayıt defterine kayıtlı olan tüm hastalar dahil edilmiştir.

4.1 Genel Özellikler

Bu çalışmanın örneklemini, yaşları 8 ay ile 18,5 yıl arasında değişen (Ort.=8,57±5,05) 148 çocuktan oluşmaktadır. Çalışmamızın temelini oluşturan ilaç provokasyon testi vakaların 25'inde (%16,9) pozitif, 123'ünde (%83,1) negatif olarak sonuçlanmıştır. Vakaların 73'ü (%49,3) kız, 75'i (%50,7) erkektir. İPT sonucu pozitif ve negatif olan vakaların cinsiyete göre dağılım oranları arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

İPT sonucu pozitif ve negatif olan vakaların yaş ortalamalarına baktığımızda, İPT sonucu pozitif olan vakaların yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p <0,05$, Tablo 8).

Tablo 8. İPT sonucu pozitif ve negatif olan vakaların yaş ortalamaları ve cinsiyetleri

	Toplam (n=148)	Negatif (n=123)	Pozitif (n=25)	<i>p değeri</i>
Yaş ortalaması	8,57±5,05	8,14±4,83	10,69±5,64	0,021
Kız/Erkek	73/75	61/62	12/13	0,88

İPT sonucu pozitif ve negatif olan vakalarda eşlik eden hastalık oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma yoktur ($p>0,05$). Ayrıntılı bilgiler Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. İPT sonucu pozitif ve negatif olan vakalarda eşlik eden hastalık oranları

Eşlik Eden Hastalıklar	Toplam (n=99) n (%)	Negatif (n= 82) n (%)	Pozitif (n= 17) n (%)	p değeri
Astım	18 (18,1)	16 (19,5)	2 (11,7)	0,48
Adenoid hipertrofisi	15 (15,1)	13 (15,8)	2 (11,7)	0,51
Alerjik Rinit	13 (13,1)	13 (15,8)	0 (0)	0,08
Akut Romatizmal Ateş	12 (12,1)	9 (10,9)	3 (17,6)	0,43
Anjioödem	2 (2)	1 (1,2)	1 (5,8)	0,3
Tüberküloz	2 (2)	1 (1,2)	1 (5,8)	0,2
Atopik dermatit	1 (1)	1 (1,2)	0 (0)	0,65
Diğer Hastalıklar	36 (36,3)	28 (34,1)	8 (47)	0,89

Tablo 9’da gösterilen diğer hastalıklar içinde PFAPA, FMF, JİA, Talasemi majör, İTP, demir eksikliği anemisi, büyüme gelişme geriliği, gastroözefageal reflü, laktoz intoleransı, kronik granümatöz hastalık, hipotroidi, konjenital adrenal hiperplazi, puberte prekoks, glikojen depo hastalığı, enürezis nokturna, fasyal paralizi, epilepsi ve di George sendromu bulunmaktadır.

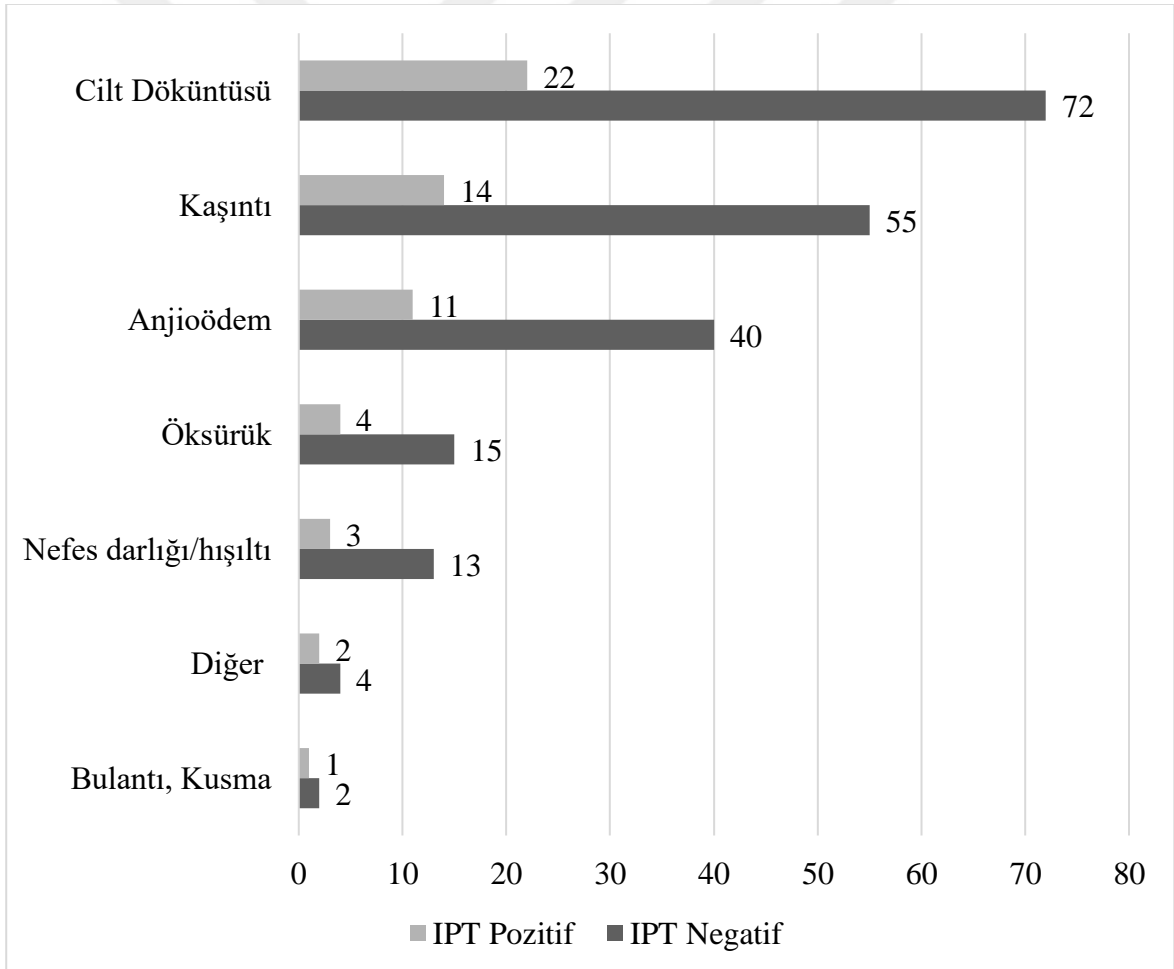
Çalışmamızda İPT pozitif ve negatif olan vakalar kendilerinde ve ailelerinde bulunan alerjik hastalıklara açısından karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır(p=0,85).

4.2 Şikâyet ve Fizik Muayene Bulguları

Çalışmamızdaki vakaların başvuru şikâyetleri ve fizik muayene bulguları incelenmiştir. Buna göre İPT sonucu negatif olan vakaların 72 (%58,5)’sinde, İPT sonucu pozitif olanların 22 (%88)’sinde cilt döküntüsü bulunmakta olup dağılım oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p =0,005). Diğer şikâyet ve muayene bulgularının oranları açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılaşma yoktur (Tablo 10 ve Şekil 1).

Tablo 10. İPT sonucu pozitif ve negatif olan vakalarda başvuru şikâyet ve bulguları

Başvuru Şikâyet ve Bulguları	Toplam	Negatif	Pozitif	<i>p</i> değeri
	(n=148)	(n=123)	(n=25)	
	n(%)	n(%)	n(%)	
Cilt döküntüsü	94(63,5)	72(58,5)	22(88)	0,005
Kaşıntı ve cilt kuruluğu	69(46,6)	55(44,7)	14(56)	0,651
Anjioödem	51 (34,4)	40 (32,5)	11 (44)	0,303
Öksürük	19(12,8)	15(12,1)	4(16)	0,604
Nefes darlığı, hışıltı	16(10,8)	13 (10,5)	3(12)	0,174
Bulantı kusma	3 (2)	2 (1,6)	1 (4)	0,443
Diğer	6(4)	4(3,2)	2(8)	0,311



Şekil 2. Başvuru şikâyet ve bulguları

4.3 Laboratuvar Bulguları

Çalışmamızda dahil edilen vakaların laboratuvar değerlerinin ortalamalarını incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre İPT sonucu pozitif olan vakaların hemoglobin değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir ($p = 0,033$). Hemoglobinin ilerleyen yaş ile arttığı ve İPT sonucu pozitif olan vakaların yaş ortalamasının fazla olduğu göz önüne alınarak regresyon analizi yapılmıştır. Bu analiz sonucunda İPT pozitifliğinin hemoglobin yüksekliği ile ilişkili olmadığı saptamıştır ($p=0,184$). Diğer laboratuvar parametrelerinin ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir (Tablo 11)

Tablo 11. İPT sonucu pozitif ve negatif olan vakaların laboratuvar bulguları

	Negatif Sonuç	Pozitif Sonuç	<i>p</i>
	Ortalama \pm SS Median (min-maks)	Ortalama \pm SS Median (min-maks)	
WBC (u/L)	8907 \pm 2950 8120 (4890-24100)	8495 \pm 2604 7940,00 (4200-16400)	0,545
ANS (u/L)	4816 \pm 2807 4100 (1100-19100)	4681 \pm 2609 3840 (1510-13000)	0,839
ALS (u/L)	3261 \pm 1290 3100 (196-8000)	2902 \pm 1451 2800 (1020-6610)	0,234
EOZ (u/l)	195,93 \pm 147,22 160 (0-725)	168 \pm 112,96 150 (0-400)	0,449
HGB (g/dl)	12,9 \pm 1,24 12,9 (9,9-16,1)	13,484 \pm 1,2 13,6 (11,3-15,5)	0,033
PLT (u/ml)	341,9 \pm 92,5 339 (182-620)	334,2 \pm 1,3 289 (235-703)	0,706
IGE	136,8 \pm 245,13 56 (5-1580)	134,81 \pm 224,92 65,95 (18,1-1110)	0,680

Çalışmamızdaki 26 vakada ise serum triptaz düzeyi bakılmıştır. Serum triptaz düzeyi İPT pozitif olanlarda ortalama değeri: 1,82 \pm 1,59 (median:1,51) iken İPT negatif olanlarda ortalama değeri: 1,53 \pm 1,70 (median:1,15) olarak bulunmuş olup tüm vakalarda negatif sonuçlanmıştır. Bu gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmamıza dahil olan hastaların başvuru şikâyet ve öyküleri sonucunda istenen besin prick sonuçlarına baktığımızda 5 hastada yumurta, 2 hastada fındık, 2 hastada ceviz, 2 hastada fıstık, 1 hastada kakao prick testlerinin pozitif olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalardan sadece yumurta prick pozitif olan 1 hastada İPT sonucu pozitif çıkmıştır.

Tablo 12. İPT sonucu pozitif ve negatif olan vakaların cilt prick sonuçları

	Toplam n (%)	İPT Negatif n (%)	İPT Pozitif n (%)	<i>p</i>
Besin alerjen(n=75)	7 (9,3)	6 (9,5)	1 (8,3)	0,69
Ev içi inhaler alerjen (n=90)	14 (15,6)	12 (16,2)	2 (12,5)	0,52
Ev dışı inhaler alerjen (n=90)	6 (6,7)	5 (6,8)	1 (6,2)	0,71

Hastaların başvuru şikâyet ve öyküleri sonucunda istenen inhalasyon prick sonuçlarına baktığımızda ise 12 hastada polen, 5 hastada çavdar, 4 hastada küf, 4 hastada kazayağı, 2 hastada sinir otu, 1 hastada kedi ve 1 hastada ev tozuna karşı pozitiflik bulunduğu görülmüştür. Bu hastalardan çavdar alerjisi olan 2 hastada, polen alerjisi olan 2 hastada, sinir otu alerjisi olan 1 hastada, kaz ayağı alerjisi olan 1 hastada ve küf alerjisi olan 1 hastada İPT sonucu da pozitif bulunmuştur. Ayrıntılı bilgiler Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Çalışmamıza dahil olan hastaların başvuru şikâyet ve öyküleri sonucunda istenen gıda ve inhalasyon panel sonuçları açısından bir dizi Ki-kare analizi yapılmıştır. Bu analizlere göre gıda ve inhalasyon panel sonuçları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma yoktur, (her iki analiz için $p > 0,05$).

4.4 İlaç Provokasyon Testi Bulguları

İPT sonucu pozitif vakalar incelendiğinde 22 hastanın İPT sonucunda makülopapüler döküntü (%88), 4 hastanın İPT sonucunda anafilaksi (%16) geliştiği

görülmektedir. Bu hastaların 2'sinde hipotansiyon, 2'sinde takipne ve bronkospazm, birinde cilt döküntüsü ve birinde bilinç kaybı meydana gelmiştir.

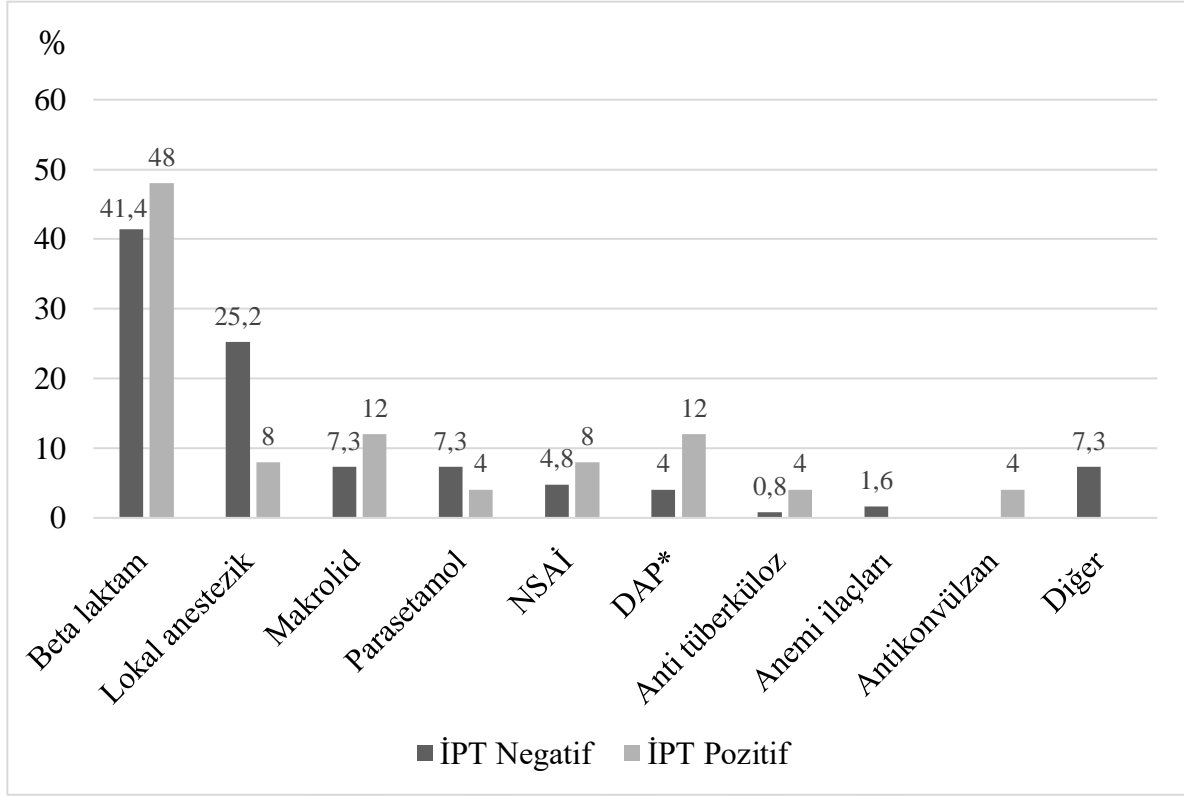
Reaksiyon gelişme zamanlarına baktığımızda döküntü 5. dakika ile 24. saat arasında ortaya çıkmıştır. Anafilaksi ise 15 dakika ile 1 saat arasında gelişmiştir. İPT sonucu pozitif olan vakaların ilaç verildikten sonra 18'inde ilk 1 saatte, 7'sinde 1. saatten sonra reaksiyon gelişmiştir. Tüm İPT sonucu pozitif vakaların reaksiyon gelişme zamanlarına baktığımızda ise median değeri 1 saattir (min: 5 dk, maks:24 saat).

İlaç provokasyon testlerinde kullanılan ilaç grupları incelendiğinde en sık alerjiye neden olan ilaçların beta laktam grubu antibiyotikler olduğu görülmüştür. Beta laktam grubu antibiyotikler ve lokal anestezi ilaçlarıyla yapılan İPT'lerinin anlamlı derecede daha çok negatif sonuçlandığı görülmüştür. Diğer ilaçlar ile test sonuçları arasında ise anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$). Ayrıntılı bilgiler Tablo 13 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo 13. İPT sonucu pozitif ve negatif olan vakalarda ilaç gruplarının oranları

İlaç Grubu	Toplam	İPT Negatif	İPT Pozitif	P
	(n=148) n (%)	(n=123) n (%)	(n=25) n (%)	
Beta laktam	63 (42,5)	51 (80,9)	12 (19,1)	<0,001
Lokal anestezi	33 (22,2)	31 (93,9)	2 (6,1)	<0,001
Makrolid	12 (8,1)	9 (75)	3 (25)	0,083
Parasetamol	10 (6,7)	9 (90)	1 (10)	0,011
NSAİ	8 (5,4)	6 (75)	2 (25)	0,157
DAP*	8 (5,4)	5 (62,5)	3 (37,5)	0,480
Anti tüberküloz	2 (1,3)	1 (50)	1 (50)	1
Anemi ilaçları	2 (1,3)	2 (100)	0 (0)	-
Antikonvülzan	1 (0,6)	0 (0)	1 (100)	-
Diğer	9 (6)	9 (100)	0 (0)	-

*DAP: Penicillin Allergenic Determinants



Şekil 3. İlaç provokasyon testlerinde kullanılan ilaç gruplarının yüzdeleri

Çalışmamızda aynı zamanda ilaç provokasyon testlerinde kullanılan ilaçlar karşılaştırılmıştır. Bu analiz sonucunda en sık alerjiye neden olan ilacın amoksisilin klavulanik asit içeren ilaçlar olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda amoksisilin klavulanik asit içeren ilaçlarla yapılan provokasyon testlerinin anlamlı düzeyde daha fazla negatif sonuçlandığı görülmüştür ($p < 0,001$). Diğer ilaçlar açısından provokasyon test sonuçları karşılaştırıldığında ise sonucu pozitif ve negatif olan vakalar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ayrıntılı bilgiler için Tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 14. İPT sonucu pozitif ve negatif olan vakalarda ilaçların oranları

	Toplam (n=148) n (%)	Negatif (n=123) n (%)	Pozitif (n=25) n (%)	P
Amoksisilin klavulanik asit	40 (27)	33 (83,7)	7 (16,3)	<0,001
Penisilin	22 (14,8)	16 (76,1)	6 (23,8)	0,033
Makrolid	12 (8,1)	9 (72,7)	3 (27,3)	0,083
Maxicaine	11 (7,4)	10 (90)	1 (10)	0,157
Safecaine	11 (7,4)	11(100)	0 (0)	0,414
Parasetamol	10 (6,7)	9 (90,9)	1 (9,1)	0,011
Sefalosporin	8 (5,4)	6 (75)	2 (25)	0,007
İbuprofen	6 (4)	4 (66,6)	2 (33,3)	-
Artikain	4 (2,7)	4 (100)	0 (0)	-
Jetokain	4 (2,7)	3 (75)	1 (25)	0,317
Ultracain	2 (1,3)	2 (100)	0 (0)	-
Lidokain	1 (0,6)	1 (100)	0 (0)	-
Valproik asit	1 (0,6)	0 (0)	1 (100)	-
İzoniazid	2 (1,3)	1 (50)	1 (50)	1
Diğer	13 (8,7)	13 (100)	0(0)	-

İlaç provokasyon testlerinde kullanılan ilaçların uygulanma şekli açısından İPT sonucu pozitif ve negatif olan gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur, ($p >0,05$). Ayrıntılı bilgiler Tablo 15’de verilmiştir.

Tablo 15. İPT yapılan vakalarda kullanılan ilaçların uygulanma şekli

İlacın Şekli	Toplam	Negatif	Pozitif	<i>P</i>
	(n=148) n(%)	(n=123) n(%)	(n=25) n(%)	
Enteral	86 (58,5)	71 (58,2)	15 (60)	0,868
• Şurup	61 (41,2)	50 (40,7)	11 (44)	
• Tablet	25 (16,9)	21 (17,1)	4 (16)	
Parenteral	62 (42,2)	52 (42,6)	10 (40)	

5. TARTIŞMA

İlaçların normal dozlarında ortaya çıkan, amaçlanmamış ve zararlı etkileri istenmeyen ilaç reaksiyonları olarak adlandırılır. Bu reaksiyonların sadece duyarlı kişilerde ortaya çıkan öngörülemez ve dozdan bağımsız şekilde oluşmalarına ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları denir. Bu reaksiyonlar hem çocuklarda hem de erişkinlerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Aynı zamanda tedavileri ve hastane yatış sürelerini uzattığı için sağlık harcamalarındaki maliyeti artırmaktadır (Çelik ve ark 2014).

Çocuklarda istenmeyen ilaç reaksiyonları sık olmasına rağmen erişkinlere göre daha az görülmektedir (Çelik ve ark 2014). Fakat bu reaksiyonların az bir kısmı gerçek ilaç alerjisidir. Çocuklarda ilaç alerjilerinin tanısındaki en büyük zorluklardan biri, viral egzantemler ve makülopapüler döküntüler ile bu reaksiyonların karışabilmesidir. Bu nedenle birçok hasta uygun olmayan şekilde "ilaç alerjisi" tanısı almaktadır. Hastaların tanı alması, gelecekteki reaksiyonları önlemek için ve hastanın güvenle kullanabileceği ilaçları belirlemek için önemlidir. Bu nedenle ilaç alerjisi şüphesinde kontrendike bir durum yoksabunu kanıtlayacak güvenilir in vivo ve in vitro testler yapılması gerekir (Mayorga ve ark 2018, Roduit 2019).

Hem dünyada hem ülkemizde ilaç alerjileri ile ilgili çalışmalar daha çok erişkinlerde yapılmış olmasına rağmen literatürde çocukluk çağında ilaç alerjilerinin değerlendirildiği önemli çalışmalar bulunmaktadır. Singapurda 2004 yılında yayınlanan hastanede yatan 222 vakadan oluşan çalışma, İsveçte 1987 – 2001 yılları arasında yapılan 5771 vakadan oluşan çalışma, Ponvert ve ark tarafından 1865 vakadan oluşan ve 2011 yılında yayınlanan çalışma bunlara örnektir (Kidon ve See 2004, Kimland ve ark 2005, Ponvert ve ark 2011).

Erişkinlerde ilaç alerjilerinin kadın cinsiyette bazı ilaç reaksiyonları açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir (Çelik ve ark 2014). Fattinger ve ark.'nın 2000 yılında İsviçre'de iki hastanenin dahiliye servisinde yatan hastalarda yaptıkları çalışmada, Gomes ve ark.'nın 2004 yılında Portekiz'de erişkinlerde yaptıkları çalışmada ve Pouyenne ve ark.'nın 2000 yılında Fransa'da yaptıkları çalışmada kadınlarda ilaç alerjisi görülme oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çocuklarda ise cinsiyet farkını ortaya koyan net bir çalışma bulunmamaktadır. Kimland ve ark.'nın 2005 yılında, Özmen ve ark. ile Ponvert ve ark.'nın 2011 yılında yaptıkları çalışmalarda ilaç alerjisi görülen vakalarda erkek cinsiyetin baskın olduğu tespit edilmiştir. Singapur'da, ülkemizin Doğu Karadeniz bölümünde ve Edirne ilinde yapılan çalışmalarda ise kız ve erkek çocuklar arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tan ve Van Bever 2007, Orhan ve ark 2008, Özdemir 2012). Bizim çalışmamızda ise vakaların 73'ü (%49,3) kız, 75'i (%50,7) erkektir. Bununla beraber ilaç provokasyon testi pozitif olan 25 olgunun 13'ü erkek, 12'si kızdır. Gruplar arasında ise cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

İlaç alerjisi için ileri yaşın bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Çocukluk yaş grubunda ilaç reaksiyonlarının erişkinlere göre daha az görülmesi bunu desteklemektedir (Çelik ve ark 2014). Le ve arkadaşlarının 10 yılda yaptıkları ve 2006'da yayınladıkları 1087 çocukta ilaç alerjisinin değerlendirildiği çalışmada ortalama yaş $7\pm 6,2$ yıl bulunmuştur. Özmen ve arkadaşlarının 2011'de yaptıkları çalışmada yaş ortalaması $5,6\pm 6$ yıl, Tugcu ve arkadaşlarının 2015'de yaptıkları çalışmada ortalama yaş 7,5 yıl ve Aykan tarafından 2017'de yapılan çalışmada reaksiyon anındaki ortalama yaş $69,4\pm 52$ ay olarak bulunmuştur. Orhan ve ark.'nın Doğu Karadeniz'de 2008 yılında yaptıkları çalışmada ilaç alerjisi olan ve olmayan vakaların yaşları arasında anlamlı bir fark saptanmamış iken 2004 yılında Kidon ve See tarafından Singapur'da yapılan çalışmada, ilaç alerjisi görülen çocukların yaş ortalamasının görülmeyenlere oranla belirgin derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ilaç alerjisi saptanan vakaların yaş ortalaması $10,69\pm 5,64$ yıl olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda çalışmamızda Kidon ve See'nin çalışmasına benzer şekilde ilaç alerjisi gelişen çocukların yaş ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir.

İlaçlarla ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sıklığı bilinmemektedir (Demoly ve Bousquet 2001). Literatürde çocuklarda ilaç alerjisi belirlenme oranları; Gomes ve ark.'nın 2004'de yaptığı çalışmada %10,2, Tan ve Van Bever'ın 2007'de yayınlandığı çalışmada %5,4 oranında çocuklarda ilaç alerjisi görülmüştür. Ülkemizde yapılan çalışmalara baktığımızda Aykan tarafından 2017'de yapılan çalışmada %3,8, Özmen ve ark.'nın 2011'de yaptığı çalışmada %18, Tugcu ve ark.'nın 2015'de yaptığı çalışmada %17,7 oranında çocuklarda ilaç alerjisi tespit edilmiştir. Ayrıca Çelik ve ark.'nın 2014 yılında yayınladıkları ülkemizdeki 11 klinikte yapılan çok merkezli çalışmada 581 vakanın %27'sinde ilaç alerjisi tanısı kesinleştirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise Özmen ve ark ile Tugcu ve ark.'nın çalışmalarına benzer şekilde vakaların %16,8'inde ilaç alerjisi olduğu saptanmıştır.

Eşlik eden hastalığa sahip olmak ilaç alerjileri için bireysel bir risk

faktörüdür(Çelik ve ark 2014). Ebstein Barr Virüs (EBV) enfeksiyonu geçiren bireylerde aminopenisilin kullanımı sonrası makülopapüler döküntülerin oluşması ve kronik karaciğer veya böbrek hastalığı olanlarda ilacın metabolizmasındaki değişikliklerden dolayı ilaç alerjisi riskinin artması bu durumun en bilinen örneklerindedir (Adkinson 1984, Mirakian ve ark 2009) Bu nedenle ilaç alerjisi ile ilgili yapılan çalışmalarda vakaların eşlik eden hastalıkları da değerlendirilmiştir. Kidon ve See'nin 2004 yılında yaptıkları çalışmada kronik hastalığı olanlarda %26, olmayanlarda %8 ilaç alerjisi görülmüş ve gruplar arasında istatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır. Aykan tarafından 2017'de yapılan çalışmada alerjisi olan vakaların %12,8'inde eşlik eden bir hastalık bulunmuştur. Tugcu ve ark.'nın 2015'de ülkemizde yaptıkları başka bir çalışmada ise kronik hastalığı olanlarda %58,8, olmayanlarda %26,5 oranında ilaç alerjisi görülmüş ve gruplar arasında istatistik olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış; kronik hastalığı olanlarda %68, olmayanlarda %66,6 oranında ilaç alerjisi görülmüştür.

Bireyin kendisinde veya ailesinde ilaç alerjisi bulunması ilaç alerjileri için bir risk faktörüdür (Attaway ve ark 1991, Çelik 2014) İlaç alerjileri,alerjik hastalıkların (astım, alerjik rinit, atopik dermatit vb.) eşlik ettiği atopik bireylerde sıklığı artmamasına rağmen daha ciddi şekilde seyretmektedir (Cornejo-Garcia ve ark 2012) Bu nedenle ilaç alerjisi bulunan bireylerin kendilerinde veya ailelerinde eşlik eden alerjik durumlar incelenmiştir. Özmen ve ark.'nın 2011'deki çalışmasında vakaların %5'inde atopik hastalık öyküsü, %10'unda ise ailede ilaç alerjisi öyküsü bulunmaktadır. Ponvert ve ark.'nın 2011'de yayınladıkları çalışmada ilaç alerjisi bulunan çocukların %38'inde, bulunmayanların ise %44,6'sında bireysel atopi öyküsü olduğu saptanmıştır. Akkale tarafından 2013'de Edirne'de yapılan çalışmada tüm vakalarının %29,6'sında, ilaç alerjisi bulunanların %50'sinde, ilaç alerjisi bulunmayan vakaların ise %21'inde alerjik bir hastalık olduğu tespit edilmiştir. Lüleyap tarafından 2019'da İzmir'de yapılan çalışmada tüm vakalarının %51,5'inde, ilaç alerjisi bulunanların %54,5'inde, ilaç alerjisi bulunmayan vakaların ise %50,8'inde alerjik bir hastalık olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Yapılan bu üç çalışmada da gruplar arasında atopi ve ilaç alerjisi açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda İPT sonucu pozitif olan grubun %15'ine, negatif olan grubun ise %25,2'sine alerjik bir hastalığın (astım, alerjik rinit, atopik dermatit, anjioödem) eşlik ettiği görülmüştür. Ayrıca İPT sonucu pozitif olanların %16'sında ilaç, %8'inde gıda

alerjisi varken sonucu negatif olanların %11,3'ünün ilaç, %13'ünün gıda alerjisi olduğu tespit edilmiştir. Eşlik eden alerjik hastalıklar ve ilaç veya gıda alerjileri açısından bu gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hasta sayımızın az olması nedeniyle istatistik olarak anlamlı bir sonuç bulamadığımızı düşünmekteyiz.

Ailede ilaç alerjisi; Özmen ve arkadaşlarının çalışmasında %10, Tuğcu ve arkadaşlarının çalışmasında %29,4, Akkale'nin çalışmasında %25 oranında bulunmuştur. Ayrıca Tan ve Van Bever 'in 2007'de yayınlanan çalışmasında ilaç alerjisi olan çocukların %34,2'sinde babada, %29'unda annede ilaç alerjisi olduğu görülmüştür. Aykan tarafından 2013'de yapılan çalışmada tüm vakaların %10,3'ünün, ilaç alerjisi olan vakaların ise %9,5'inin ailesinde ilaç alerjisi olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen tüm vakaların %34,4'ünde ailede alerji öyküsü olup %12'sinde ise ailede ilaç alerji öyküsü bulunmaktadır. İPT sonucu pozitif olanların ise %36'sında ailede alerji öyküsü, %12'sinde ailede ilaç alerjisi öyküsü olduğu görülmüştür. İPT sonucu pozitif ve negatif gruplar arasında ailede alerji ve ailede ilaç alerjisi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumun hasta sayımızın az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

İlaç alerjileri görülen vakalarda en sık cilt döküntüleri olmak üzere anemi, nötropeni, trombositopeni, ateş, taşikardi, hipotansiyon, aritmi, bronkospazm, karaciğer fonksiyon bozukluğu, bilinç kaybı gibi birçok sistemi etkileyen klinik bulgular görülebilmektedir (Erdenen ve Canöz 2009, Çelik 2014). Gomes ve ark. tarafından Portekiz'de 2004 yılında yapılan çalışmada ilaç alerjisi olan vakaların %63,5'inde cilt bulguları görülmüştür. Caubet ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan çalışmada 88 çocuk hastanın 41'inde (%46,6) makülopapüler döküntü saptanmış olup bu hastalarında 11'inde (%12,5) intradermal deri testi pozitifliği, 4'ünde (%4,5) ilaç provokasyon testi pozitifliği tespit edilmiştir. Türk ve ark.'nın 2012'de yaptıkları çalışmada ilaç alerjisi gelişen hastalarda makülopapüler döküntü en sık karşılaşılan ilaç reaksiyon bulgusu olarak kaydedilmiş ve %60 oranında görülmüştür. Akkale ve ark.'nın 2013'deki çalışmasında, olguların %81,5'inde ürtiker, %14,8'inde makülopapüler döküntü, Aykan ve ark.'nın 2017'deki çalışmasında olguların %54,6'sında ürtiker-anjioödem, %32,7'sinde makülopapüler döküntü en sık görülen klinik bulgular olarak sıralanmıştır. Orhan ve ark.'nın 2013 yılında yayınladıkları çalışmada vakaların %93,8 'inde deri, %21'inde gastrointestinal sistem, %9,9'unda solunum sistemi bulguları görülmüştür. Cavkaytar tarafından Hacettepe Üniversitesi'nde 2013'de yapılan çalışmada ilaç alerjisi ön tanısı ile

başvuran 103 çocuk değerlendirilmiş ve bu vakalarda en sık bulgular makülopapüler eritem ve anjiyoödem olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda tüm vakaların %63,5'inde, İPT sonucu negatif olanların %58,5'inde, pozitif olanların ise %88'inde cilt döküntüsü olduğu görülmüştür. İki grup karşılaştırıldığında ise cilt döküntüsünün İPT sonucu pozitif olan grupta anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. İlaç alerjilerinde en sık cilt bulgularının görülmesi hekimlerin bu bulgularla gelen her vakada ilaç kullanım öyküsünü mutlaka sorgulaması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca bu bulguların herkes tarafından kolay fark edilebilen, gözle görülen bir bulgu olması nedeniyle yeni ilaç başlanan her çocuğun ailesine bu konuda uyarıda bulunulması ilaç alerjileri açısından erken tanı ve tedaviyi kolaylaştıracaktır.

İlaç alerjilerinde tanıyı destekleyen bulgular arasında eozinofil ve Ig E artışı gibi bazı laboratuvar parametreleri bulunmaktadır (Çelik 2014). Cornejo-Garcia ve ark. tarafından İspanya'da 2012 yılında yapılan bir çalışmada total IgE değeri literatür bilgisiyle uyumlu olarak ilaç alerjisi olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Fakat ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda bu durum gösterilememiştir. Cavkaytar tarafından 2013'de ve Lüleyap tarafından 2019'da yılında yapılan çalışmalarda çocuklarda ilaç alerjileri değerlendirilmiş olup alerjisi olanlarla olmayanlar arasında eozinofil sayısı ve Ig E değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda İPT pozitif ve negatif sonuçlanan vakaların laboratuvar sonuçları karşılaştırılmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da ilaç alerjisi tespit edilen ve edilemeyen vakalar arasında eozinofil sayısı ve Ig E sonuçları açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak İPT sonucu pozitif olan vakaların hemoglobin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durumun ilaç alerjisi tespit edilen çocukların yaş ortalamasında yüksek olması ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

De Schryver ve ark tarafından 4 yıl boyunca 203 çocuğun serum triptaz seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışma 2016 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada semptomlar başladıktan sonra 15 – 180 dakika içinde bakılan serum triptaz düzeyinin 11.4 mcg/L'nin üzerinde olmasının veya bazal düzeye göre yüksek ölçülmesinin (bazal triptaz düzeyi: 2 ng/mL) anafilaksi tanısını desteklediği gösterilmiştir. Çalışmamızda triptaz düzeyi bakılan 26 vakanın sonuçları 10 mcg/L'nin altındadır. Hastaların bazal triptaz değerleri öncesinde belirlenmediği için reaksiyon sonrası değerler anafilaksi ile

ilişkilendirilemedi. İPT pozitif ve negatif vakaların triptaz düzeyleri arasındafark bulunmamıştır.

Chambel ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada ilaç provokasyon testi ile beta laktam alerjisi tespit edilen çocuklarda besin alerjisi sıklığının sağlıklı çocuklara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Çalışmamıza dâhil olan hastaların bilinen alerji öyküleri sorguladığında 18 tanesinde gıda alerjisi öyküsü bulunduğu ve bunların 2 tanesinin İPT sonucu pozitif olduğu görülmüştür. Bu hastaların gıda prick sonuçlarına baktığımızda ise 14 hastanın pozitif olduğu bunlardan sadece birinde İPT sonucu pozitif çıkmıştır. Gruplar arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır.

Öykü ve fizik muayenenin ilaç alerjisi düşündürdüğü ve risk faktörleri ile laboratuvar bulgularının bu durumu desteklediği olgularda ilaç alerjisi şüphesi bulunmaktadır. Bu olgularda herhangi bir kontrendike bir durum yoksa İPT yapılarak ilaç alerjisinin kesin tanısı konulmaktadır. Çalışmamıza ilaç alerji şüphesi bulunan ve provokasyon testi açısından kontrendike bir durumu olmayan 148 vaka dahil edilmiş olup bu vakaların tümüne ilaç provokasyon testi yapılmıştır. İlaç alerjisi şüphesiyle provakasyon testi yapılan vakaların %16,8'ı pozitif. Testi pozitif olan vakalarda ana bulgu makülopapüler (%88) döküntüydü ve sadece 4(%16) vakada anafilaksi gelişti. Messad ve ark tarafından 2004 yılında yapılan çalışmada 1372 ilaçla uygulanan provokasyon testlerinin %17,6'sı pozitif olarak sonuçlanmıştır. Caubet ve ark. tarafından 2011 yılında yayınlanan çalışmada beta-laktam alerjisi şüphesi olan 88 çocuk hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların %53,4'ünde ürtiker şeklinde döküntü saptanmış ve tümüne sorumlu ilaçla provokasyon testi yapılmıştır. İlaç provokasyon testi, 88 hastanın 6'sında (%6,8) pozitif çıkmış olup bu hastalar geç beta laktam alerjisi tanısı almıştır. Ülkemizde Aykan tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada ilaç alerji şüphesi bulunan 544 çocuğun 162'sine İPT yapılmış olup %3,7'sinde (6/162) pozitiflik saptanmıştır. Tuğcu ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada ise ilaç alerjisi şüphesi ile değerlendirilen çocukların %17,7'sine kesin tanı konulmuştur. Bizim çalışmamızda ise İPT pozitiflik oranı %16,8 olup Messad ve ark. ile Tuğcu ve ark.'nın çalışmalarına benzer şekilde sonuçlanmıştır.

Gomes ve ark. 2004'de yaptıkları çalışmada ilaç alerjilerinin %43,1'inin ilk 1 saat içinde, %35,4'ü 1-24 saat içinde, %21,5'inin ise 24 saatten sonra olduğunu göstermişlerdir. Orhan ve ark 2008'deki çalışmalarında ilaç alerjilerinin %43,2'sinin ilk 2 saat içinde, %55,6'sının 2-24 saat arasında, %1,2'sinin ise 24 saatten sonra

gerçekleştiğini tespit etmişlerdir. Ponvert ve ark 2011’de yaptıkları çalışmada ilaç alerjisi gelişen vakaların %11,3’ünün ani reaksiyon (ilk 1 saatte), geri kalan %88,7’sinin ani olmayan reaksiyonlar şeklinde ortaya çıktığını saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada ani reaksiyon gelişen vakalarda %30,9, ani olmayan reaksiyon gelişenlerde ise %13,9 oranında İPT pozitif sonuçlanmıştır. Akkale tarafından 2013’de yapılan çalışmada da benzer şekilde ilk 1 saatte reaksiyon geçiren olgularda %28,5, 1-72 saatte aralığında reaksiyon gelişenlerde %17,6 oranında İPT pozitif sonuçlanmıştır. Bu çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına karşın ani reaksiyon şeklinde gelişen ilaç alerjilerinde daha yüksek oranda İPT sonucu pozitif saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise ani reaksiyon gelişen 18 (%72) vakada, ani olmayan reaksiyon gelişen 7 (%28) vakada İPT pozitif sonuçlanmıştır. İPT sonucu pozitif tüm vakalarda gelişen reaksiyonların ortalama zamanı $1,9 \pm 4,68$ saattir. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın önceki çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da ani tipte gelişen reaksiyonlarda İPT sonucu daha yüksek oranda pozitif saptanmıştır.

İlaç alerjilerinin nedenlerine baktığımızda erişkinlerde en sık neden NSAİ grubu ilaçlar iken çocuklarda ilk sırada beta laktam antibiyotikler yer almaktadır. (Rubio ve ark 2012, Doña ve ark 2012) Beta laktam antibiyotikler, Singapur’da Tan tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada %56,7 oranında, Orhan ve ark. tarafından 2008 yılında yapılan çalışmada ise %70,4 oranında ilaç alerjilerinin nedeni olarak gösterilmiştir. Antibiyotikler içinde en sık neden beta laktam grubu iken bu grubun içerisinde ise en sık neden amoksisilindir (Caubet ve ark 2011). Erken tip beta laktam alerjilerinin değerlendirildiği, Torres ve ark tarafından 2001 yılında yapılan çalışmada da amoksisilin en sık neden olarak bildirilmiştir. Bu durumun tüm dünyada çocuklara en sık reçete edilen antibiyotiklerin amoksisilin içeren ilaçlar olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Padiş ve ark 2008).

Cavkaytar tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada alerjiye en sık neden olan ilacın erken tip beta laktam alerjisi olanlarda seftriakson, geç tip beta laktam alerjisi olanlarda amoksisilin klavulanik asit, NSAİ alerjisi olanlarda ise ibuprofen olduğu görülmüştür. Çocuklarda aspirin ve Reye Sendromu arasındaki ilişkiden dolayı en sık kullanılan NSAİ ilaçlar; ibuprofen ve parasetamoldür (Kidon ve ark 2007, Fölster-holst ve ark 2009). Aynı şekilde 2013 yılında yayınlanan Zambonino ve ark. tarafından yapılan çalışmada çocukluk çağında en sık NSAİ alerjisine neden olan ilacın ibuprofen olduğu ve parasetamolün ibuprofene göre daha az oranda ilaç alerjisine neden olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda İPT sonucu pozitif olan vakalarda alerji gelişmesine en sık neden olan ilacın literatürle uyumlu şekilde amoksisilin klavulanik asit olduğu tespit edilmiştir. Penisilin içeren ilaçların ikinci sırada, makrolid içeren ilaçların ise üçüncü sırada yer aldığı görülmüştür. NSAİ ilaçlar arasında en sık alerjiye neden olan ilacın yapılan çalışmalara benzer şekilde ibuprofen olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda en fazla provokasyon testi yapılan ilaçların beta laktam antibiyotik ve lokal anestezi grubunda olduğu görülmüştür. Bu ilaçlarla yapılan provokasyon testleri ise anlamlı düzeyde daha fazla negatif sonuçlanmıştır. Çalışmamızdaki bu sonuç toplumda beta laktam ve lokal anestezi ilaçlara karşı oluşan alerji endişelerinin büyük kısmının gerçek ilaç alerjisi olmadığını göstermektedir. Hekimlerin ilaç alerjisi şüphesi olan vakalarda daha geniş spektrumlu antibiyotiklere veya daha pahalı ilaçlara yönelmeden önce bu durumun kanıtlanması için hastaları Çocuk Alerji bölümlerine yönlendirmeleri gerektiğini düşünüyoruz. Böylece gereksiz yere geniş spektrumlu antibiyotik reçete edilmesinin ve daha pahalı ilaçların kullanımının önüne geçileceğini umuyoruz.

İlaçların uygulanma şeklinin de ilaç alerjisi açısından risk oluşturabileceği bilinmektedir. Parenteral ilaç uygulamalarının ilaç alerjisi riskini artırdığı gösterilmekle beraber daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Bernard ve ark 2011, Çelik 2014) Akkale tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada parenteral olarak ilaç verilen vakalarda ilaç alerjisinin daha fazla olduğu gösterilmiş fakat bu fark istatistiksel olarak kanıtlanamamıştır. Orhan ve ark. tarafından 2008 yılında yapılan çalışmada ilaç alerjilerine neden olan ilaçların %87,2'sinin oral, %11,1'inin parenteral olarak uygulandığı gösterilmiştir. İpek tarafından 2011 yılında yapılan başka bir çalışmada ise ilaç alerjisi gelişen vakalarda %87,2 oral, %11,3 subkutan veya intramusküler enjeksiyon, %1,5 intravenöz yoldan ilaçların verildiği tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda yapılan ilaç provokasyon testlerinin %41,2'si şurup, %16,9'u tablet ve %42,2'si parenteral olarak hastaya verilmiştir. Literatürün aksine çalışmamızda İPT sonucunda alerji gelişen vakaların %60'ına oral, %40'ına parenteral yoldan ilaç verildiği görülmüştür. Bu durumun çocuklarda oral ilaç kullanımının daha yaygın olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, ilaç alerjileri toplumda ve özellikle hekimler arasında farkındalığın artırılması gereken önemli bir halk sağlığı sorunudur. İlaç alerjisi düşündüren öyküsü ve ve bulguları olan çocuklarda kontrendike bir durum yoksa provokasyon testleri ile tanı kesinleştirilmelidir. Bu hastaların erken dönemde tanı alması güvenli şekilde ilaç

kullanımını sağlayacağı gibi alerjisi olmayan bireylerde de gereksiz şekilde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının önüne geçecektir. Çalışmamızın ülkemizde bu konuda yapılmış olan çalışmalara katkı sağlamasını temenni ediyoruz.



6.SONUÇLAR

1. Çocuklarda ilaç alerjisi morbiditeyi, mortaliteyi etkileyen ve sık karşılaşılan bir halk sağlığı sorunudur.

2. İlaç alerji şüphesi olan hastalarda anamnez ve fizik muayene tanı için önemlidir.

3. Anamnez ve fizik muayene ile ilaç alerji şüphesi desteklenmişse kesin tanı için cilt ve provokasyon testleri kullanılmaktadır.

4. İlaç provokasyon testi ilaç alerjileri için altın standart yöntemdir. Çalışmamızda bu testin pozitif sonuçlandığı vakalara ilaç alerjisi tanısı konulmuş olup bu vakalar İPT sonucu negatif olanlarla karşılaştırılmıştır.

5. Çalışmamızda ilaç alerji şüphesi olan 148 çocuk hastaya yapılan ilaç provokasyon test sonuçları incelenmiş ve hastaların 25'inde (%16,9) pozitif, 123'ünde (%83,1) negatif bulunmuştur.

6. İPT sonucu pozitif ve negatif olan gruplar demografik açıdan karşılaştırıldığında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yokken yaş ortalamasının pozitif olan grupta anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür.

7. Çalışmamızda İPT sonucu pozitif olan 25 vakanın 21'inde (%84) ortalama 2,4 saatte makülopapüler döküntü, 4'ünde (%16) ortalama 45 dakika içinde anafaksi gelişmiştir. Bu vakalara uygun şekilde müdahale edilmiştir.

8. Çalışmamızda ilaç alerjisi bulunan hastaların en sık başvuru şikayetinin cilt döküntüsü olduğu görülmüştür.

9. Anafilaksi ve serum triptaz düzey ilişkisinin daha doğru değerlendirilebilmesi için serum bazal düzeyinin test öncesi belirlenmesi faydalı olabilir.

10. Çalışmamızda çocuklarda ilaç alerjilerinin en sık nedeni beta laktam antibiyotiklerdir. İkinci sırada ise eşit oranda bulunan makrolid ve NSAİ ilaç gruplarının olduğu görülmüştür.

11. Çalışmamızda 8 vakaya ise DAP testi yapılmış olup bu vakaların 3 tanesinde (%37,5) pozitif olarak sonuçlanmıştır.

12. Parenteral ilaç uygulamalarında ilaç alerjisi riski artmaktadır. Fakat bizim çalışmamızda İPT pozitif vakaların 10'una (%40) parenteral yoldan ilaç uygulanmıştır. Geriye kalan 15 (%60) vakaya ise enteral yoldan ilaç verilmiştir.

13. Çalışmamızın daha kapsamlı çalışmalarla birlikte literatüre katkı sağlamasını temenni ediyoruz.

7. KAYNAKLAR

- Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al. European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003 Sep;58(9):854-63.
- Aberer W, Kränke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009 Aug;29(3):567-84.
- Adkinson NF Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1984 Oct;74(4 Pt 2):567-72. doi: 10.1016/0091-6749(84)90108-8.
- Akkale E. İlaç Reaksiyonu Olan Olgularımıza Ait Deri Testi ve İlaç Provokasyon Testi Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.70
- Ardern-Jones MR, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 May;71(5):672-83.
- Aronson JK. Penicillins. In Aronson JK Editor. *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions Fifteenth Edition*. Elsevier; 2006. pp: 2756-72
- Attaway NJ, Jasin HM, Sullivan TJ. Familial drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 227.
- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC. SCAR Study Group. Severe Cutaneous Adverse Reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol*. 2002 Aug;138(8):1019-24.
- Aykan E. Çocuklarda Karşılaşılan İlaç Alerjilerinin Retrospektif İncelemesi (tez). Ankara: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2017
- Barranco P, Lopez-Serrano MC. General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 61-2.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993 Jan;129(1):92-6.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995 Jul 5;274(1):29-34.

- Bernard YH, Tan T, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:684-700.
- Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol.* 2001 Jun;137(6):765-70.
- Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy.* 2009 Feb;64(2):183-93.
- Bousquet PJ, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, Lefrant JY, Demoly P, Romano A et al. Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des.* 2008;14(27):2792-802.
- Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2002 Jan;57(1):45-51.
- Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des.* 2008;14(27):2778-91.
- Caimmi S, Caffarelli C, Saretta F, Liotti L, Crisafulli G, Cardinale F et al. Drug desensitization in allergic children. *Acta Biomed.* 2019 Jan 28;90(3-S):20-29.
- Castells MC, Irani AM, Schwartz LB. Evaluation of human peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase. *J Immunol.* 1987 Apr 1;138(7):2184-9.
- Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 218-22.
- Cavkaytar O. Çocukluk Çağında Sık Görülen Allerjik İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi (tez). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları; 2013.
- Celik G, Pichler WJ, Adkinson NF Jr. Drug Allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, WesleyBurks A, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF et al (eds). *Middleton's Allergy Principles & Practice*, 8th ed, , Elsevier, Saunders, 2014: 1274 – 95
- Chambel M, Martins P, Silva I, Palma-Carlos S, Romeira AM, Leiria Pinto P. Drug provocation tests to betalactam antibiotics: experience in a paediatric setting. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010; 38: 300-6.
- Cho CB, Boguniewicz M, Sicherer SH. Adverse Reactions to Drugs. In: Kleigman, St. Geme, Blum, Shah, Tasker, Wilson editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, International Edition, 21st Ed. Elsevier; 2019. pp: 1242-7
- Cho YT, Lin JW, Chen YC, Chang CY, Hsiao CH, Chung WH et al.. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal

- necrosis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Mar;70(3):539-48.
- Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafir K, Stauber T, Lachover-Roth I, Hershko A et al. Oral Challenge without Skin Testing Safely Excludes Clinically Significant Delayed-Onset Penicillin Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 May-Jun;5(3):669-675.
- Cornejo-García JA, Guéant-Rodríguez RM, Torres MJ, Blanca-Lopez N, Tramoy D, Romano A, ve ark. Biological and genetic determinants of atopy are predictors of immediate-type allergy to betalactams, in Spain. *Allergy* 2012; 67: 1181-5.
- Czarnobilska E, Obtulowicz K, Wsołek K. Reakcja alergiczna typu IV i jej podtypy [Type IV of hypersensitivity and its subtypes]. *Przegl Lek.* 2007;64(7-8):506-8. Polish.
- Çelik GE, Dursun AB, Abadoğlu Ö, Bavbek S, Büyüköztürk S, Çelebioğlu et al. İlaç Alerjilerine Genel Bakış. In: Çelik GE, Dursun AB editors. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım: Ulusal Rehber Güncellemesi 2019. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği. Bilimsel Tıp, Ankara, 2019. p.21-49
- De Schryver S, Halbrich M, Clarke A, La Vieille S, Eisman H, Alizadehfar R et al. Tryptase levels in children presenting with anaphylaxis: Temporal trends and associated factors. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Apr;137(4):1138-1142.
- Demoly P BJ. In vivo methods for study of allergy: Skin tests, techniques and interpretation. In, A.N. Middleton E, Yunginger JW (eds). *Allergy, Principles and Practice.* New York: Mosby Co, 1998: 430-9.
- Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy.* 2002;57 Suppl 72:37-40.
- Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001 Aug;1(4):305-10.
- Demoly P, Guglielmi P, Guglielmi L. Allergies et hypersensibilités aux médicaments. Facteurs de risque [Drug allergy and hypersensitivity. Risk factors]. *Bull Acad Natl Med.* 2006 Nov;190(8):1733-42; discussion 1742-4. French.
- Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy.* 1999 Sep;54(9):999-1003.
- Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Nov 1;40(6):470-473.
- Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, ve ark. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22:

363-71. 87.

Dykewicz MS, Lam JK. Drug Hypersensitivity Reactions. *Med Clin North Am.* 2020 Jan;104(1):109-128.

Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000 Oct 7;356(9237):1255-9.

Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Sep;112(3):629-30.

Erdenen F, Canöz MB. İlaç reaksiyonları ve Alerjileri. *Nobel medikus* 2009; 3- 3

Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Holenstein C, Kind B, Masche U et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49:158-67.

Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy.* 2007 Jan;62(1):47-52.

Fölster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood--infectious (direct) exanthems. Part 1: Classic exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 309-16.

Gelincik A, Demirtürk M, Yılmaz E, Ertek B, Erdogdu D, Çolakoğlu B et al. Anaphylaxis in a tertiary adult allergy clinic: a retrospective review of 516 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 Feb;110(2):96-100.

Gell PGH, Coombs RRA. Clinical aspects of immunology. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1975.

Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomez L, Marino E, Demoly P. Self reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1597-601.

Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005 Aug;5(4):309-16.

Güler N. İlaç, Böcek ve Diğer Madde Alerjileri. In: Neyzi O, Ertuğrul T editors. *Pediyatri* 4. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. pp: 761-6

Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M, Yawalkar N, Zanni MP, Schnyder B et al. T cell involvement in cutaneous drug eruptions. *Clin Exp Allergy.* 2001 Sep;31(9):1398-408.

Häusermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis.* 2004 Nov-Dec;51(5-6):297-310.

- Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013 May;68(5):693.e1-14; quiz 706-8.
- Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2013 May;68(5):709.e1-9; quiz 718-20.
- Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ*. 1968;38(2):159-88.
- Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Jul;52(1):77-83.
- İpek K. Bursa İl Merkezindeki İlköğretim Okulları Öğrencileri Arasında İlaç Alerjisi Sıklığı (tez). Bursa: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı; 2011.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May;113(5):832-6.
- Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018 Sep 12;14(Suppl 2):59.
- Kerns D, Shira JE, Go S, Summers RJ, Schwab JA, Plunket DC. Ampicillin rash in children. Relationship to penicillin allergy and infectious mononucleosis. *Am J Dis Child*. 1973 Feb;125(2):187-90.
- Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):p.126-37.
- Khoo BP, Giam YC. Drug eruptions in children: a review of 111 cases seen in a tertiary skin referral centre. *Singapore Med J* 2000; 41: 525-9
- Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, Hugo VB. Nonsteroidal antiinflammatory drug hypersensitivity in preschool children. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2007; 15; 3: 114-22.
- Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J* 2004; 45:574-7.
- Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Pediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:493-9.
- Kränke B, Aberer W. Skin testing for IgE-mediated drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009 Aug;29(3):503-16.

- Krasteva M, Kehren J, Sayag M, Ducluzeau MT, Dupuis M, Kanitakis J et al. Contact dermatitis II. Clinical aspects and diagnosis. *Eur J Dermatol.* 1999 Mar;9(2):144-59.
- Laroche D, Dubois F, Lefrançois C, Vergnaud MC, Gérard JL, Soufarapis H et al. Marqueurs biologiques précoces des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques [Early biological markers of anaphylactoid reactions occurring during anesthesia]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1992;11(6):613-8. French.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998 Apr 15;279(15):1200-5.
- Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a ten year period. *Pediatrics* 2006;118(2):555-62.
- Legere HJ 3rd, Palis RI, Rodriguez Bouza T, Uluer AZ, Castells MC. A safe protocol for rapid desensitization in patients with cystic fibrosis and antibiotic hypersensitivity. *J Cyst Fibros.* 2009 Dec;8(6):418-24.
- Lüleyap D. İlaç Reaksiyonu Nedeniyle Kliniğimize Başvuran Olgulara Ait Verilerin Retrospektif Değerlendirilmesi (tez). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Alerji Ve İmmünoloji Bilim Dalı; 2019.
- Manfredi M, Severino M, Testi S, Macchia D, Ermini G, Pichler WJ et al. Detection of specific IgE to quinolones. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Jan;113(1):155-60.
- Mathews KP. Clinical spectrum of allergic and pseudoallergic drug reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 1984 Oct;74(4 Pt 2):558-66.
- Mayorga C, Ebo DG, Lang DM, Pichler WJ, Sabato V, Park MA et al. Controversies in drug allergy: In vitro testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):56-65.
- McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature.* 2015 Mar 12;519(7542):237-41.
- Memon RJ, Persaud Y, Savliwala MN. Allergy Desensitization. 2020 Aug 16. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
- Messad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004; 140:1001-6.
- Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy.* 2009 Jan;39(1):43-61.

- Naisbitt DJ, Hough SJ, Gill HJ, Pirmohamed M, Kitteringham NR, Park BK. Cellular disposition of sulphamethoxazole and its metabolites: implications for hypersensitivity. *Br J Pharmacol*. 1999 Mar;126(6):1393-407.
- Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, Yilmaz O, Boz AB, Can D et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy*. 2011 Dec;41(12):1767-76.
- Orhan F, Karakas T, Cakir M, Akkol N, Bahat E, Sonmez FM, et al. Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 82-5.
- Özdemir PG. İlaç Reaksiyonu Nedeniyle Kliniğimize Başvuran Olgulara Ait Verilerin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.
- Özmen S, Şahin M, Yöney A, Arda N, Arslan Z. Çocuklarda ilaç ilişkili döküntüler; tek merkez deneyimi. *Türk Ped Arş* 2011; 46: 63-7.
- Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N, Fernandez TD, Cornejo-Garcia JA, Mayorga C et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 822-8.
- Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: Reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998; 132: 137-43.
- Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002 Aug;2(4):301-5.
- Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to β -lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999; 104: 45-53.
- Ponvert C, Perrin Y, Bados Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 411-8
- Porebski G, Pecaric-Petkovic T, Groux-Keller M, Bosak M, Kawabata TT, Pichler WJ. In vitro drug causality assessment in Stevens-Johnson syndrome - alternatives for lymphocyte transformation test. *Clin Exp Allergy*. 2013 Sep;43(9):1027-37.
- Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts. *Clin Exp Allergy*. 2007 Jul;37(7):989-99.
- Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admission to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *Br Med J* 2000;320:1036.
- Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-

- interpretation. *Trends Immunol.* 2003 Jul;24(7):376-9.
- Rerkpattanapipat T, Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 Aug;11(4):299-304.
- Riedl M, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003; 9: 1781-90.
- Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician.* 2003 Nov 1;68(9):1781-90.
- Roduit C. Die Medikamentenallergie beim Kind: häufiger vermutet als existent [Drug allergy in children: more often suspected than real]. *Ther Umsch.* 2019 Jul;75(1):29-31. German.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994 Nov 10;331(19):1272-85.
- Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 123-30.
- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2):391-7.
- Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med.* 1987 Jun 25;316(26):1622-6.
- Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006 Aug;26(3):451-63.
- Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001 Mar;28(3):113-9.
- Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF et al. World Allergy Organization. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;162(3):193-204.
- Soyer O, Sahiner UM, Sekerel BE. Pro and Contra: Provocation Tests in Drug Hypersensitivity. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 4;18(7):1437.
- Stern RS, Divito SJ. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Associations, Outcomes, and Pathobiology--Thirty Years of Progress but Still Much

- to Be Done. *J Invest Dermatol*. 2017 May;137(5):1004-1008.
- Stern RS, Shear NH. Cutaneous reactions to drugs and biological modifiers. In: *Cutaneous Medicine and Surgery*, Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1996. Vol 1, p.412
- Tan T, Van Bever H. Prevalence of self-reported adverse drug reaction/drug allergy in a Singaporean pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (Suppl 1):125.
- Tannert LK, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Positive Skin Test or Specific IgE to Penicillin Does Not Reliably Predict Penicillin Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 May-Jun;5(3):676-83.
- Telechea H., Speranza N., Lucas L ve ark. A Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Farm Hosp*. 2012 Aug 4. (Epub ahead of print).
- Thompson DF, Ramos CL. Antibiotic-Induced Rash in Patients With Infectious Mononucleosis. *Ann Pharmacother*. 2017 Feb;51(2):154-162.
- Thong BY, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 342–347.
- Tomassoni AJ, Weisman RS. Antihistamines and Decongestants. In: Goldfrank L, Hoffman R, Lewin N, Flomenbaum N, Howland M, Nelson L editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th Ed. New York: McGraw-Hill; 2006. pp: 785-93.
- Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001; 56: 850-6.
- Tugcu GD, Cavkaytar O, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O, Tuncer A et al. Actual drug allergy during childhood: Five years' experience at a tertiary referral centre. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(6):571-8.
- Türk BG, Günaydın A, Ertam İ, Öztürk G. Adverse cutaneous drug reactions among hospitalized patients: ve five year surveillance. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 2012; 32(1): 41–5.
- Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ*. 1998 May 16;316(7143):1511
- Waheed A, Hill T, Dhawan N. Drug Allergy. *Prim Care*. 2016 Sep;43(3):393-400.
- Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy*. 1988 Nov;18(6):515-40.
- Wentworth AB, Yiannias JA, Keeling JH, Hall MR, Camilleri MJ, Drage LA et al. Trends in patch-test results and allergen changes in the standard series: a Mayo Clinic 5-year retrospective review (January 1, 2006, to December 31, 2010). *J Am*

Acad Dermatol. 2014 Feb;70(2):269-75.

Yates AB. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. Am J Med. 2008 Jul;121(7):572-6.

Yun J, Cai F, Lee FJ, Pichler WJ. T-cell-mediated drug hypersensitivity: immune mechanisms and their clinical relevance. Asia Pac Allergy. 2016 Apr;6(2):77-89.

Zambonino MA, Torres MJ, Muñoz C, Requena G, Mayorga C, Posadas T et al. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. Pediatr Allergy Immunol 2013; 24: 151-9.

