

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA SIK GÖRÜLEN ALLERJİK İLAÇ
REAKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dr. Özlem CAVKAYTAR

**ÇOCUK İMMÜNOLOJİSİ ve ALLERJİ HASTALIKLARI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2013**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA SIK GÖRÜLEN ALLERJİK İLAÇ
REAKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dr. Özlem CAVKAYTAR

**ÇOCUK İMMÜNOLOJİSİ ve ALLERJİ HASTALIKLARI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Özge UYSAL SOYER**

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Allerji Bölümü'nde yan dal uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktaran, bilimsel olmayı aşıl原因 ve başarılı olmam için bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Ayfer Tuncer, Prof. Dr. Bülent Şekerel, Prof. Dr. Can Ömer Kalaycı ve Prof. Dr. Cansın Saçkesen'e, tez çalışmamın başlangıç aşamasında yol almamı sağlayan ve sonraki her basamağında desteğiyle bana güven veren ve emek sarfeden sevgili hocam Yrd. Doç Dr. Özge Uysal Soyer'e, çok teşekkür ederim. Ayrıca Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı'nda eğitim aldığım dönem ve sonrasında engin bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, immün yetmezlikler ile ilgili ufkumun genişlemesini sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Özden Sanal ve Prof. Dr. İlhan Tezcan'a eğitimime olan katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Yan Dal uzmanlık eğitimim sürecinde rotasyonlarımı tamamladığım Pediatrik Göğüs Hastalıkları ve Dermatoloji bölümlerindeki saygıdeğer hocalarıma teşekkür ederim.

Anabilim Balı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Hasan Özen'in şahsında, yan dal uzmanlık eğitimimi aldığım Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üye ve öğretim görevlilerine teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Ayrıca desteklerini hep hissettiğim beraber yan dal uzmanlık eğitimi aldığım hekim arkadaşlarıma, işlerini her zaman titizlik ve profesyonellik sınırları çerçevesinde yapan ayrıca bizlere ve hastalara hep yardımcı olmaya çalışan bölümümüzün değerli hemşirelerine, teknisyenlerine ve allerji ünitesinin tüm idari personeline teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

İhtisasım süresince hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve her zaman bana destek olan sevgili eşim Sabri Cavkaytar'a, üzerimizdeki desteğini hiç eksiltmeyen sevgili kayınvalideme ve varlığıyla zor ve yorucu günlerin sonunda bile gülümsememi sağlayan sevgili oğlum Alp'e teşekkür ederim.

ÖZET

Cavkaytar, Ö. Çocukluk Çağında Sık Görülen Allerjik İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Yandal Uzmanlık Tezi. Ankara, 2013. Çocuk hekimliği uygulamalarında allerjik ilaç reaksiyonları sıklıkla gözlenmekte olup; önemli oranda morbidite ve hatta mortaliteye neden olmaktadır. Bu çalışmanın amacı çocukluk çağında en sık kullanılan ilaçlar olan beta-laktam grubu antibiyotikler ve non-steroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) ile şüpheli allerjik reaksiyon hikayesi ile başvuran hastalarda ilaç allerjisi oranlarının saptanması, hastaların demografik özelliklerinin belirlenmesi ve ilaç allerjisi için risk faktörlerinin ortaya konmasıdır. Çalışmaya, HÜTF Çocuk Allerji Bilim Dalı'na Aralık 2011- Nisan 2013 tarihleri arasında başvuran hastalar alındı. *European Network for Drug Allergy* grubu tarafından hazırlanan anket dolduruldu. Beta-laktam grubu antibiyotiklerle şüpheli reaksiyon öyküsü olan hastalara majör determinant, minör determinant, penisilin G, ampicilin ve amoksisilin-klavulanik asit ile prik test ve ID test yapıldı, negatif sonuçlanan ve geç reaksiyon (ilaç alımından en az 1 saat sonra) tarifleyen hastalara intradermal geç okuma ve yama testi yapıldı. Bu testleri de negatif sonuçlanan geç beta-laktam allerjisi şüphesi olan ve deri testi negatif sonuçlanıp erken beta-laktam allerjisi şüphesi olan hastalara ve NSAİİ allerjisi şüphesi olan tüm hastalara sorumlu ilaç ile provokasyon testi yapıldı. Bu testin pozitif sonuçlanması durumunda NSAİİ saptanan hastalara aspirin ve/veya diğer NSAİİ'lerle çapraz reaktivite ve/veya alternatif ilaç saptama amaçlı oral provokasyon yapıldı. Allerjik reaksiyon açısından pozitif muayene bulgusu ve/veya solunum fonksiyon testinde (SFT) FEV1'de en az %15'lik düşme ilaç allerjisi için pozitif sonuç olarak değerlendirildi. Erken tip beta-laktam allerjisi ön tanısıyla başvuran 49 hastanın 11'i (%22.4), geç tip beta-laktam allerjisi ön tanısıyla başvuran 103 hastanın 15'i (%14.6), NSAİİ allerjisi nedeniyle başvuran 54 hastanın 15'i (%27.8) ilaç allerjisi tanısı aldı. Erken tip beta-laktam allerjisi bulunan hastalarda en sık sorumlu ilaç seftriakson, geç tip beta-laktam allerjisi olan hastalarda en sık sorumlu ilaç amoksisilin-klavulanik asit olarak saptandı. Geç tip beta-laktam allerjisi olan hastaların büyük çoğunluğu provokasyon testi ile, erken tip beta-laktam allerjisi olan hastaların çoğu deri testi ile tanı aldı. Erken tip beta-laktam allerjisi tanısı alan hastalarda ilaçla anafilaksi hikayesi, gastrointestinal sistem (GIS), kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi tutulumu, hastaneye yatış ve reaksiyon sırasında sistemik kortikosteroid kullanımı daha yüksek oranda idi (p=0.013, 0.01, 0.011, 0.012, 0.027).

Erken tip beta-laktam allerjisi tanısında hastaneye yatış ve GIS tutulumunun riski arttırdığı belirlendi. Geç tip beta-laktam allerjisi tanısı alan hastalarda atopi, reaksiyon sırasında anjiyoödem varlığı ve sistemik steroid kullanımı daha yüksek saptanırken, reaksiyon sırasındaki bulgulara üst solunum yolu enfeksiyonunun eşlik etmesi daha düşük oranda bulundu ($p=0.047$, 0.023 , 0.026 , 0.017). Geç tip beta-laktam allerjisi tanısında anjiyoödem riski arttırdığı bulundu. NSAİİ allerjisi tanısı alan hastalarda reaksiyon sırasında anjiyoödem, tek çeşit ilaç kullanımı, reaksiyonun erken dönemde ortaya çıkması daha yüksek oranda idi ($p=0.016$, 0.011 , 0.034). Reaksiyon sırasında tek ilaç alınmasının NSAİİ allerjisi riskini arttırdığı bulundu. Çalışmamızın sonuçları çocukluk çağında erken tip beta-laktam ve NSAİİ allerjisi tanısının atopi ve atopik hastalık varlığından etkilenmediğini, çocukluk çağında geç tip şüpheli beta-laktam allerjisi reaksiyonların sık olmasına rağmen erken tip beta-laktam allerjisi ön tanısı ile başvuran hastalarda beta-laktam allerjisi oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca NSAİİ provokasyonu sırasında sık SFT yapmanın ciddi reaksiyon riskini önlediğini düşündürmektedir. Çalışmamız çocukluk çağında ilaç allerjilerinin patogenezi ve sınıflandırılması konusunda yapılacak daha geniş kapsamlı prospektif araştırmalar için yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: çocuk, erken tip beta-laktam allerjisi, geç tip beta-laktam allerjisi, non-steroidal anti-inflamatuar ilaç allerjisi, risk faktörleri.

ABSTRACT

Cavkaytar, O. Evaluation of Frequent Allergic Drug Reactions in Childhood. Hacettepe University School of Medicine, Department of Pediatric Allergy. Thesis in Pediatric Immunology and Allergic Diseases. Ankara, 2013.

Allergic drug reactions are common problems in pediatric practice which result in significant morbidity and mortality rates. The aim of this study is to determine the rates of actual beta-lactam and nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) allergy in patients with suspected allergic reaction history and to identify the demographic characteristics of patients and to establish the risk factors for drug allergy. Patients who admitted to Hacettepe University Department of Pediatric Allergy between December 2011 and April 2013 participated in the study. A questionnaire prepared by European Network of Drug Allergy (*ENDA*) was filled in for each patient. The patients who had a suspected allergic reaction history with beta-lactam antibiotics were tested with major determinant, minor determinant, penisilin G, ampisilin and amoksisilin-klavulanic acid through prick and intradermal (ID) tests. Intradermal late reading and patch tests were performed for the patients with negative initial skin test results with a history of a non-immediate type reaction (at least 1 hour after drug uptake). Provocation tests with the culprit drug were performed for all the patients who had negative skin test results. In patients with proven NSAID allergy oral provocation tests with aspirin and other NSAID drugs in order to determine cross reactivity among them. The positive physical finding during the provocation test and/or at least a 15% decrease in FEV1 in pulmonary function test was accepted as drug allergy. Eleven (%22.4) of the 49 patients with immediate type suspected beta-lactam allergy were diagnosed as allergic, whereas 15 (%14.6) of the 103 patients with suspected nonimmediate type beta-lactam were diagnosed as allergic and 15 (27.8%) of the 54 patients with suspected NSAID allergy were diagnosed as allergic. The most common drugs responsible for the allergic reaction was ceftriaxone in the patients with immediate type beta-lactam allergy and amoxicillin-klavulanic acid in patients with nonimmediate type beta-lactam allergy. The majority of patients in nonimmediate type beta-lactam allergy group were diagnosed through provocation

tests, whereas majority of the patients with immediate type beta-lactam allergy were diagnosed through skin tests. The frequency of anaphylaxis, gastrointestinal system, cardiovascular and pulmonary system involvement and hospitalization during the reaction and systemic corticosteroid use during reaction were statistically significantly higher ($p=0.013$, 0.01 , 0.011 , 0.012 , 0.027) in patients who had a immediate type beta-lactam allergy compared with the nonallergic group. Hospitalization and gastrointestinal system involvement during the reaction increased the risk for immediate type beta-lactam allergy. The frequency of atopy, angioedema during the reaction, and systemic steroid use for the treatment of the reaction were higher in patients with nonimmediate type beta-lactam allergy, whereas the frequency of upper respiratory tract infection was lower ($p=0.047$, 0.023 , 0.026 , 0.017) compared with the nonallergic ones. Angioedema was found to increase the risk in nonimmediate type beta-lactam allergy. The frequency of angioedema, single drug use and immediate type reaction (<1 hour after the drug intake) were higher in patients with NSAID allergy compared with the nonallergic ones ($p=0.016$, 0.011 , 0.034). Single drug use during the reaction was found to increase the risk of NSAID allergy. As a result immediate type beta-lactam antibiotic and NSAID allergy in childhood were not affected by the presence of atopy or atopic diseases. Although the frequency of suspected nonimmediate type beta-lactam reaction was higher, the frequency of actual allergy was higher in patients with immediate type beta-lactam allergy. Frequent pulmonary function testing prevents serious reactions during NSAID provocation. We think that our study contributes to further classification of childhood drug allergies in order to explain the underlying pathogenesis.

Key words: children, immediate type beta-lactam allergy, non-immediate type beta-lactam allergy, non-steroidal anti-inflammatory drug allergy, risk factors.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İlaç Allerjisi-Tanım.....	3
2.2. Sınıflama ve Patogenez	4
2.2.1. Allerjik İlaç Reaksiyon Tipleri, Patogenez ve Klinikle İlişkisi	4
2.2.2. İlaçların İmmün Sistemi Uyarma Mekanizması	8
2.2.2.1. Haptenizasyon	9
2.2.2.2. Prohaptent Konsepti	10
2.2.2.3. Farmakolojik Etkileşim Konsepti (<i>pharmalogical interaction, p-i</i> konsepti)	11
2.3. İlaç allerjisi ile İlgili Epidemiyolojik Veriler.....	11
2.3.1. İlaç Allerjisi Sıklığı.....	11
2.3.2. İlaç Allerjisinde Risk Faktörleri.....	13
2.4. İlaç Allerjisinde Tanı	14
2.4.1. Hikaye	14
2.4.2. Fizik Muayene.....	16
2.4.3. İlaç Deri Testleri	18
2.4.4. İlaç Provokasyon Testleri.....	22
2.5. Çocukluk Çağında Sık görülen Allerjik İlaç Reaksiyonları.....	24
2.5.1. Beta-laktam Grubu İlaç Allerjisi.....	24

2.5.1.1. Penisilin ve Diğer Beta-Laktam Grubu İlaçlarda Moleküler Yapı ve Allerji ile ilgili Klinik Bilgiler	24
2.5.1.2. Penisilin ve Beta-laktam Grubu İlaç Allerjisi Hikayesi Olan Hastaların Değerlendirilmesi	27
2.5.1.3. Beta-Laktam Grubu İlaç Allerjisi Tanısında Kullanılan <i>In-vitro</i> Testler	30
2.5.2. Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç Allerjisi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Çalışma Planı	35
3.2. Hastalar	35
3.3. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	35
3.4. Çalışma İşlemleri	36
3.5. Tanısal işlemler	37
3.5.1. Deri Testleri	37
3.5.2. Provokasyon Testleri.....	38
3.5.3. Beta-laktam Grubu İlaç Reaksiyonu Hikayesinde Uygulanan Deri, Yama ve Provokasyon Testi Protokolleri	39
3.5.4. NSAİİ Reaksiyonu Hikayesinde Uygulanan Tanısal Test Protokolleri...	42
3.6. Anafilaksi Tanısı ve Şiddetinin Derecelendirilmesi	44
3.7. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri	46
3.8. İstatistik.....	46
4. BULGULAR	47
4.1. Çalışma Popülasyonu	47
4.2. Beta-laktam Allerjisi Ön Tanısı Olan Hastaların Değerlendirilmesi	48
4.2.1. Erken Tip Beta-laktam Allerjisi Ön Tanısı Olan Hastaların Değerlendirilmesi	49
4.2.2. Geç Tip Beta-laktam Allerjisi Şüphesi Nedeniyle Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi	55
4.3. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç allerjisi Ön Tanısı Olan Hastaların Değerlendirilmesi	63
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇLAR	81

7. KAYNAKLAR	83
8. EKLER	98
EK-1. İLAÇ ALLERJİSİ ANAMNEZ FORMU	98

SİMGELER VE KISALTMALAR

DRESS	: <i>Drug Allergy, Rash, Eosinophilia, Systemic Symptoms</i>
EAACI	: Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi
ENDA	: Avrupa İlaç Allerjisi Ağı
FEV ₁	: Birinci saniyedeki zorlu akım hızı
GA	: Güven Aralığı
GIS	: Gastrointestinal Sistem
ID	: İntradermal
IgE	: İmmüoglobulin E
IgG	: İmmüoglobulin G
IgM	: İmmüoglobulin M
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
MPE	: Makülopapüler Ekzantem
NSAİİ	: Non-steroidal Anti-İnflamatuvar İlaç
PEF	: En Yüksek Ekspiratuvar Hız
RR	: Rölatif Risk
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
sIgE	: Spesifik IgE
SJS	: Stevens-Johnson Sendromu
TEN	: Toksik Epidermal Nekrolizis
tIgE	: Total IgE

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1.	İlaç allerjilerinde haptten konsepti 10
Şekil 2.2.	İlaç allerjilerinde prohaptten konsepti 10
Şekil 2.3.	İlaç allerjilerinde farmakolojik etkileşim konsepti 11
Şekil 2.4.	Şüpheli ilaç reaksiyonuna yaklaşım 21
Şekil 2.5.	Beta-laktam grubu antibiyotiklerin moleküler yapısı 26
Şekil 2.6.	Şüpheli beta-laktam allerjilerinde ENDA tarafından önerilen algoritma 30
Şekil 3.1.	Hastanemizde meydana gelen ve adrenalin uygulanan “doktor tanılı anafilaksi” vakasına bir örnek..... 37
Şekil 3.2.	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bölümü’nde uygulanan penisilin grubu ilaçlarla şüpheli reaksiyonlara yaklaşım 40
Şekil 3.3.	Beta-laktam grubu antibiyotiklerle yapılan yama testi 41
Şekil 3.4.	NSAİİ provokasyonlarında izlenen yol..... 43
Şekil 4.1.	NSAİİ ve Beta-laktam allerjisi ön tanısıyla başvuran hastaların dağılımı 47
Şekil 4.2.	Beta-laktam allerjisi şüphesiyle başvuran hastaların ve reaksiyonlarının değerlendirilme şeması..... 49
Şekil 4.3.	A. Erken tip beta-laktam reaksiyonu ön tanısına neden olan ilaçlar B. Erken tip beta-laktam reaksiyonu tanısına neden olan ilaçlar 50
Şekil 4.4.	Beta-laktam grubu antibiyotik ile yapılan deri testi pozitifliği 53
Şekil 4.5.	A. Geç tip beta-laktam reaksiyonu ön tanısına neden olan ilaçlar B. Geç tip beta-laktam allerjisine neden olan ilaçlar 56
Şekil 4.6.	Beta-laktam grubu antibiyotiklerle uygulanan yama testi 61
Şekil 4.7.	NSAİİ allerjisi ön tanısı alan hastalar ve reaksiyonların dağılımı 63
Şekil 4.8.	A. Allerjik NSAİİ reaksiyonu ön tanısına neden olan ilaçlar B. Allerjik NSAİİ reaksiyonuna neden olan ilaçlar 64

Şekil 4.9.	Pozitif NSAİİ provokasyonlarındaki bulgular	67
Şekil 4.10.	Pozitif provokasyona neden olan NSAİİ'lar	68
Şekil 4.11.	Pozitif NSAİİ provokasyonlarında reaksiyonu ortaya çıkaran ilaç dozları	69
Şekil 4.12.	NSAİİ provokasyonlarında pozitif reaksiyonun ortaya çıkma süresi	69

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. İlaçlar nedeniyle görülen istenmeyen reaksiyonların sınıflandırılması ve reaksiyon örnekleri	3
Tablo 2.2. Allerjik ilaç reaksiyonlarının sınıflaması, patogenezi, duyarlanma için gerekli süre ve semptom görülme süreleri.....	5
Tablo 2.3. Organ tutulumuna göre ilaç reaksiyonlarının klinik özellikleri ve neden olan ajanlar	7
Tablo 2.4. Sık görülen psödoallerjik ilaç reaksiyonları	8
Tablo 2.5. İlaçların immün sistemi uyarma mekanizmaları	9
Tablo 2.6. İlaç allerjisinde risk faktörleri	13
Tablo 2.7. Reaksiyon tipine göre duyarlanma için ve tekrar maruziyette gerekli olan süre	16
Tablo 2.8. İlaç allerjisinde deri testinin tanıda kullanılabileceği klinik durumlar	18
Tablo 2.9. Deri testi yapılmasının kontrendike olduğu durumlar.....	19
Tablo 2.10. Provokasyon testine kontrendikasyon yaratan durumlar.....	23
Tablo 2.11. Beta-laktam antibiyotikler	25
Tablo 2.12. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bölümü'nde penisilin içeren antibiyotiklerle reaksiyon hikayesi olan hastalara uygulanan prik ve intradermal testler	28
Tablo 2.13. Asetil salisilik asit ve diğer NSAİİ aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sınıflandırılması.....	32
Tablo 2.14. NSAİİ grupları, çeşitleri ve ticari isimleri.....	33
Tablo 3.1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bölümü'nde uygulanan fenoksimetilpenisilin ile oral provokasyon protokolü.....	41
Tablo 3.2. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bölümü'nde uygulanan Beta-laktam antibiyotiklerle provokasyon protokolleri	42

Tablo 3.3.	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bölümü'nde uygulanan parasetamol ve metamizol için deri testi protokolleri	43
Tablo 3.4.	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bölümü'nde uygulanan NSAİİ oral provokasyon protokolleri.....	44
Tablo 3.5.	Anafilaksi şiddetine göre sınıflandırma	45
Tablo 4.1.	Beta-laktam ve/veya NSAİİ nedeniyle ilaç allerjisi ön tanısı alan hastaların demografik özellikleri	48
Tablo 4.2.	Erken tip beta-laktam allerjisi tanısına göre hastaların demografik özellikleri	51
Tablo 4.3.	Erken tip beta-laktam allerjisi tanısına göre reaksiyonların klinik özellikleri	52
Tablo 4.4.	Erken tip beta-laktam allerjisi tanısı için lojistik regresyon analizi	53
Tablo 4.5.	Erken tip beta-laktam allerjisi olan hastaların demografik ve klinik bulguları	54
Tablo 4.6.	Geç tip beta-laktam allerjisi tanısına göre hastaların özellikleri.....	57
Tablo 4.7.	Geç tip beta-laktam allerjisi tanısına göre reaksiyonların klinik özellikleri	59
Tablo 4.8.	Geç tip beta-laktam allerjisi tanısı için lojistik regresyon analizi	60
Tablo 4.9.	Geç tip beta-laktam allerjisi tanısı alan reaksiyonlarda demografik ve klinik bulgular	62
Tablo 4.10.	NSAİİ allerjisi tanısına göre hastaların özellikleri.....	65
Tablo 4.11.	NSAİİ allerjisi tanısına göre reaksiyonların klinik özellikleri	66
Tablo 4.12.	Çalışma grubunda NSAİİ allerjisi tanısı için lojistik regresyon analizi.....	67
Tablo 4.13.	NSAİİ allerjisi tanılı hastaların allerjik oldukları ilaç sayısına göre özellikleri.....	70

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pediyatri pratiğinde ilaç yan etkileri ile ilgili sağlık problemlerine sık rastlanmaktadır. Allerjik ilaç reaksiyonları ise tüm ilaç yan etki reaksiyonlarının %15'ten azını oluştursa da önemli morbidite ve mortaliteye neden olur.¹ Kesitsel çalışmalarda çocuklarda aileler tarafından bildirilen ilaç allerjisinin %2.5 ile 10 arasında değiştiği ortaya konmuştur.² Hastalar ya da ebeveynler her türlü istenmeyen ilaç etkisini altta yatan mekanizma immünolojik olsun ya da olmasın allerjik reaksiyon olarak adlandırmaya eğilimlidir. Bu duruma birinci basamakta çalışan hekimlerin tutumu da katkıda bulunmaktadır.³

Yanlış ilaç allerjisi tanısı, hastaların gereksiz, pahalı ve hatta başarısız tedavilere yönlendirilmesine neden olmaktadır. Örneğin penisilin allerjisi şüphesi olan bireyler kinolon ve vankomisin gibi daha pahalı ve daha geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilmekte ve tedavi harcamaları ortalama %30-40 artmaktadır.^{4, 5} Geniş spektrumlu antibiyotikler, vankomisin dirençli enterokok gibi bakterilerin oluşmasına ve agresif *Clostridium difficile* kaynaklı kolit oluşmasına yol açmaktadır.⁶

İlaç allerjilerinde tanısal değerlendirme karmaşıktır ve zaman alır. Tanı, klinik hikayenin sistematik bir yaklaşımla değerlendirilmesi, intradermal ve deri prik testi gibi *in vivo* testler, spesifik IgE, bazofil aktivasyon testi, lenfosit transformasyon testi (bazı ilaçlar için valide edilmiştir) gibi *in vitro* testler kullanılarak, ayrıca altın standart olan ilaç provokasyon testi yapılarak konulur.¹ Çocukluk çağında en sık kullanılan ve allerji için söz konusu olan ilaçlar beta-laktam grubu ilaçlar ve non-steroidal antiinflamatuvarlardır.⁷

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Allerji Bilim Dalı, ilaç allerjisi testlerinin yapılabildiği üçüncü basamak bir allerji kliniğidir. Bu çalışmada amaç merkezimize Ocak 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında olan beta-laktam grubu antibiyotikler ve/veya non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) şüpheli allerjik reaksiyon hikayesi ile başvuran hastalara rehberlerin önerileri kılavuzluğunda tanısal testlerin

uygulanarak gerçek ilaç allerjisi oranlarını saptamak, hastaların demografik özelliklerini belirlemek ve ilaç allerjisi için risk faktörlerini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İlaç Allerjisi-Tanım

İlaç kullanımından sonra meydana gelen istenmeyen reaksiyonlar iki ana başlık altında toplanır. Tip A olarak isimlendirilen grup altında beklenen, ilacın farmakolojik etkisi ile tanımlanabilen, duyarlı olmaksızın ilacı kullanan herkeste ortaya çıkabilecek olan öngörülebilir reaksiyonlar toplanmaktadır. Tip B olarak isimlendirilen diğer bir grup ise sadece duyarlı olan az sayıdaki hastada görülen ve beklenmeyen reaksiyonları kapsamaktadır⁸. İlaçlar ile ilgili reaksiyonların çoğunluğunu (%70-80) tip A reaksiyonlar oluşturur (Tablo 2.1). Tip A ve B reaksiyonlarının her ikisi de hastanın genetik yapısından etkilenir.

Tablo 2.1. İlaçlar nedeniyle görülen istenmeyen reaksiyonların sınıflandırılması ve reaksiyon örnekleri

Tip A reaksiyonlar	Reaksiyona örnek
Yüksek doz	Parasetamol kullanımı sonucu hepatotoksisite
Yan etki	Uzun etkili beta-2 agonistler ile tremor
İkincil veya indirekt etki	Antibiyotik kullanımı sonrası gastrointestinal flora değişikliğine ikincil ishal
İlaç etkileşim	Eritromisin ile eş zamanlı kullanılan teofilin ve digoksin kan düzeylerinin artması
Tip B reaksiyonlar	Reaksiyona örnek
İntolerans	Tek doz aspirin sonrası tinnitus
İdiosenkrazik ilaç reaksiyonları (farmakogenetik özellik)	Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda antioksidan ilaç kullanımı ile anemi görülmesi
İlaç allerjisi (immünolojik mekanizma ile)	Beta-laktam antibiyotikler ile anafilaksi
Psödoallerjik reaksiyonlar (immünolojik olmayan mekanizma ile)	Radyokontrast madde ile anafilaktik şok

Çelik ve ark. (8)'dan alınmıştır.

İntolerans, ilacın subterapötik veya terapötik dozunda ortaya çıkar, metabolizma, atılım ya da biyoyararlanım mekanizması ile ilgili altta yatan bir defekt olmaksızın görülen istenmeyen ilaç reaksiyonudur.⁹ İdiyosenkrazik ilaç reaksiyonu ise ilacın bilinen farmakolojik etkisi veya immün mekanizma ile gerçekleşmeyen, tekrar maruziyette görülme ihtimali olan metabolizma, atılım ya da biyoyararlanım mekanizması ile ilgili altta yatan bir defekt nedeniyle olan ilaç reaksiyonlarına verilen isimdir.¹⁰ İlaç allerjisi reaksiyonları önceden ilaçla karşılaşmış ve duyarlanmış kişilerde immünolojik mekanizma ile ortaya çıkan ve ilaca özgü antikörlerin ve/veya T hücrelerinin oluşumuyla sonuçlanan reaksiyonlardır.⁸ İlaçlar ile ilgili reaksiyonları birbirinden ayırtetmek önemlidir çünkü farklı mekanizmalarla meydana gelen reaksiyonlarda tedavi yaklaşımı birbirinden farklıdır.⁸

2.2. Sınıflama ve Patogenez

2.2.1. Allerjik İlaç Reaksiyon Tipleri, Patogenez ve Klinikle İlişkisi

Allerjik ilaç reaksiyonları, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının bir immün mekanizma sonucu ortaya çıkmasıdır. İmmünolojik tipteki ilaç reaksiyonları Gell ve Coombs sisteminde patofizyolojiye göre dört ana grupta (Tip 1,2,3,4) toplanır¹¹ (Tablo 2.2).

Tip 1 reaksiyonlara en sık neden olan ilaçlar antibiyotiklerdir, diğerleri ise insülin, asparajinaz, heterolog antiserum, protamin ve heparindir. Bu tip reaksiyonda allerjen spesifik IgE antikörleri mast hücre ve bazofil yüzeyindeki IgE reseptörlerine bağlanma yoluyla histamin, lökotrienler (C4, D4, E4), eozinofil kemotaktik faktör, nötrofil kemotaktik faktör, triptaz ve platelet aktive edici faktör gibi mediyatör salınımına neden olarak erken ve geç tip (ilk bir saatte veya saatler içinde) reaksiyonlara neden olur.¹² Bu reaksiyonların temelinde düz kas spazmı, bronkospazm, artmış kapiller kaçış, mukozal ödem ve inflamasyon yer almaktadır. Klinik olarak daha çok deri tutulumu olmak üzere solunum, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemler etkilenir. Klasik belirti ve bulgular arasında ürtiker ve anjiyoödem, dispne, hışıltı, üst hava yolu ödemi, baş dönmesi, hipotansiyon, şok, bulantı, kusma ve karın ağrısı gelmektedir. Reaksiyon ilaç alımından hemen sonra dakikalar içinde veya daha nadir olarak saatler içinde gelişebilir, çoklu sistem

tutulumuyla anafilaksi görülebilir. Reaksiyonlar en sık ve en şiddetli ilaç intravenöz yolla uygulandığında ortaya çıkar. Antibiyotikler en sık anafilaksiye neden olan ilaç grubudur.¹²

Tablo 2.2. Allerjik ilaç reaksiyonlarının sınıflaması, patogenezi, duyarlanma için gerekli süre ve semptom görülme süreleri

Gell-Coombs sınıflaması	Mekanizma	Duyarlanma içingereklili süre	Reaksiyon örneği	Tekrar maruziyette semptom başlama süresi
Tip 1	Anafilaktik IgE-ilişkili	1-2 hafta	Ürtiker/anjiyoödem, rinit/ larinks ödemi, bronkospazm, taşikardi, hipotansiyon, GIS tutulumu, anafilaksi	İlk 1 saat içinde
Tip 2	Kompleman bağımlı sitoliz	1-2 hafta	Hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni, nefrit	Günler-haftalar
Tip 3	İmmün kompleks hasarı	10-21 gün	Serum hastalığı, Ateş, vaskülit	Günler-haftalar
Tip 4	Gecikmiş tip-hücresele aşırı duyarlılık reaksiyonu	1-2 hafta	Kontakt dermatit, makülopapüler ve büllöz ekzantemler, SJS, TEN, hepatit, AGEP	1-3 gün (14 güne dek)

SJS: Stevens-Johnson sendromu, TEN: Toksik epidermal nekrolizis, AGEP: Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis

Tip 2 reaksiyonlar, ilacın hücre membran yüzeyinde meydana getirdiği değişikliklerden dolayı sitotoksik IgG veya IgM tipindeki antikorların oluşması ile başlar. Bu antikorların opsonizasyon, kompleman aracılıklı yıkım ve antikor bağımlı hücre aracılıklı sitotoksikite yoluyla eritrosit, granülosit veya trombositleri parçalamasından kaynaklanır. Bu tip reaksiyonlara klasik örnekler α -metil dopa ve

penisilin ile immün hemolitik anemi, kinidin ile trombositopeni ve fenotiyazin, sülfonamid ile granülositopenidir¹². Penisiline bağlı immün hemolitik anemi nadir bir durumdur. Subakut bakteriyel endokardit tedavisinde olduğu gibi IgG tipinde atipik antipenisilin antikoru üretebilir. Uzun süreli penisilin tedavisi alan bireylerde görülür. Eritrositler tarafından penisilin bağlanması duyarlanma sürecindeki ilk basamaktır.¹²

Tip 3 reaksiyonlar immün-kompleks aracılıklı reaksiyonlardır. IgM ve IgG tipindeki antikorlarla antijenler birleşir, dolaşımdaki antijen antikor kompleksleri reaksiyona neden olur.¹² Serum hastalığı tip 3 reaksiyonların prototipidir.⁹ Daha önceki dönemlerde enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde kullanılan heterolog antiserumlarla bu reaksiyon görülürken günümüzde serum hastalığı benzeri kliniğe yol açan ilaçlar penisilin, sülfonamid, tiourasil, fenitoingibi birçok küçük molekül ağırlıklı ilaçlar ve infliksimab, ritüksimab, omalizumab gibi monoklonal antikorlardır¹². En önemli semptomlar şüpheli ilacın başlangıcından 1-3 hafta sonra ortaya çıkan ateş, döküntü, ürtiker, artralji, lenfadenopatidir ve bu semptomlar ilaç tamamen vücuttan uzaklaşınca sona erer. Serum hastalığında C3 ve C4 değerleri düşer. Renal tutulum sonucu idrar tetkiki anormaldir. Serum hastalığına benzer tabloda ise bunlar yoktur.¹²

Tip 4 reaksiyonlar ise geç tip hücre aracılıklı reaksiyonlardır aktive olan hücre çeşidine göre dört alt gruba ayrılır. Aktif hale gelen hücre monosit olduğunda tip 4a, eozinofil olduğunda tip 4b, CD4+ veya CD8+ T hücre olduğunda tip 4c, nötrofil olduğunda tip 4d olarak isimlendirilir⁸. Tip 4 reaksiyonların en sık görülen klasik örneği aktif ilaç, katkı maddesi, lipid taşıyıcılar içeren topikal ilaç kullanımından sonra ortaya çıkan kontakt dermatittir. Suçlanan ilaçlar arasında basitrasin, neomisin, glukokortikoid ve antihistaminiklerin topikal formu bulunmaktadır. Paraben, formaldehid, etilendiamin, lanolin ve tiomersal gibi maddeler topikal ilaçlarda bulunan duyarlanmaya yol açan güçlü katkı maddeleridir. Ayrıca oral amoksisilin veya sülfonamid kullanımından sonra görülen makülopapüler ekzantemler (MPE), büllöz deri reaksiyonları-akut jeneralize ekzantamatöz püstülozis (AGEP), toksik epidermal nekrolizis, Stevens-Johnson sendromu, ilaçla indüklenmiş hepatit, nefrit veya lupus benzeri sendrom bu grup reaksiyonlar arasında sayılır¹². İlaç reaksiyonları organ tutulumuna göre Tablo 2.3'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Organ tutulumuna göre ilaç reaksiyonlarının klinik özellikleri ve neden olan ajanlar

Organ Spesifik Reaksiyonlar	Klinik Özellikler	Neden Olan Ajanlara Örnek
Kutanöz		
Ekzantemler	Diffüz ince makül ve papüller İlaç kullanımının başlangıcından günler sonra ortaya çıkar Geç-tip aşırı duyarlılık	Allopurinol, aminopenisillinler, sefalosporinler, antiepileptikler sülfonamidler
Ürtiker, anjiyödem	İlaç başlangıcından sonra dakikalar içinde ortaya çıkar Anafilaksi potansiyeli vardır Çoğunlukla IgE aracılığıdır	IgE aracılıklı: β -laktam antibiyotikler Bradikinin aracılıklı: ACE-inhibitörü
Fiks ilaç erupsiyonu	Hiperpigmente plaklar Aynı cilt veya mukoza bölgesinde tekrar eder	Tetrasiklin, NSAİİlar, ve karbamazepin
Püstüller	Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP)	AGEP: antibiyotikler, kalsiyum-kanal blokörleri
Büllöz	Gergin blisterler Gevşek blisterler	Furosemid, vankomisin Kaptopril, penisilamin
SJS	Ateş, eroziv stomatit, oküler tutulum, yüz ve gövdede purpurik maküller, < %10 epidermal ayrılma	Sülfonamid, antikonvulsanlar, oksikam ve allopurinol
TEN	SJS ile benzer bulgular fakat >%30 epidermal ayrılma Mortalite en az %50'dir	SJS ile aynı
Kutanöz lupus	Işık alan bölgelerde eritematöz/kabuklu plaklar	Hidroklorotiazid, kalsiyum-kanal blokörleri, ACE-inhibitörleri
Hematolojik	Hemolitik anemi, trombositopeni, granülositopeni	Penisilin, kinin, sülfonamidler
Hepatik	Hepatit, kolestatik sarılık	Para-aminosalisilik asid, sülfonamidler, fenotiyazinler
Pulmoner	Pnömonit, fibrozis	Nitrofurantoin, bleomisin, metotreksat
Renal	Interstisyel nefrit, membranöz glomerülonefrit	Penisilin, sülfonamid, altın, penisilamin, allopurinol
Multiorgan reaksiyonları		
Anafilaksi	Ürtiker/anjiyödem, bronkospazm, gastrointestinal septomlar, hipotansiyon IgE ve IgE aracılı olmayan reaksiyonlar	β -Laktam antibiyotikler, monoklonal antikorlar
DRESS	Kutanöz erupsiyon, ateş, eozinofili, hepatik disfonksiyon, lenfadenopati	Antikonvülzanlar, sülfonamid, minosiklin, allopürinol
Serum hastalığı	Ürtiker, artralji, ateş	Heterolog antikorlar, infliksimab
Sistemik lupus eritematozus	Artralji, miyalji, ateş, halsizlik	Hidralazin, prokainamid,izoniazid
Vaskülit	Kutanöz veya viseral vaskülit	Hidralazin, penisilamin, propiltiyourasil

Khan ve ark.(13)'dan alınmıştır

İmmünolojik yolla olmayan psödoallerjik (anafilaktoid) reaksiyonlar ise tip 1 allerjik reaksiyonları taklit eden daha önce duyarlanmaya gerek olmadan ilaçla karşılaşma sonucunda immün olmayan mekanizmalar yoluyla mast hücrelerden veya bazofillerden direkt medyatör salınımı ile medyatörlerin son organ etkisi göstermesi sonucu ortaya çıkan reaksiyonlardır¹⁴. Bu reaksiyon ani başlangıçlı ve şiddetlidir, düşük dozda ilaç maruziyetinde ya da ilk dozda bile görülebilir. Aspirin¹⁵, opiyatlar, kolloid hacim genişleticiler, bazik polipeptid ajanlar (polimiksin B, ACTH gibi), radyokontrast maddeler¹⁶ ve vankomisin ile görülen reaksiyonlar (Tablo 2.4) bu gruptadır.⁸

Tablo 2.4. Sık görülen psödoallerjik ilaç reaksiyonları

Radyokontrast madde sonrası şok
Aspirinle tetiklenen astım
Opiyat ilişkili ürtiker
Protaminle tetiklenen pulmoner hipertansiyon
NSAİİ ilişkili ürtiker
Vankomisin infüzyonu sırasında kızarıklık
Akut siprofloksasin reaksiyonlarının çoğu

Ayrıca ilaç reaksiyonları ilaç aldıktan sonra reaksiyonun gelişmesine dek geçen süreye göre iki sınıfa ayrılır¹⁷. Birinci grupta ilacı aldıktan sonra bir saat içinde gelişen ilaç reaksiyonları (ani tip-*immediate*), ikinci grupta ise bir saatten sonra gelişen ilaç reaksiyonları (geç tip-*nonimmediate*) bulunmaktadır. Ani tip reaksiyonlar tip 1 immün mekanizma ile veya immünolojik olmayan anafilaktoid mekanizma (psödoallerjik) ile gelişir. Geç tipte ise tip 2,3,4 immün mekanizmalar veya nadiren de olsa tip 1 mekanizmanın (özellikle ürtiker ve/veya anjiyoödem) rol aldığı düşünülmektedir.

2.2.2. İlaçların İmmün Sistemi Uyarma Mekanizması

Teorik olarak tüm ilaçların immüniteyi uyarma özelliği vardır. Molekül ağırlığı düşük ve basit yapılu birçok ilaç, allerjen olarak sınıflandırılmaz. İlaç belli bir

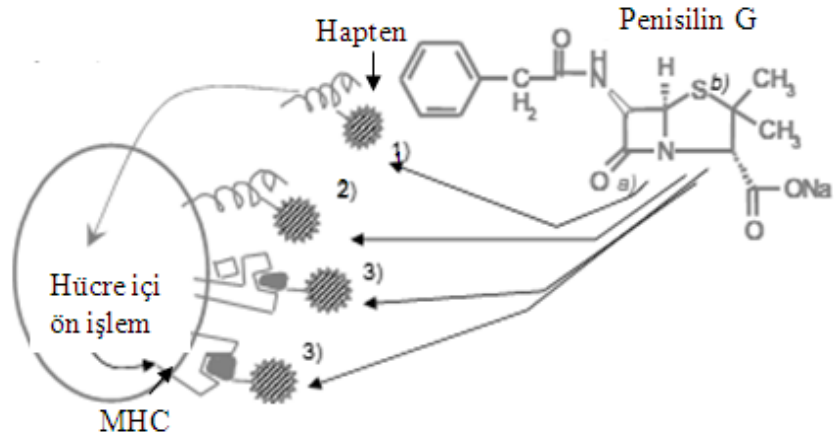
ağırlıktan düşükse T hücrelerin tanıyabilmesi için bir proteine bağlanmalı, immün sistemi uyarmalı ve immünopatolojik yolları aktive etmelidir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. İlaçların immün sistemi uyarma mekanizmaları

MEKANİZMA	ÖRNEK
Makromoleküller	L -asparaginaz, insulin, penisilamin, aşılarda
Doğrudan haptenezasyon	Penisilinler, kinidin, sisplatin, antitiroid ilaçlar, barbitüratlar, altın tuzları
Metabolit haptenezasyonu	Sulfonamidler, asetaminofen, fenitoin, prokainamid, halotan
T-cell receptor (TCR) monomerik stimülasyonu (<i>p</i> -iksepti)	Sülfometoksazol, lidokain, karbamazepin, lamotrijin
Fonksiyonel multivalan kimyasallar	Süksinil kolin ve diğer kuarterner amonyum bileşenleri

2.2.2.1. Haptenezasyon

Bir kilodalton'un üzerindeki ilaçlar immün sistem tarafından direkt olarak tanınırken; daha küçük ilaçların tanınması için haptenezasyon adı verilen işlemle bir protein tarafından bağlanarak immün sisteme sunulması gerekir. *In vitro* çalışmalarda özellikle penisilin, sefalosporinler ve kaptoprillerin direkt olarak serumdaki moleküllere bağlandığı ve bu yolla haptenezasyonu gerçekleştirerek immün reaksiyonu ortaya çıkardığı gözlenmiştir.^{18,19} Bu tür ilaçlar dolaşımdaki veya hücre zarının yüzeyindeki bir proteine ya da MHC molekülüne direkt olarak bağlanır ve bu bağlanma sayesinde spesifik olarak immün sistemi uyarır²⁰ (Şekil 2.1).



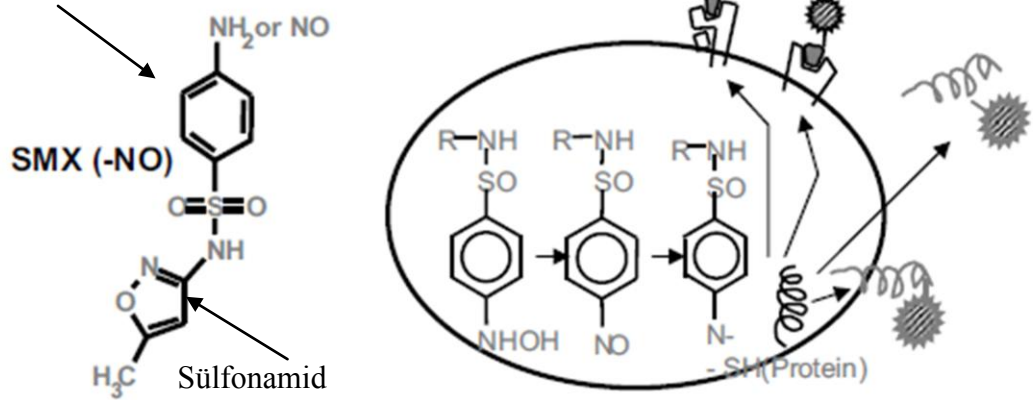
Şekil 2.1. İlaç allerjilerinde hapten konsepti

- 1) solubl protein, 2) membrana bağlı proteinler ya da 3) MHC-protein kompleksi ile haptenezasyon gerçekleşebilir. (Pichler ve ark. (20)'den alınmıştır.)

2.2.2.2. Prohapten Konsepti

Bazı ilaçların kendileri değil metabolitleri haptenezasyonu gerçekleştirebilir. Bu ilaçların karaciğerde sitokrom P450 süperenzimleriyle oluşan metabolitlerinin haptenezasyonu sonrası immün yanıt oluşturduğu saptanmıştır. Sülfonamidlerin asetilasyonu ve oksidasyonu metabolit haptenezasyonu için örnek verilebilir²¹ (Şekil 2.2).

Prohapten

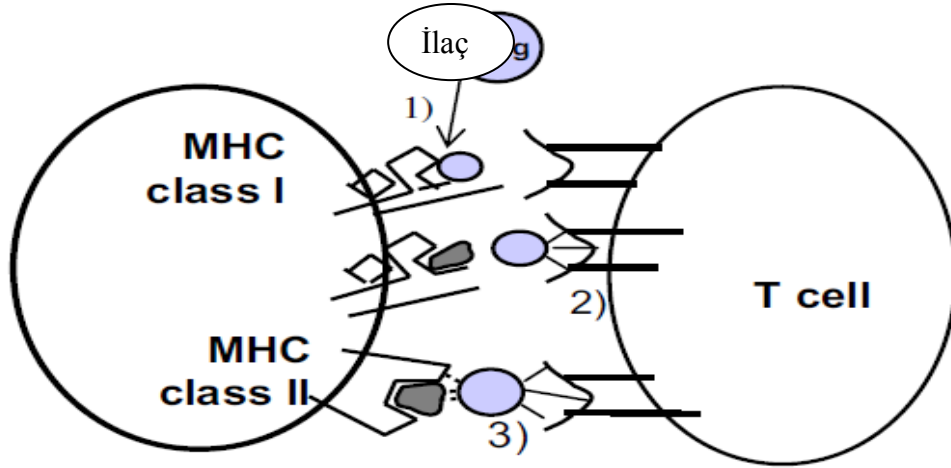


Şekil2.2. İlaç allerjilerinde prohapten konsepti

İlaç intraselüler olarak metabolize edilir ve MHC molekülüne bağlanır. Bu bileşim hücre dışına salgılanır.(Pichler ve ark.(20)'den alınmıştır.)

2.2.2.3. Farmakolojik Etkileşim Konsepti (*pharmacological interaction, p-ikonsepti*)

Son yıllarda tanımlanan yeni bir yol ise ilacın bir süperantijen gibi davranarak doğrudan immüniteyi uyarması ile karakterize *p-i* (*pharmacologic interaction*) konseptidir.^{22,23} *P-i* konseptinde ilacın haptenezasyonuna ve metabolize edilmesine gerek yoktur. İlaç hiçbir aracı moleküle gerek duymadan doğrudan T hücre reseptörlerine (TCR) bağlanır ve immün sistemi aktive eder. MHC molekülü aracılı ilaç ve T hücre etkileşimi sinyalizasyonu etkiler (Şekil 2.3). Bu tip ilaçların T hücreyi doğrudan uyarması, inhibitor ara yolların olmamasına ve bu nedenle ilaç haptene bağımlı uyarı yolağından daha farklı klinik bulgulara yol açar. İlaç tarafından doğrudan uyarılan spesifik T hücrelerinin sinyalizasyon yolağına göre bazen immün hepatit ve büllöz ekzantem gibi otoimmün hastalıklar görülebilir.



Şekil 2.3.İlaç allerjilerinde farmakolojik etkileşim konsepti

1) İlaç MHC molekülüne doğrudan bağlanabilir,2) T hücre reseptörü (TCR) ile etkileşebilir ya da 3) TCR-MHC arasında bağlantı sağlayabilir. (Pichler ve ark. (22)'dan alınmıştır.)

2.3. İlaç allerjisi ile İlgili Epidemiyolojik Veriler

2.3.1. İlaç Allerjisi Sıklığı

İlaç hipersensitivite reaksiyonları tahmin edilenden daha yüksek düzeyde morbidite, mortalite ve sosyoekonomik kayba neden olmaktadır. İstenmeyen ilaç

reaksiyonları tüm hastane başvurularının %6.5'ini oluşturur. Yatan hastaların %15'i istenmeyen ilaç reaksiyonundan dolayı hastanede daha uzun süre kalır. Bir metaanalizde yatan hastaların %6.7'sinin ciddi ilaç reaksiyonu geçirdiği, yatan hastalarda görülen istenmeyen ilaç reaksiyonlarının 4-6. sırada ölüm nedeni olduğu, bunların da %6-10'unun allerjik vasıflı olduğu bulunmuştur.²⁴ Bates ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada altı aylık dönem boyunca hastaneye yatan hastalar içinde ilaç reaksiyonu insidansı %6.1 olarak saptanmış, bunların da %41.7'si ciddi ilaç reaksiyonu olarak sınıflandırılmış, %1.2'si de ölüme yol açmıştır²⁵. Singapurda yapılan iki yıllık ağ tabanlı elektronik bildirim sisteminin kullanıldığı prospektif bir çalışmada hastalar allerjik ilaç reaksiyonu ayırıcı tanısı için bir allerji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. 90910 yatan hastanın 210'unun (%0.2) allerjik ilaç reaksiyonu nedeniyle başvurduğu, kutanöz semptomların en sık başvuru nedeni olduğu (%95.7), hastaların %30'unda sistemik belirti ve bulguların da eşlik ettiği saptanmıştır.²⁶ Birinci basamak sağlık merkezlerine başvuran hastaların %25'inin istenmeyen ilaç reaksiyonu tariflediği ve bunların %13'ünün ciddi ilaç reaksiyonu olduğu saptanmıştır.²⁶ Bu çalışmada sonuç olarak hastaneye yatışı yapılan her 1000 hastada ilaç allerji insidansı 4.2, ilaç allerjisine bağlı ölüm ise 0.09 olarak bildirilmiştir.²⁶

Birinci basamak sağlık merkezlerine ayaktan başvuran çocuk hastalarda yapılan bir araştırmada çocukların %10'unda istenmeyen ilaç reaksiyonu hikayesi bulunduğu ve bunların da %46'sının allerjik ilaç reaksiyonu olduğu belirlenmiş, yapılan testler sonucunda 1413 kişinin sadece 3'ünde gerçek ilaç allerjisi saptanmıştır. Bu da gerçek ilaç allerjisi insidansının ebeveynlerin tarif ettiği ilaç allerjine göre çok daha düşük olduğunu göstermektedir.³

İlaça bağlı reaksiyonların çoğunluğunu tip A reaksiyonlar oluşturur, %10-20'sini tip B reaksiyonlar oluşturur.³ İmmünolojik ilaç reaksiyonları ise tüm istenmeyen ilaç reaksiyonlarının %6-10'unu oluşturur. Allerjiye en sık neden olan ilaçlar beta-laktam antibiyotikler ve non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlardır.²⁷ Daha az sıklıkla radyokontrast maddeler, nöromusküler bloke edici ajanlar ve antiepileptik ilaçlar gelmektedir.

İlaç allerjisinin maddi yüküne yönelik az sayıda çalışma vardır. Bununla birlikte ilaç allerjisi olan hastaların kullandığı tedaviler çoğu zaman ilk basamak tedaviden daha pahalı ve daha toksiktir. Buna en iyi örnek antibiyotiklerdir. Allerjik olduğu düşünülen penisilin grubu ilaçlar yerine daha pahalı olan makrolid ve kinolon grubu antibiyotikler reçete edilmekte, enfeksiyonlar daha ciddi maliyetler ile tedavi edilmektedir.²⁸

2.3.2. İlaç Allerjisinde Risk Faktörleri

Günlük hayatta birçok farklı ilaç kullanıma sunulmuştur. Fakat çok az bir kısmı allerjiye yol açar. Allerjik ilaç reaksiyonundan sorumlu ilacın veya kişinin kendisinden kaynaklanan risk faktörleri (Tablo 2.6) tanımlanmıştır.

İlacın immünojenik olabilmesi için belli bir moleküler ağırlıkta (<1000 D) olması gerekir. Bu yüzden ilaçların çoğu hapten ya da prohapten olarak davranır ve spesifik immün cevap oluşturmak için taşıyıcı proteine bağlanır. Reaksiyonun ortaya çıkabilmesi ilacın immünojenik yapısına da bağlıdır.²⁹ İlaça bağlı kutanöz reaksiyonların incelendiği bir çalışmada sefaklor kullanımından sonra ortaya çıkan döküntü sıklığının penisilin, sülfonamid ve diğer sefalosporin grubu ilaçlardan anlamlı olarak daha sık olduğu ortaya konmuştur.³⁰

Tablo 2.6.İlaç allerjisinde risk faktörleri

İlaçla ilgili olan risk faktörleri	Bireyle ilgili olan risk faktörleri
Karmaşık yapısal özellik	Uzun süreli ve tekrarlayan antibiyotik tedavisi gerekliliği (kistik fibrozis, immün yetmezlik)
Büyük moleküler ağırlık	Kadın cinsiyet
Subkutan ve intravenöz uygulama	Erişkin yaş
Sık ya da uzamış kullanım	Bir arada bulunan hastalıklar (ör: AIDS'te sülfonamid kullanımı)
Çapraz reaktif epitoplara maruziyet	Daha önceki ilaç reaksiyonu hikayesi
	Atopi varlığı
	Çoklu ilaç allerjisi
	Genetik yatkınlık
	Kronik karaciğer ve böbrek hastalığı varlığı

Zamanla ilaçlara karşı reaktivite paterni de değişmiştir. Eskiden beta-laktam allerjisine neden olan en sık etkenin penisilin G olduğu bilinirken artık bu ilacın yerini amoksisilin ve sefalosporinler almıştır.³⁰

Aynı ilacın tekrar tekrar alınmış olması duyarlanmayı arttırır. İlaç allerjisi reaksiyon hikayesi olmayan çocuklarda yapılan bir çalışmada son 1 yıl içinde en az üç kez penisilin içeren ilaç almış çocuklarda pozitif penisilin deri testi sıklığı %10.2 olarak bulunmuştur.³¹ Parenteral kullanımın yanı sıra topikal kullanım da şiddetli reaksiyona neden olabilir.³²

Bazı genetik çalışmalar HLA-B5701 ile tersine transkriptaz inhibitörü olan abakavire bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında ilişki olduğunu göstermiştir.³³ Bir İtalyan popülasyonunda aminopenisilinlere bağlı geç başlangıçlı ilaç allerjileri sadece belli başlı HLA fenotipleriyle ilişkili bulunmuştur.³⁴ İlaç allerjisine genetik yatkınlığı destekleyen bir başka çalışmada ise Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α)'daki bazı polimorfizmlerin karbamazepine karşı ciddi hipersensitivite ile ilişkili olduğu saptanmıştır.³⁵

Atopik kişilerde daha çok radyokontrast madde alımından sonra görülen psödoallerjik tipte reaksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir. Astımı olan kişilerde ise IgE ilişkili ciddi anafilaktik ilaç reaksiyonu riski artmıştır.

2.4. İlaç Allerjisinde Tanı

İlaç allerjisi tanısının konması, reaksiyon anında hastanın sıklıkla birden fazla ilaç kullanıyor olması, hastanın yanlış veya eksik bilgi verme ihtimalinin olması tanısal testlerin sınırlılığı ve zorluğundan kaynaklanan zahmetli ve zor karar verilebilen bir süreçtir. İlaç reaksiyonlarının değerlendirilmesinde ilk basamak ayrıntılı bir hikayedir.³⁶

2.4.1.Hikaye

Hikaye tanısal testleri seçmede ve provokasyon testine karar vermede yol göstericidir. Hikayede sorulması gereken konular şunlardır:^{8,13, 36,37}

- İlacın ismi nedir? İlaç hangi yolla, hangi dozda alınmıştır ve reaksiyon tedavi başlangıcından sonra kaçınıcı günde, son dozdan ne kadar süre sonra

ortaya çıkmıştır? (Kolay olarak düşünülmesine rağmen eğer reaksiyonun üzerinden uzun zaman geçtiyse, ya da ilaçların ismi hastalara karışık geldiği için hatırlanması çoğu zaman zordur)

- Reaksiyonun üzerinden ne kadar süre geçti? (Bu süre önemlidir çünkü penisilin gibi bazı ilaç reaksiyonları sonradan geçebilir.)
- İlaç reaksiyonu sırasında hangi sistemler tutuldu ve semptomların şiddeti ve karakteristik özellikleri neydi? (eğer kutanöz bir erupsiyon ise hangi tipte idi? Ürtikeryal, morbiliform, büllöz veya ekfoliyatif?)
- İlaç ne için reçete edilmişti? Reaksiyon sırasında grip, nezle, ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati vb. durum var mıydı? (Altta yatan hastalık kliniği ilaç reaksiyonuymuş gibi algılanabilir).
- Reaksiyon sırasında söz konusu ilaç dışında başka ilaç kullanılıyor muydu? (Reaksiyonuna neden olan ilaç olarak daha çok antibiyotikler suçlanırken bunlarla beraber kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar da sıklıkla allejiye neden olabilir).
- Reaksiyon için nasıl bir tedavi uygulandı? (Sadece ilaç kesilmesi yeterli miydi yoksa hastaneye yatış gerekti mi?)
- Hasta daha öncesinde aynı ilacı ya da çapraz reaksiyon veren başka bir ilacı kullandı mı? (Örneğin ağrı kesici kullanımından sonra ortaya çıkan nefes darlığı daha önce de en az bir kez aynı ilaçla ortaya çıkmışsa ve bu durum acil başvurusuna neden oluyorsa ilaç allerjisi tanısının oral provokasyon testi ile %99 oranında doğrulandığı gösterilmiştir³⁸.)
- Sonrasında aynı ilacı ya da aynı gruptan benzer ilacı içeren başka bir ilaç kullanımı oldu mu?
- Hastanın hiç ilaç kullanmadan da benzer şikayeti oldu mu? (ör: kronik veya rekürren idiyopatik ürtiker)
- Hastanın söz konusu olan ilaçla reaksiyon yaşaması için bir yatkınlığı var mıydı? (ör: amoksisilin ilişkili döküntü ve enfeksiyöz mononükleozis birlikteliği)

Burada en önemli nokta bu reaksiyonun bir hipersensitivite reaksiyonu olup olmadığının kesinleştirilmesidir. Eğer bu bir ilaç hipersensitivite reaksiyonu ise, yapılacak tanısal testlere karar vermek için hastada görülen allerjik reaksiyonun

hangi tip reaksiyon olduğunun tanımlanması gerekir. Bu yüzden reaksiyon tipine, süresine ve tarif edilen kliniğe göre hangi tip reaksiyon olduğunu ayırt etmek gerekir. Tablo 2.7’de her bir tip reaksiyon için duyarlanma süresi, ve tekrar maruziyette semptomların başlama süresi verilmiştir.

Tablo 2.7. Reaksiyon tipine göre duyarlanma için ve tekrar maruziyette gerekli olan süre

Reaksiyon tipi	Duyarlanma için gereken süre	Tekrar maruz kalımda semptomun başlama süresi
Tip I	1-2 hafta	Sıklıkla ilk 1 saat içinde
Tip II	1-2 hafta	Günler -haftalar
Tip III	10-21 gün	Günler -haftalar
Tip IV	1-2 hafta	1-3 gün (14 güne dek)
Non-immünolojik (Psödoallerjik)	Gerekmiyor	Dakikalar içinde

2.4.2. Fizik Muayene

İlaç allerjisinde çoklu organ sistemi tutulumu olabileceği için ayrıntılı fizik muayene şarttır. En sık görülen bulgu kutanöz erupsiyon olduğu için bu döküntülerin tanımlanması tanısal testlere karar vermede önemlidir.³⁹ İlaç allerjisi sonucu gelişen birçok kutanöz lezyon bulunmaktadır (Tablo 2.3). Bunlardan en sık görüleni olan makülopapüler erupsiyonlar öncelikle maküler olarak başlayan sonra papül haline gelen ve plak haline dönüşen kaşıntılı döküntülerdir. Tipik olarak gövdeden başlar, bilateral ve simetrik olarak ekstremitelere yayılır. Çoğu geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonudur ve ilacı birkaç gün aldıktan sonra ortaya çıkar. Döküntülerin solmasıyla soyulma görülür. Allopurinol, aminopenisilinler, sefalosporinler, antiepileptik ajanlar ve sulfonamidler bu tip döküntüye en sık neden olan ilaçlardır.

Fiks ilaç erupsiyonları yuvarlak ya da oval şekilli keskin hatlı kırmızı mor renkli, yüzeyden hafif kabarık, çapı birkaç milimetre ile birkaç santim arasında, daha çok dudak, el ve genital bölgede (özellikle erkeklerde) bulunan plaklardır. Vezikül halinde de olabilirler. Mukozal lezyonlar büllöz vasıftadır. Nonsteroid anti-inflamatuarlar, karbamazepin ve tetrasiklin ile olabilir. Ürtiker ve anjiyoödem tip 1 reaksiyonların en sık görülen bulgusudur. Fakat IgE aracılıklı olmayan mekanizma ile de görülebilir.¹²

Birçok kutanöz ilaç reaksiyonu püstülle ortaya çıkabilir. AGEp intertriginöz alanlar ve yüzde eritem ve ödemle başlayan daha sonra ince foliküler olmayan steril püstüllerin oluştuğu nadir görülen bir ilaç erupsiyonudur. Ateş, nötrofili, ve vakaların 1/3'ünde eozinofili mevcuttur. AGEp nötrofilik dermatitle sonuçlanan IL-8 salgılayan ilaç spesifik CXCL8 T hücre aracılıklı bir reaksiyondur.¹²

İlaç allerjisinde vezikül de görülebilir. İlaç ilişkili büllöz pemfigoidde gevşek blisterler bulunur. Bunun yanında vaskülit göstergesi olan peteşi ve purpura tipindeki döküntüler de ilaçlar tarafından indüklenebilir. NSAİİ (Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar), antibiyotik ve diüretikler lökositoklastik vaskülite neden olabilir.

Eritema multiforme santral bölgesi soluk renkli papül olan "hedef hücre"lerin vücudun periferik kısımlarında görüldüğü bir deri reaksiyonudur. Hedef hücre üç zondan oluşur. Ortada su kabarcığı haline dönüşebilen bir papül, onun dışında ödemli bir halka en dışta ise eritemli bir halka bulunmaktadır. Daha ağır durumlarda eritema multiforme döküntüleri blister haline gelir ve müköz membranlar tutulur, eritema multiforme majör adını alır. Yüz, gövde ve proksimal ekstremite bölgelerinde, müköz membranlarda purpurik maküller ve blisterler oluşursa bu duruma Stevens-Johnson sendromu (SJS) denir. Bu evrede birden fazla müköz membran tutulumu ve progressif konstitüsyonel semptomlar görülür. Bu klinik durumun ilerlemesiyle derinin büyük bir bölümünde epidermal hücre ölümü gerçekleşir ve deri ile dermoepidermal kesişme noktası birbirinden ayrılır, cilt soyulur, bu durum toksik epidermal nekrolizis (TEN) adını alır. TEN ve SJS aynı spektrumun iki ayrı parçasıdır. SJS'da epidermal ayrılma tüm derinin %10'undan az bir kısmında, TEN'de ise %30'undan fazla bir kısmında görülür. %10 ile 30 arası ayrılma ise "overlap sendromu" olarak isimlenir.¹²

Tek başına hikaye, ilaç allerjisinin kesin tanısı için yeterli değildir. Geniş bir seride yapılan bir araştırmada şüpheli ilaçla reaksiyon öyküsü verenlerin %20'sinden azında gerçekten allerji varlığı tespit edilmiştir.⁴⁰ İlaç allerjisi şüphesi olan hastaların çoğunun gerçekte o ilaca allerjisi yoktur.İlaç allerjisi şüphesi nedeniyle başvuran hastalarda emniyet çerçevesi içinde daha ileri testlerle bunu kanıtlamak ya da bu şüpheyi ortadan kaldırmak gerekir.

2.4.3. İlaç Deri Testleri

İlacın hangi immün mekanizma ile olduğunun tanımlanmasından sonraki aşama uygun yöntemle şüpheli ilaç ile ilgili testlerin yapılmasıdır. Söz konusu reaksiyon çoklu ilaç alan bir hastada olduyorsa en olası ilaçlar sırayla tanısıl testler yönünden gözden geçirilmelidir. Testler basamak basamak yapılmalıdır. Sıralamada *in vivo* testler (deri testleri) öncelik taşır. Tablo 2.8'deki reaksiyonlarda prik ve ID testler uygulanır, bir saatten sonra ortaya çıkan geç reaksiyonlarda yama testi ve koyulmuş olan ID testin geç okuması yapılır.⁴¹ Gell-Coombs sınıflamasına göre tip 2 ve tip 3 reaksiyonlar olan sitotoksik ve immün kompleks reaksiyonları deri testleri ile test edilemez.

Tablo 2.8. İlaç allerjisinde deri testinin tanıda kullanılabileceği klinik durumlar

Ani Tip Reaksiyonlar
Anafilaksi
Bronkospazm
Ürtiker
Anjiyoödem
Konjunktivit
Ani olmayan tip reaksiyonlar
Akut jeneralize ekzantamatöz püstülozis
Kontakt dermatit
Eritema multiforme
Ekzantamatöz ilaç erüpsiyonu
Fiks ilaç erüpsiyonu

Ani tip (IgE-ilişkili) (ilk bir saat içinde gelişen) reaksiyonlarda, deri testi en hassas tanısal testtir. Deri testinde prik ve ID testler kullanılır. Aspirin ve benzeri ağrı kesicilerle olan reaksiyonlar da ani gelişmesine rağmen IgE aracılıklı olmadığı için deri testi yapılmaz. Fakat ağrı kesicilerden metamizol ile olan reaksiyon IgE aracılıklı olduğu için bu şüphe ile başvuranlarda deri testlerinin yapılması uygundur. Deri testi pozitif çıkarsa hasta için o ilaçla allerjisi olduğuna dair görsel bir kanıt oluşur, fakat deri testi uygulaması eğitilmiş personel tarafından yapılmalı deneyimli allerji uzmanları tarafından değerlendirilmeli, acil şartlarda müdahale olanakları test öncesinde sağlanmalı, deri testleri yoğun bakım ünitesi olan merkezlerde yapılmalıdır.⁴⁰ Çünkü deri testiyle çok çok düşük dozda ilaç deriye uygulansa bile reaksiyon riski mevcuttur. Beta blokör kullananlarda ve gebelikte kontraendikedir (Tablo 2.9). Uygulama sırasında hem negatif kontrol (serum fizyolojik) hem de pozitif kontrol (histamin) kullanılmalıdır. Anafilaksi tarifleyen hastalarda normalde kullanılan konsantrasyon yüksek oranda (1/1000-1/1000000) dilüe edilmelidir. En yüksek dilüsyonda test negatifse bir sonraki konsantrasyona geçilir.⁴¹ Deri testi uygulanırken kullanılan en yüksek konsantrasyon maksimum iritan olmayan konsantrasyondur. Sağlıklı kişilerde yapılan testlerle sık kullanılan ilaçların maksimum iritan olmayan konsantrasyonu belirlenmiştir. Önce prik test konur sonra ID teste geçilir. Deri testlerinin en büyük horizontal ve vertikal çaplarının ortalaması negatif kontrolden en az üç mm fazla olan endurasyon pozitif sonuç olarak kabul edilmelidir. Prik testler 15 dakika sonra ID testler 20 dakika sonra değerlendirilmelidir. Deri testi öncesi hastanın en az beş gün antihistaminik içeren ilaç almadığından emin olmak gerekir. İdeal olarak deri testleri reaksiyondan 4-6 hafta sonra yapılmalıdır.⁴²

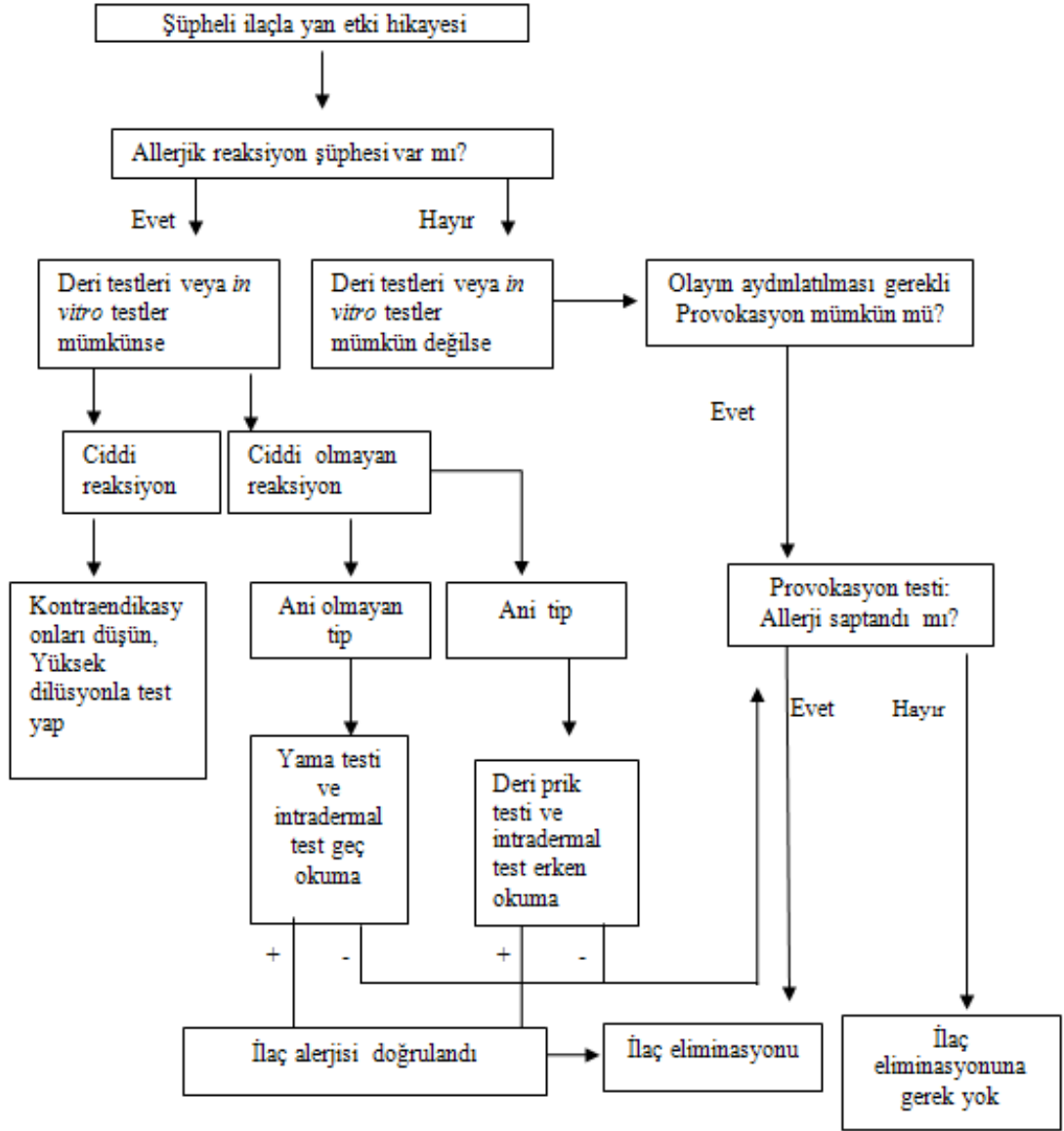
Tablo 2.9. Deri testi yapılmasının kontrendike olduğu durumlar

Eritema multiforme major
Stevens-Johnson Sendromu
Toksik Epidermal Nekrolizis
Lökositoklastik vaskülit
DRESS
Beta-blokör kullanımı
Gebelik

Düşük moleküler ağırlıklı ilaçlardan sadece penisilin için deri testi valide edilmiştir ve güvenilir reaktifler bulunmaktadır.⁴³ Bunlar majör ve minör determinantlardır. Bunun dışında kas gevşetici, heterolog serum ve enzimler ile deri testlerinin sensitivite ve pozitif prediktif değeri yüksektir. Deri testinin sensitivitesi ve pozitif prediktif değeri kabul edilebilir olan ilaçlar arasında ise aşular, hormonlar, protamin, opiat ve tiyopental vardır. Lokal anestetikler, parasetamol ve diğer NSAİİ'lar, radyokontrast maddeler, kinolonlar, sulfonamidler ile olan deri testleri için ise sensitivite ve prediktif değer daha düşüktür.

Ani olmayan tip reaksiyonlarda tanısal test olarak ID test geç (24., 48. ve 72. saatlerde) okunur.⁹ Bu tip reaksiyonlarda da deri testi sonrası sistemik reaksiyon bildirilmiştir. Ciddi ani olmayan reaksiyon tarifleyen kişilerde testler arasındaki zaman aralığını arttırmak ve ID test öncesinde normalden daha düşük konsantrasyon ile yama testi yapma önerilmektedir. Geç tip reaksiyonlarda ID testin geç okunması yama testinden daha sensitiftir ama ciddi reaksiyon tarifleyenlerde uygulanmaz. İntradermal test enjekte edilebilen ilaç formu ile veya steril saf ilaç formu ile yapılırken yama testi ilacın herhangi bir ticari formu ile yapılabilir⁹.

Yama testinde ilacın katı veya sıvı formu vazelin, su veya da alkol ile iritan olmayan ve daha önceden belirlenmiş oranlarda karıştırılarak alüminyum veya fin *chamber* içinde sırtta hipoallerjenik bant yardımıyla yapıştırılır.⁴⁴ İlk olarak 15. dakikada herhangi bir renk değişikliği olup olmadığı değerlendirilir, eğer yoksa 48 saat sonra bant çıkarılır ve hiperemi, endürasyon, papül, vezikül oluşumu yönünden değerlendirilir. Eğer negatifse, 24 saat sonra tekrar değerlendirilir. Doksanaltıncı saat ve yedinci gün okumalarını öneren yayınlar da bulunmaktadır. İlaç deri testleri ilaç allerjisi tanısında yararlıdır, pozitif reaksiyon saptanması ilaç allerjisine işaret eder ancak kanıtlamaz, negatif reaksiyon saptanması ise ilaç allerjisini ekarte ettirmez.⁴⁴ Şüpheli ilaç reaksiyonunda izlenen tanısal yol Şekil 2.4'te verilmiştir.



Şekil 2.4. Şüpheli ilaç reaksiyonuna yaklaşım

RAST, Immunocap, Immunolite yöntemleriyle bakılan ilaç spesifik IgE de ani tip reaksiyonu göstermede kullanılabilir, fakat yapılan az sayıda çalışmada bu testin sensitivitesinin düşük olduğu diğer bir deyişle negatif sonucun ilaç allerjisini ekarte edemeyeceği ortaya konmuştur. Bu yüzden daha sensitif olan deri testi tercih edilmektedir.

2.4.4. İlaç Provokasyon Testleri

İlaç provokasyon testi belli bir ilaca karşı gelişen reaksiyonu kanıtlamak ya da allerji şüphesini tamamen dışlamak üzere yapılır ve ilaç allerjisi tanısında altın standarttır.⁴⁵ İlaç kontrollü bir şekilde çok düşük miktardan başlanarak belirli zaman aralıklarıyla günlük alınması gereken doza kadar çıkılarak kişiye verilir. Dört farklı endikasyonla yapılır:

- 1- İlaç aşırı duyarlılığını telkin etmeyen şüpheli reaksiyonlarda (ör: lokal anestezi sırasında vagal senkop) ilaç allerjisini dışlamak için,
- 2- İlaç allerjisini telkin eden hikayede allerjik testler negatif olduğunda,
- 3- Allerjinin deri testleriyle gösterildiği durumlarda güvenli alternatif bulmak üzere,
- 4- Allerjinin gösterildiği durumlarda benzer grup ilaçlarda çapraz reaktiviteyi dışlamak için.

İlaç provokasyon testinin pozitif olması allerji tanısını kesinleştirir, bununla beraber negatif olması ilaç allerjisi olduğuna dair kanıyı tam olarak ortadan kaldırır.

İlaç provokasyon testi çok düşük dozdan giderek artan miktarda ilacın kişiye verildiği desensitizasyon protokollerinden ayırt edilmelidir.⁴⁶ Çünkü burada amaç alternatif ilacın olmadığı durumda allerjiye neden olan ilacı tolere edilebilir hale getirmektir. Desensitizasyon protokollerinde doz sayısı daha fazladır ve hastaya ilaç verirken orta şiddette reaksiyon olsa bile bu protokol uygulanması durdurulmazken ilaç provokasyonu durdurulur ve hastada ilaç allerjisi tanısı kesinleşir.

Yapılan bir çalışmada erişkin hastaların kendileri için bildirdiği ilaç allerjisi oranı gerçek prevelanstan daha düşük saptanmıştır (%7.8).⁴⁷ Çocuklarda yapılan başka bir çalışmada ise anne babalar tarafından bildirilen ilaç allerjisi ile ilgili olarak gerçek prevelans %2.8 olarak bildirilmiştir.⁴⁸ Bu yüzden uygun vakalarda özellikle ilk aşamada uygulanan deri testlerinin negatif olduğu durumlarda ilaç provokasyon testi yapılıp gerçek allerji varlığı değerlendirilmelidir. İlaç provokasyon testine kontrendikasyon yaratan durumlar Tablo 2.10'da verilmiştir.

Tablo 2.10. Provokasyon testine kontrendikasyon yaratan durumlar

Kontrol altında olmayan astım
Akut enfeksiyon
Kontrol altında olmayan kronik hastalık
Vaskülit sendromları
Eksfoliyatif dermatit
Sitotoksik reaksiyon
Büllöz ekzantem
DRESS, SJS, TEN hikayesi
İlacı indüklediği sistemik lupus eritematozus, pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, hepatit, nefrit, pnömoni öyküsü
Rutin beta-blokör kullanımı
Adrenalin kullanımına kontrendikasyon yaratan kalp hastalığı varlığında

Aberer ve ark. (45)'dan alınmıştır.

Deri testi uygulamasında alınacak önlemler ilaç provokasyon testi için de geçerlidir. Herbir test öncesi o bireye ait protokol hazırlanmalı, saat aralıkları ve dozlar belirtilmeli, belirli aralıklarla solunum fonksiyon testi (SFT) yapılmalıdır. Test öncesi vital bulgulara bakılmalı, test sırasında hasta erken bulgular yönünden dikkatle takip edilmeli, anafilaksi yönünden her türlü önlem alınmalıdır. İlaçlar reaksiyon hikayesindeki ile aynı yoldan hastaya verilmelidir. Fakat parenteral yoldan verilen ilaçlarda mümkünse oral yol tercih edilmelidir. Çünkü oral yolla emilim daha yavaş olur, reaksiyon varlığında olaylar ilerlemeden daha erken dönemde müdahale edilebilir. Provokasyon testi öncesinde reaksiyon üzerinden en az dört hafta geçmiş olmalıdır. Dozaj ve zamanlama ilaç çeşidi, reaksiyon şiddeti, ilacı verme yolu hastanın sağlık durumu, hikayede uygulama ve reaksiyon arasında geçen süre, aldığı ek ilaçlar gibi birçok değişkene bağlıdır.⁴⁹

Daha önce ani reaksiyon hikayesi varsa reaksiyon şiddetine göre başlangıç dozu standart dozun 1/10000'i ve 1/10'u arasında olmalı, dozlar arasında en az 30 dakika bulunmalıdır. Ani olmayan reaksiyon hikayesi olanlarda ise başlangıç dozu

standart dozun 1/100'ünden fazla olmamalı, her doz arası süre klinik hikayeye göre üç gün ile bir hafta arasında değişecek şekilde olmalıdır.⁴⁵ Hastanın asıl semptomları provokasyon sırasında da görülürse test pozitif olarak yorumlanır. İlaç provokasyonu sırasındaki veya sonrasındaki subjektif semptomların önüne geçmek için önce plasebo ile başka bir provokasyon yapılmalıdır. Testi negatif olarak yorumlamak için test sırasında ve test sonrasında hikayeye göre öngörülecek bekleme süresinde herhangi bir reaksiyon gözlenmemesi gerekir. Yanlış negatif test sonucunun nedenleri arasında testin hemen öncesinde antihistaminik, ya da kortikosteroid kullanmış olmak, olası kofaktörlerin hala devam etmeyişi (ışık, beraberinde alınan diğer ilaçlar, viral enfeksiyon, egzersiz gibi), çok kısa maruziyet ve gözlem süresi, reaksiyon hikayesi ve test arasında yetersiz süre oluşu veya tam tersi (doğal desensitizasyon), test sırasında desensitizasyon gelişmesi sayılabilir.

İlaç allerjisi saptanan hastaya o ilacın mutlak eliminasyonu önerilir. Aynı görevi yapan alternatif ilaç bulmak için farklı yapısal özellikte olan bir ilaçla provokasyon testi yapılır. Bazı özel durumlarda allerji saptanan ilaç mutlak verilmesi gerekiyorsa desensitizasyon program yolu ile hasta monitorize edilerek ve mümkünse servise yatırılarak yakın gözlem altında ilaç verilir.⁴⁹ Günümüzde ilaç allerjilerinin tedavisindeki en uç nokta olan desensitizasyon uygun endikasyon ve koşullar varlığında yapıldığında hastaların birçoğunda yaşamı tehdit edici bir reaksiyon oluşturmaksızın başarılı sonuç verir.

2.5. Çocukluk Çağında Sık görülen Allerjik İlaç Reaksiyonları

2.5.1. Beta-laktam Grubu İlaç Allerjisi

2.5.1.1. Penisilin ve Diğer Beta-Laktam Grubu İlaçlarda Moleküler Yapı ve Allerji ile ilgili Klinik Bilgiler

Beta-laktam grubu ilaçlara (Tablo 2.11) karşı meydana gelen allerjik reaksiyonlar spesifik immün mekanizmalarla en sık meydana gelen ilaç reaksiyonlarıdır. Beta-laktam allerjisi erken (ilk bir saat içinde gelişen) veya geç (ilk bir saatten sonra gelişen) olmak üzere ikiye ayrılır.^{50,51} Erken tipte olan reaksiyonlar ürtiker, anjiyoödem, rinit, bronkospazm ve anafilaktik şok gibi IgE ilişkili durumları

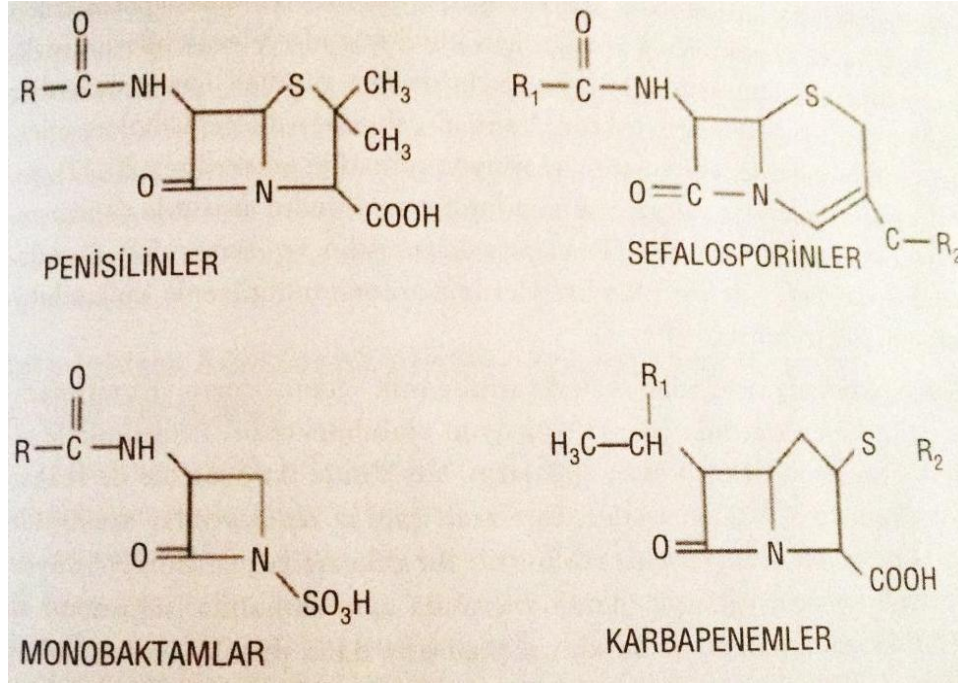
içerirken en sık geç reaksiyon bulgusu MPE'dir. Ayrıca beta-laktamlar geç başlangıçlı ürtiker, anjiyoödem, AGEP, fiks ilaç erupsiyonu, SJS ve TEN gibi durumlara da neden olur. Ayrıca bazı beta-laktam antibiyotikler interstisyel nefrit, pnömoni, hepatit ve/veya vaskülit gibi durumlara da yol açabilir.

Tablo 2.11. Beta-laktam antibiyotikler

Diğer Beta-laktam Antibiyotikler	Sefalosporinler
Penisilinler	1. Kuşak
Penisilin G	Sefadroksil
Penisilin V	Sefazolin
Geniş Spektrumlu Penisilinler	Sefaleksim
Ampisilin	Sefalotin
Bakampisilin	2. Kuşak
Sulbaktam-ampisilin	Sefuroksim
Amoksisilin	Sefaklor
Amoksisilin-klavulanik asit	Sefoksitin
Piperasilin	Sefamandol
Azidosilin	3. Kuşak
Tikarsilin	Sefiksim
	Sefotaksim
Karbapenem	Sefaperazon
İmipenem	Sefaperazon-sulbaktam
Meropenem	Seftazidim
	Seftriakson
Monobaktam	Sefpodoksim
Aztreonam	4. Kuşak
	Sefepim

Sık reçete edilen beta-laktamlardan penisiline karşı allerji en sık rapor edilen ilaç allerjisidir. Penisilin molekülünün ortasında beta laktam ve thiazolidin halkaları bulunur (Şekil 2.5). Normal fizyolojik şartlarda penisilin beta-laktam halkasındaki karbonil grubu, proteinlerin lizin parçasındaki amino grubuna bağlanır. Bu bağlantı sonucunda meydana gelen penisiloil parçası majör antijenik determinantı oluşturur. Dokuya bağlanan penisilin %95'i vücutta bu şekilde bulunur. Geriye kalan

penisilin molekülü parçalanır ve bazı ara ürünler oluşur. Bunlardan anafilaksi gibi ciddi allerjik reaksiyona neden olan en önemli iki ara ürün penisiloat ve penilloattır⁵². Bu ara ürünler minör allerjenik determinantı oluşturur.



Şekil 2.5. Beta-laktam grubu antibiyotiklerin moleküler yapısı

Penisilin allerjisi prevalansı %5-10 arasındadır. Fakat penisilin allerjisi hikayesi olanların neredeyse %95'inin gerçek penisilin allerjisi bulunmamaktadır.⁵³ Bunun nedenleri arasında reaksiyonun gerçekte allerjik reaksiyon olmamasına rağmen allerjik reaksiyon olarak nitelendirilmesi, semptomların altta yatan enfeksiyondan dolayı ortaya çıkışı, penisilin allerjisinin zamanla geçmiş olması sayılabilir. Penisilin allerjisi hikayesi olan hastaların tıbbi harcamaları olmayanlara göre daha yüksektir.²⁸ Penisilin allerjisi hikayesi olanlar genellikle vankomisin ya da kinolonlar gibi daha pahalı ve daha geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilirler. Bu antibiyotiklerin kullanımı çoklu antibiyotiğe dirençli bakteri gelişimi için risk faktörüdür.⁴

2.5.1.2. Penisilin ve Beta-laktam Grubu İlaç Allerjisi Hikayesi Olan Hastaların Değerlendirilmesi

Stevens-Johnson sendromu, TEN, interstisiyel nefrit, hemolitik anemi gibi ciddi IgE aracılı olmayan reaksiyon hikayesi olan hastalara penisilin deri testi ya da provokasyon testi uygulanmaz. IgE aracılı reaksiyon hikayesi olan hastalara (ürtiker, kaşıntılı döküntü, anjiyoödem, anafilaksi gibi) majör determinant (PPL: penisilloil polilizin), minör determinant (penisilloat ve penilloat), penisilin G, amoksisilin ve ampisilin ile prik ve negatif sonuçlanması durumunda ID deri testi yapılması gerekir. Sadece allerjihikayesi olması kesin tanı koydurmaz.⁴ Test için kullanılacak ilaçlar taze olarak hazırlanmalıdır. Bölümümüzde uygulanan beta-laktam grubu antibiyotikler için uygulanan deri testi konsantrasyonları ENDA⁵⁰ (European Network for Drug Allergy) rehberine uygun olarak belirlenmektedir (Tablo2.12). Daha yüksek konsantrasyonlar yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Önce deri prik testleri sonra ID testler uygulanır. Prik testler 15. dakikada ID testler de 20. dakikanın sonunda değerlendirilir. Çok şiddetli reaksiyon tarif eden hastalarda teste standart verilen konsantrasyonların 1/1000'i kadar konsantrasyonda başlanır ve konsantrasyon kontrollü bir şekilde artırılarak deri testine devam edilir. Ayrıca hastalara pozitif kontrol için histamin, negatif kontrol için serum fizyolojik deri testi sırasında uygulanır. Deri testinin negatif olarak sonuçlanması durumunda önce fenoksimetilpenisilin içeren süspansiyon oral olarak standart protokole uygun bölünmüş dozlarda hastanın tek dozda alması gereken dozu aşmayacak şekilde verilerek provokasyon testi uygulanır. Bu testin negatif olması durumunda şüpheli ilaçla oral provokasyon testi uygulanır. Eğer negatif olarak sonuçlanırsa ve şüpheli ilaç hikayesinde ilaç parenteral olarak uygulanmışsa parenteral provokasyon testi de yapılarak ilaç allerjisi kesin olarak ekarte edilir.

Tablo 2.12. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bölümü'nde penisilin içeren antibiyotiklerle reaksiyon hikayesi olan hastalara uygulanan prik ve intradermal testler

Antibiyotik	Ajan	Prik konsantrasyonu	İntradermal test konsantrasyonu*
Majör determinant	DIATER (DAB KİT)®	1/1	1/10
			1/1
Minör determinant	DIATER (DAB KİT)®	1/1	1/100
			1/10
			1/1
Penisilin	Penisilin G Kristalize 500 bin IU	10000 ünite/ml	10000 ünite/ml
Ampisilin	Ampisilin IV flakon 250 mg/	20 mg/ml	20 mg/ml
Amoksisilin	Amoksisilin-klavulanik asit IV flakon 1.2 gr	20 mg/ ml	20 mg/ml
Sefalosporinler	Reaksiyon hikayesinden sorumlu	2 mg/ml	2 mg/ml
	sefalosporin	20 mg/ml	20 mg/ml

* Anafilaksi benzeri reaksiyon hikayesi varsa ID başlangıç test konsantrasyonları 1/100 oranında dilüe edilerek teste başlanır. Başlangıçta negatif sonuç alınırsa bir üst konsantrasyona geçilir. (Torres ve ark. (50)'dan alınmıştır.)

Penisilin deri testinin negatif prediktif değeri %95'ten yüksektir. Testin negatif sonuçlanması sonrasında uygulanan provokasyon sırasında reaksiyon görülse bile bu reaksiyonlar hafif derecededir.⁵⁴ Minör determinant kullanılmadan yapılan penisilin deri testlerinin de negatif prediktif değeri %95 olarak saptanmıştır. Fakat toplumlar arasında farklılıklar olabilir. Beta-laktam ilaç allerjisi olan kişiler arasında penisilin G, minör ve majör determinantla yapılan deri testleri negatif fakat sadece amoksisilin deri testi pozitif olan hastalar da bulunmaktadır. Bu hastalar penisilin V'yi tolere edebilirken amoksisiline allerjik reaksiyon geliştirirler. Bu durumda allerjik duyarlanmanın molekülün beta-laktam kısmından çok, R grubu yan zincirden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tüm penisilin deri testi pozitif hastalar içinde

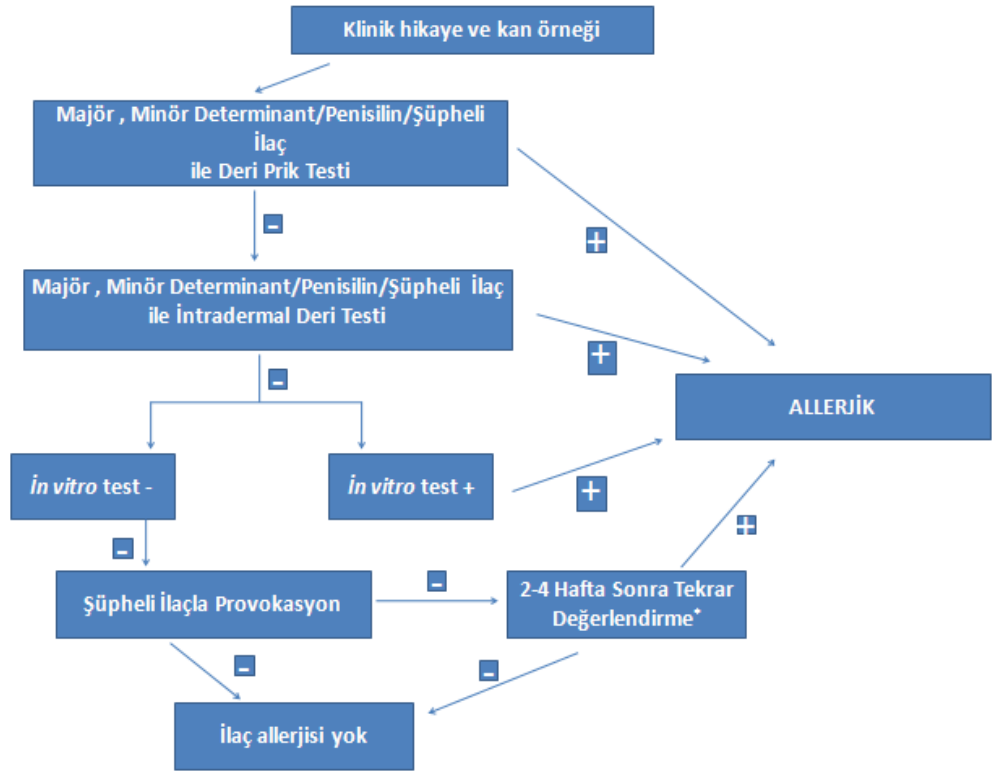
Amerika’da sadece amoksisiline duyarlı olanların oranı %4 iken⁵⁵ Avrupa’da bu oran daha yüksektir.⁵⁶

Penisilin deri testinin duyarlılığının incelendiği, ilaç alımından sonra ürtiker ve anafilaksinin tarif edildiği 290 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada majör determinant için duyarlılık %22, minör determinant karışımı için %21, amoksisilin için %43, ampisilin için %33, 4 allerjen karışımı için %70, özgüllük ise %97 olarak bulunmuştur.⁵⁷

Penisilin allerjisi olan kişilerde zamanla deri testi negatifleşmesi de görülmektedir. Bu hastalar zamanla penisilini tolere edebilmektedir.⁵⁸ Erken tip aşırı duyarlılığın aksine geç başlangıçlı aşırı duyarlılık daha uzun sürede geçen bir durumdur.⁵⁹

Geç reaksiyon hikayesi olan hastalarda ID testin geç okunması ve yama testi değerlendirilmesi yapılır. Bu testlerin değerlendirilmesi 15. dakikada, 24.(mümkünse), 48. ve 72. saatlerde yapılır.^{41,51} Bu testlerin özgüllüğü sırasıyla %100 ve %98 olarak saptanmıştır.⁶⁰

ENDA kılavuzuna göre beta-laktam grubu antibiyotiklerle geç reaksiyon hikayesi durumunda da 1. gün majör determinant, minör determinant, penisilin G, amoksisilin, ampisilin ve sorumlu ilaç ile ID test konur ve erken hipersensitivite ekarte edilir (Şekil 2.6.). Test sonucunun negatif olarak değerlendirilmesi durumunda Hacettepe Üniversitesi Çocuk Allerji Bölümü’nde aynı gün önce oral penisilin V veya fenoksimetil penisilin ile provokasyon testi yapılmakta, negatif sonuçlanması durumunda eğer geç reaksiyon tarif ediliyorsa şüpheli ilaçla yama testi ve geç intradermal okuma uygulanmaktadır. Bu test de negatif sonuçlanırsa ilaç provokasyon testi yapılır ve bu testte standart doz protokolleri uygulanmaktadır. Hastanın gün içinde alması gereken tek dozluk miktar bu doz protokolüne göre bölünür, yarım saat aralıklarla hastaya verilir. Herhangi bir basamakta pozitif reaksiyon olduğunu düşündürecek bir bulgu ortaya çıkarsa test sonlandırılır ve böylece ilaç allerjisi tanısı kesinleşmiş olur. İlk gün yapılan provokasyon testinde negatif sonuçlanma durumunda geç reaksiyonu ekarte etmek için 5 gün daha oral ilaç kullanımına devam edilir



*Eğer ilaç alımından bir süre sonra reaksiyon gerçekleşmişse.(Torres ve ark. (50)'dan alınmıştır.)

Şekil 2.6. Şüpheli erken beta-laktam allerjilerinde ENDA tarafından önerilen algoritma

Sefalosporin grubu antibiyotiklerle allerjik reaksiyon hikayesi varlığında bu antibiyotiklerin intravenöz preparatı ile prik ve IDderi testi uygulanır ve negatif sonuçlanması durumunda varsa ilk önce oral formu ile provokasyon yapılır, parenteral uygulanma hikayesi varsa intravenöz formu ile de provokasyon yapılır.

2.5.1.3. Beta-Laktam Grubu İlaç Allerjisi Tanısında Kullanılan *In-vitro* Testler

Radioallergosorbent (RAST) veya immunoenzimatik değerlendirme (ELISA) yöntemleri kullanılarak ölçülen allerjen spesifik IgE ani tip reaksiyonları tanımlamak için en sık kullanılan *in vitro* metottür.⁶⁰Bu testler ticari olarak ImmunoCAP[®] fluorescent enzim immünoassay (FEIA) yöntemi olarak bulunmaktadır. Penisilin deri testi ile karşılaştırılarak yapılan bir çalışmaya göre bu testin duyarlılığı %37.9 özgüllüğü ise %86.7 olarak bulunmuştur⁶¹. Deri testinden daha az duyarlı olsa da

kullanılması önerilir çünkü bu yolla deri testi negatif olup spesifik IgE'si pozitif olan hastalar yakalanabilir.⁶¹ Fakat geç tip reaksiyonları değerlendirmede kullanılmaz.

Erken reaksiyon tarif eden hastalarda histamin ve lökotrien salınımını değerlendiren testler beta-laktam allerjisini öngörmeye çok başarılı değildir.⁶² Akım sitometri yöntemi kullanılarak CD63 ekspresyon ölçümü yapılan bazofil aktivasyon testi de uygulanan *in vitro* testler arasındadır.⁶¹ Duyarlılığı %50, özgüllüğü ise %93.3 olarak bulunmuştur. Tanısal test için kullanılabilirliği ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lenfosit transformasyon testi ilaç ilişkili T hücre aktivitesini ölçebilen hem duyarlı hem de özgül olan hikayede hem geç (ilaç ilişkili MPE, büllöz döküntü, akut jeneralize ekzantamatöz püstülozis, DRESS varlığında) hem de erken reaksiyona ait (anafilaksi) klinik bulgular bulunan hastalarda kullanılabilen bir diğer testtir.⁶³ Fakat uygulaması zor ve pahalı olduğu için nadiren kullanılır. Ayrıca toksik epidermal nekrolizis, fiks ilaç erupsiyonu ve vaskülitte genelde negatif sonuç verir.

2.5.2. Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç Allerjisi

NSAİİ'a karşı aşırıduyarlılık reaksiyonları farklı mekanizmalarla ortaya çıkan, klinikte erken ve geç ilaç reaksiyonları olarak görülür⁶⁴ (Tablo 2.13). Bazı hastalarda ise birden fazla mekanizma yoluyla ilaç reaksiyonu ortaya çıkabilir (mikst tip).

Tablo 2.13. Asetil salisilik asit ve diğer NSAİİ aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sınıflandırılması

Reaksiyon zamanlaması	Klinik bulgu	Reaksiyon tipi	Altta yatan hastalık	Varsayılan mekanizma
	Rinit/Astım	Çapraz-reaktif	Astım/Rinosinüzit/nazal polip	COX-1 inhibisyonu
	Ürtiker/Anjiyoödem	Çapraz-reaktif	Kronik Ürtiker	COX-1 inhibisyonu
Akut (aniden başlayan ya da alımdan sonra birkaç saat içinde gelişen)	Ürtiker/Anjiyoödem	Birden fazla NSAİİ'nin indüklediği	(Bazı hastalarda NSAİİ reaksiyonu sonrası kronik ürtiker gelişir)	Tam Bilinmiyor COX-1 inhibisyonu olduğu düşünülüyor
	Ürtiker/Anjiyoödem/ Anafilaksi	Tek çeşit NSAİİ'nin indüklediği	Atopi Besin Allerjisi İlaç Allerjisi	IgE ilişkili
Geç tip (alımdan en az 24 saat sonra gelişen)	Fiks ilaç erupsiyonu, makülopapüler ilaç erupsiyonu, pnömoni aseptik menenjit, nefrit	Tek ilaç veya çoklu ilaçla indüklenen	-	T-Hücre ilişkili (Tip 4)

COX-1: Siklooksijenaz-1 Kowalski ve ark. (64)'dan alınmıştır.

Anket çalışmaları ya da tıbbi kayıtlar ile değerlendirildiğinde erişkin astımlılarda NSAİİ allerjisi prevalansı %4.3-11'dir. Bu hastalar provokasyon testi ile değerlendirildiğinde NSAİİ allerjisi prevalansı %21 bulunmuştur.⁶⁵ Kronik ürtikerli hastalarda aspirin aşırı duyarlılığı prevalansı %27-35 arasındadır.⁶⁶ Tüm NSAİİ'lara karşı (Tablo 2.14) aşırı duyarlılık reaksiyonu görülebilmektedir. NSAİİ'nin heteroarik asetik asit gruplarını içeren çeşitleri (naproksen, diklofenak, ibuprofen gibi) diğerlerine göre daha yüksek oranda anafilaktik reaksiyon riski taşır.⁶⁷ Pirazololler ise en yüksek oranda ani tip aşırı duyarlılığın neden olan gruptur.⁶⁸ Yeni geliştirilen siklooksijenaz-2 (COX-2) selektif inhibitörleri nadiren aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olmaktadır.⁶⁹ Sanchez-Borges ve ark. tarafından yapılan çalışmada selektif olmayan NSAİİ'a karşı allerjisi olan 46 çocuk hastaya COX-2 inhibitörleriyle oral

provokasyon yapılmış en düşük ilaç duyarlılığının selekoksib (%11.1) ve valdekoksibe (%7.6) karşı olduğu bulunmuştur.^{70, 71, 72}

Tablo 2.14. NSAİİ grupları, çeşitleri ve ticari isimleri

1. Salisilik asitler	5. Fenamatlar	8. Narkotik olmayan analjezikler
Asetilsalisilik asit (Aspirin)	Etofenamat	Benzidamin (Tantum)
Diflunisal (Dolphin)	Mefenamik asit	Parasetamol
Metilsalisilat (Ben-Gay)	Meklofenamat	Prokuazon
Sodyum salisilat (Enter-Sal)		
2. Propionik asitler	6. Oksikamlar	3. Arilalkanoik asitler
Fenbufen (Cinopal)	Lomoksikam (Xefol)	Asetaminofen (Rantudil)
Fenoprofen (Nalfon)	Piroksikam (Felden)	Diklofenak (Voltaren)
Flurbiprofen (Mejezik)	Tenoksikam (Tilcotil)	İndometazin (Endol)
İbuprofen (İbufen, Dolven)	Meloksikam	Ketorolak (Acular)
Ketoprofen (Profenid)		Nabumeton (Reliflex)
Naproksen (Apranax)		Sulindak (Clinoril)
Pranoprofen		Tolmetin (Tolectin)
		Etodolak
9. Selektif Cox2 inhibitörleri	7. Pirazololler	4. Sulfonamidler
Parekoksib	Fenilbutazon (Butarolidin)	Nimesulid (Mesulid)
Selekoksib (Celebrex)	Metamizol (Novalgin)	
Etorikoksib	Oksifenbutazon	
Valdekoksib	Propifenazon (Optalidon)	

Aspirin allerjisi genel popülasyonun %0.5-1.9'unu etkilemektedir.^{67,73} Çocuklarda NSAİİ'a karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları erişkinlerden daha az oranda bildirilmesine rağmen, NSAİİ allerjisi pediatrik hasta popülasyonu içindeki allerjik ilaç reaksiyonları arasında antibiyotiklerden sonra ikinci sırada yer almaktadır.⁷⁴ Normal çocuklar içinde NSAİİ duyarlılığı %0.3 iken, astımlı çocuk hastalar arasında provokasyon testi ile kanıtlanmış aspirin duyarlılığı %5'tir.⁶⁵

Erişkinlerde NSAİİ allerjisi olanlar tek çeşit ilaca ya da farklı sınıftan olan birden fazla ilaca karşı allerjik reaksiyon göstermesi nedeniyle tek reaktif ve çapraz

reaktif olmak üzere iki farklı gruba sınıflandırılır ve bu gruplar da reaksiyonun klinik özelliklerine göre farklı alt gruplara sınıflandırılır.⁶⁴

Sanchez-Borgez ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada NSAİİ allerjisi saptanan çocuk hastaların %86'sının çapraz reaksiyonu olduğu, %13.9'unun tek çeşit NSAİİ'ye karşı allerjik reaksiyonu olduğu saptanmıştır.⁷⁵

NSAİİallerjilerinde klinikte erişkinlerde görülen tüm belirti ve bulgular çocuklarda da görülebilir. Allerjisi olan okul çağı çocuklarında NSAİİ'ye bağlıperiorbital anjiyoödem, adolesanlarda ve genç erişkinlerde daha sıktır ve atopi ile ilişkilidir.¹³ Yaş arttıkça görülme sıklığı artar. Atopik hastalık gelişimi ile özellikle de allerjik rinit gelişimi ile ilişkilidir.⁷⁶ Astımlı çocuk hastaların bir kısmında NSAİİ aşırı duyarlılığı görülür fakat günlük pratikte genel olarak çocuklarda aspirinin neden olduğu astım pek görülmez.⁷⁶

Çocuklarda NSAİİ allerjisi şüphesinde kesin tanı koymak çok önemlidir, çünkü erişkinlerde çapraz-reaktif tip NSAİİ allerjisi tanısında alternatif olarak sık kullanılan yeni COX-2 inhibitörlerinin çocuklarda kullanımı onaylanmamıştır ve bu ilaçların şurup formu mevcut değildir. Şüpheli NSAİİ reaksiyonu olan hastalarda belirtilerin klinik özellikleri ve zamanlaması ile ilgili ayrıntılı hikaye alınmalı, çapraz reaktivite ile ilgili ilaç hikayesi doğru ve tam bir şekilde sorgulanmalıdır. Deri testi ve ID erken okuma IgE ilişkili olduğu düşünülen reaksiyonlarda (24 saatten daha kısa sürede görülen anafilaktik veya kutanöz belirti ve bulgularla ortaya çıkan reaksiyon hikayesi varsa) yapılmalıdır. Bunun dışında NSAİİ reaksiyonunun kesin tanısı için EAACI/GA²LEN tarafından uygun durumda ve koşullarda oral ilaç provokasyon testi önerilmektedir.⁶⁴ Pozitif provokasyon testinden sonra alternatif ilacın saptanması için diğer provokasyon testleri önerilmektedir. NSAİİ saptanan hastaya allerji saptanan ve kullanımı yasak olan ve kullanabilecekleri NSAİİ'leri içeren yazılı bir belge verilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na Çocuk Allerji Bilim Dalı'nda Aralık 2011 ile Nisan 2013 tarihleri arasında yapıldı.

3.2.Hastalar

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Allerji Bilim Dalı'na beta-laktam grubu antibiyotik ve/veya NSAİİ alımı sonrasında döküntü, kızarıklık, kabarıklık, ses kısıklığı, burun akıntısı, tıkanıklığı, hapşırık, öksürük, nefes darlığı, hırıltı, bulantı, kusma, ishal, baygınlık gibi belirtilerden herhangi biri nedeniyle başvuran 215 hasta alındı.

3.3.Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

Aşağıdaki kriterlerin tümünü sağlayan hastalar ilaç allerjilerinin değerlendirilmesi amacıyla çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

- 1- Beta-laktam grubu ya da NSAİİ grubuna ait herhangi bir ilacın alınmasından sonra dakikalar ya da saatler içinde yeni ortaya çıkan döküntü, kızarıklık, kabarıklık ile karakterize deri tutulumu
- 2- Ses kısıklığı, burun akıntısı, tıkanıklığı, hapşırık, öksürük, nefes darlığı, hırıltı gibi belirtilerden herhangi biri ile karakterize solunum sistemi tutulumu
- 3- Bulantı, kusma, ishal gibi belirtilerden herhangi biri ile karakterize GIS tutulumu
- 4-Hipotansiyon, baygınlık, çarpıntı gibi şikayetlerden herhangi biri ile karakterize kardiyovasküler sistem (KVS) tutulumu

- 5- Baş dönmesi, terleme, korku, panik gibi belirtilerle kendini belli eden nöropsikiyatrik sistem tutulumu tarif edilmesi.
- 6- 0-18 yaş arasında olunması
- 7- Onam formunun ebeveynler ve hasta tarafından imzalanmış olması

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 1-Reaksiyondan sonra aynı ilacın tekrar alınmasından sonra hiç reaksiyon görülmemesi
- 2- Reaksiyon sırasında eritema multiforme major, SJS, TEN, lökositoklastik vaskülit, DRESS sendromunu düşündürecek belirti ve bulguları içeren ilaç reaksiyonlarının tarif edilmesi.

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birini taşıyan hastalara ilaç provokasyon testi uygulanmadı:

- 1- Prik veya IDderi testinde pozitiflik saptanması
- 2- Kontrol altında olmayan astım hastası olması
- 3- Başka bir nedenle beta blokör kullanması
- 4- Adrenalin yapılmasına kontrendikasyon oluşturacak kalp hastası olması
- 5- Eşlik eden renal veya hepatik hastalığı bulunması
- 6- Şüpheli ilaçla immünositotoksik reaksiyon, vaskülitik sendrom, sitopeni, hepatit, nefrit, pnömoni, ekzfoliyatif dermatit, eritema multiforme, DRESS sendromu, akut jeneralize egzantamatöz püstülozis, SJS ve TEN öyküsü tariflenmesi.

3.4. Çalışma İşlemleri

Beta-laktam antibiyotikler ya da NSAİİ'dan herhangi birinin alımından hemen sonra ya da saatler içinde herhangi bir reaksiyon hikayesi olan ve bu nedenle Hacettepe Üniversitesi Çocuk Allerji Bilim Dalı'na başvuran hastaların şüpheli allerjik ilaç reaksiyonu ile ilgili öyküleri, reaksiyon sırasında ortaya çıkan deri lezyonlarının dağılımı, diğer sistemler ile ilgili şikayetleri ENDA anketi⁷⁷ ile sorgulandı. Hastaların demografik özellikleri (atopi, allerjik hastalık, diğer kronik

hastalık durumları, kronik ilaç kullanımı), ailede hikayeleri (ailede allerjik hastalık ve ilaç allerjisi hikayeleri, şüpheli ilaç reaksiyonu ile ilgili ayrıntılar (reaksiyon sırasındakienfeksiyon hikayesi, reaksiyon öncesinde kullanılan tüm ilaçlar, ilaç alımı ve reaksiyon arasındaki süre, tedavide kullanılan ilaçlar, hastaneye yatma hikayesi, acil servise başvuru hikayesi) anne ve baba eğitim düzeyi, ilaç reaksiyonundan sonra yapılmış olan tam kan sayımı, IgE, SFT sonuçları ve reverzibilite değerleri ile ilgili sorularENDA anketine eklenerek *İlaç Allerjileri Anket Formu* oluşturuldu (*Ek-1*). Hasta ailelerinden alınan bilgiler doğrultusunda şüpheli ilaç reaksiyonunda ilacın kullanılmasından sonra ilk bir saat içinde semptom görüldü ise ilaç reaksiyonu “erken reaksiyon”, ilk bir saatten sonra semptom görüldü ise “geç reaksiyon” şeklinde sınıflandırıldı. Şüpheli ilaç reaksiyonu eğer hastanemizde doktor gözetimi altında meydana gelmiş ve anafilaksi gelişmişse bu reaksiyon “doktor tanıli anafilaksi” (Şekil3.1) olarak tanımlandı.



Şekil3.1. Hastanemizde meydana gelen ve adrenalin uygulanan “doktor tanıli anafilaksi” vakasına bir örnek

3.5. Tanısal işlemler

3.5.1. Deri Testleri

NSAİİ ya da beta-laktam grubu ilaç allerjisi ön tanısıyla bölümümüze başvuran hastalara ENDA tarafından önerilen şekilde şüpheli ilaç reaksiyonundan en az dört hafta sonra muhtemel etiyolojik ilaç ile deri testi yapıldı. Deri prik testleri ön

kol volar yüze uygulandı. Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Şüpheli ilaç ile prik testinin negatif olması durumunda, ilacın daha önce belirlenmiş test protokolüne göre, minimum irritan konsantrasyonuna dikkat edilerek belli oranda dilue formları ile ID testler uygulandı.

İntradermal test dozunun yapılmasından 15-20 dakika sonra pozitif yanıt alınamaması halinde bir üst konsantrasyona geçilerek önceden belirlenen irritan olmayan deri testi konsantrasyonuna ulaşana dek teste devam edildi. Herhangi bir basamakta pozitif yanıt alındıysa test sonlandırıldı. Negatif kontrol ile deri testinden 3 mm üzeri ödem plağı olması pozitif test kabul edildi. Ağır reaksiyon öyküsü olan hastalarda, anafilaksi riski nedeniyle deri testi için başlangıç dozları daha da seyreltildi. Deri testi negatif olan hastalara eğer geç reaksiyon tarif ediyorsa yama testi; bu testin sonucu negatif ise ilaçprovokasyon testi uygulandı.

3.5.2. Provokasyon Testleri

İlaç provokasyon testleri, ilaç allerjisi ön tanısı ile yapılan prik ve ID testleri negatif olan ve/veya deri testi için uygun intravenöz formu bulunmayan ilaç ile reaksiyon geçirmiş hastalara (örn: ibuprofen) bölümümüzde uygun ekipman ve eğitimli personel eşliğinde yakın gözlem altında uygulandı. Provokasyon testinde başlangıç dozu olarak şüpheli ilacın tedavi dozunun 1/10-1/100'u hastaya verildi. Beta-laktam grubu antibiyotiklerle yarım saat ara ile artan dozlarda, NSAİİ ile ise birbuçuk saatte bir pozitif reaksiyon gözlenene ya da terapötik doza ulaşana dek teste devam edildi. Terapötik doza erişilince veya pozitif reaksiyon gözlendiğinde test sonlandırıldı. Provokasyon testi sırasında beta-laktam antibiyotikler için başlangıçta ve son dozdan bir saat sonra ya da pozitif reaksiyon gelişmişse o anda, NSAİİ için ise her dozdan hemen önce ve yarım saat sonra koopere olabilen 6 yaşından büyük hastalara SFT yapılarak FEV₁ değerleri takip edildi. Provokasyon testi sırasında veya son dozdan sonra hastada deri (ürtiker, anjiyoödem), solunum (vizing, öksürük, dispne, ses kısıklığı), kardiyovasküler (hipotansiyon, konfüzyon, taşikardi), gastrointestinal (bulantı, kusma, diare, karın ağrısı), nörolojik (parestezi, bayılma, vertigo) sistemlere ait herhangi bir bulgu gözlenirse ya da SFT'de herhangi bir basamakta FEV₁ değerinde %15'lik düşme gözlenirse test pozitif olarak kabul edildi.

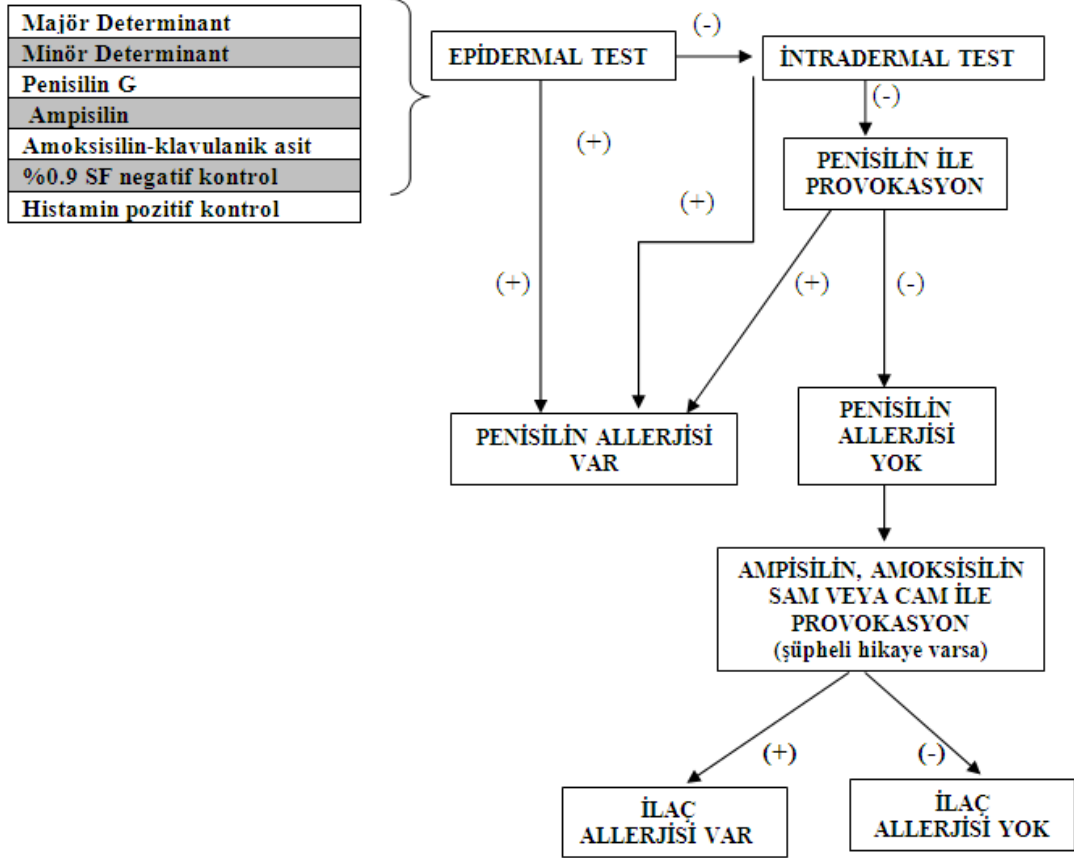
Hafif reaksiyon tarif eden hastalar en az iki saat boyunca gözlemlendi.⁷⁸ Ani gelişen şiddetli reaksiyonu olan hastalar reaksiyon sonrası en az 4-6 saat takip edildi.

İlaçprovokasyon testi negatif olan hastaların ilaç allerjisi dışlandı ve aileye şüpheli ilacı kullanabileceği bilgisi verildi. Pozitif sonuç alındığında ise uygun tedavi (antihistaminik ilaçlar ve/veya kortikosteroid ve/veya kısa etkili beta-agonist ve/veya adrenalin) verilerek test sonlandırıldı. Aileye allerjik olduğu tespit edilen reaksiyon tipine göre ilacın çapraz reaksiyon verebileceği diğer ilaçları da almaması gerektiğini belirten bölümümüzün doktorları tarafından imzalanmış yazılı bilgilendirme formu verildi.

Beta-laktam antibiyotiklerle geç tip şüpheli reaksiyon hikayesi olan hastalar beş gün daha tedavi dozunda ilacı kullandı. Hastalara her an ulaşabilecekleri telefon numarası ve şüphelenilen bir durum varlığında fotoğraf gönderebilecekleri e-posta adresi verildi. Gerekirse evde kullanabilecekleri oral antihistaminik ve kortikosteroid reçete edildi. ilaçprovokasyonu reaksiyon tarifleyen hastalar ve aileleri Dr. Özlem Cavkaytar' a ulaştı ve deri bulguları Dr. Özlem Cavkaytar ve Dr. Özge Uysal Soyer tarafından değerlendirildi. Pozitif reaksiyon varlığında ilaç allerjisi tanısı konuldu. Oral antihistaminik ve/veya kortikosteroid ile bu hastalar tedavi edildi. İlaç allerjisi tanısı kesinleşen hastalara gerekliyse alternatif olarak başka gruptan ilaçla provokasyon testi yapıldı

3.5.3. Beta-laktam Grubu İlaç Reaksiyonu Hikayesinde Uygulanan Deri, Yama ve Provokasyon Testi Protokolleri

Beta-laktam grubu antibiyotikler ile (penisilin V, penisilin G, ampisilin, amoksisilin, sulbaktam-ampisilin ya da amoksisilin-klavulanik asit) allerjik reaksiyon tarifleyen hastalara önce prik sonra ID testler olmak üzere Tablo 2.12'deki penisilin deri testi protokolü uygulandı. Deri testinin negatif olması durumunda her hastaya önce penisilin ile oral provokasyon (Tablo 3.1) yapıldı, negatif sonuçlanması durumunda ise şüpheli ilaçla oral provokasyon testi uygulandı. (Şekil 3.2, Tablo 3.2). Eğer şüpheli ilacın parenteral formu ile reaksiyon hikayesi varsa oral provokasyon testinden sonra ilacın parenteral formu ile provokasyon testi yapıldı.



Şekil 3.2. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bölümü'nde uygulanan penisilin grubu ilaçlarla şüpheli reaksiyonlarına yaklaşım

(Not: Penisilin ile önce oral provokasyon yapılır, sonraki basamakta ise önce şüpheli ilaçla oral provokasyon, negatif olması durumunda ise, hikayede parenteral kullanım öyküsü varsa parenteral form ile provokasyon yapılır).

Sefalosporinler ile şüpheli ilaç reaksiyonu tarifleyen hastalar bu olaydan sonra penisilin içeren antibiyotikleri güvenli kullanım öyküsü yoksa önce penisilin deri testi paneli uygulandı. Test negatif ise şüpheli sefalosporinin intravenöz formu ile prik (2 mg/ml, 20 mg/ml) ve ID (2 mg/ml, 20 mg/ml) deri testi yapıldı. Anafilaksi benzeri reaksiyon hikayesi varsa ID başlangıç test konsantrasyonları 1/100 oranında dilüe edilerek teste başlandı. Sefalosporinin intravenöz formu yoksa oral provokasyon yapıldı.

Geç reaksiyon tarif eden ve prik ve IDderi testi negatif olan ve hastalara şüpheli antibiyotikle %10 aktif ilaç içerecek şekilde petrolatum (katı vazelin) ile homojen bir şekilde hazırlanmış yama testi alüminyum chamber'a konarak hastanın sırtına yapıştırıldı. Negatif kontrol olarak petrolatum kullanıldı (Şekil3.3). 15.

dakikada erken okuma yapılarak akut gelişen reaksiyon dışlandı. 48. saatte yama testi negatif ise 72. saatte tekrar değerlendirildi.⁴⁴



Şekil 3.3. Beta-laktam grubu antibiyotiklerle yapılan yama testi

Beta-laktam grubu antibiyotiklerle yama testi negatif olan hastalara önce penisilinle (Tablo 3.1), negatif sonuçlanması durumunda da şüpheli beta-laktam ile provokasyon testi yapıldı.⁷⁹ (Tablo 3.2) Erken dönem reaksiyon negatif ise beş gün daha tedavi dozunda antibiyotik kullanıldı.

Tablo 3.1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bölümü'nde uygulanan fenoksimetil penisilin ile oral provokasyon protokolü

Yaş	Toplam Doz	Verilme Şekli (Oral) (30dakikada Bir)
<2 yaş	200000 Ünite	25000 Ünite
		50000Ünite
		125000Ünite
2-6 yaş	400000 Ünite	50000 Ünite
		100000Ünite
		250000Ünite
6-18 yaş	800000 Ünite	50000 Ünite
		100000Ünite
		250000Ünite
		400000 Ünite

Tablo 3.2. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bölümü'nde uygulanan Beta-laktam antibiyotiklerle provokasyon protokolleri

Antibiyotik	Provokasyon Doz Şeması (mg)	Provokasyon tipi
Amoksisilin	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Oral
Amoksisilin-klavulanik asit	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Oral
Ampisilin	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Oral
Sulbaktam-ampisilin	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Oral
Sefaklor	1, 5, 25, 125, 500	Oral
Sefazolin	1, 5, 25, 100, 500, 2000	IV
Sefuroksim	1, 5, 20, 80, 400	Oral
	1, 5, 20, 80, 400	IV
Seftazidim	1, 5, 25, 100, 500, 2000	IV
Sefiksım	1, 5, 25, 100, 225	Oral
Seftriakson	1, 5, 25, 100, 500, 1000	IV
Sefaleksın	1, 5, 25, 100, 400	Oral
Sefdinir	5, 25, 100, 170	Oral
Sefditoren	1, 5, 25, 75, 100	Oral
Sefprozil	100, 150, 250	Oral

Messaad ve ark.(80)'dan alınmıştır.

*Oral ya da intravenöz provokasyon dozları hastanın vücut ağırlığına göre alması gereken tek dozluk miktar üzerinden hesaplanarak verildi.

3.5.4. NSAİİ Reaksiyonu Hikayesinde Uygulanan Tanısal Test Protokolleri

NSAİİ allerjisi ön tanısıyla değerlendirilen hastalarda aşağıdaki tanısal algoritma uygulanmıştır (Şekil 3.4). NSAİİ'in sadece parasetamol ve metamizol için intravenöz formları mevcut olduğundan bu ilaçlarla allerjik reaksiyon öyküsü veren hastalara deri testi uygulaması yapıldı (Tablo 3.3).

Tablo 3.4. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bölümü'nde uygulanan NSAİ oral provokasyon protokolleri

İlacın adı	Dozlar (mg)
Aspirin* [†] *	(1), 10, 17, 44, 117, 312
İbuprofen	10, 30, 50, 100, 200
Ketoprofen	1, 5, 20, 80
Deksketoprofen	1, 3, 7, 14
Flurbiprofen	5, 15, 30, 50
Naproksen	10, 30, 50, 85, 100
Diklofenak	1, 5, 20
Metamizol	10, 50, 125, 250
Parasetamol	1, 10, 50, 250, 500
Nimesulid	1, 10, 30, 60

* Reaksiyon şiddeti hafifse 27, 44, 117,312 mg olarak da verilebilir.

[†]Anafilaksi ya da nefes darlığı hikayesi varlığında 1 mg'dan başlanmalı sonra sırasıyla diğer dozlar verilmelidir.

3.6. Anafilaksi Tanısı ve Şiddetinin Derecelendirilmesi

Anafilaksi kısaca ciddi, yaşamı tehdit eden sistemik hipersensivite reaksiyonu olarak tanımlanmıştır.⁸³ Kesin tanı, klinik olarak aşağıda tanımlanan 3 kriterden herhangi biri tam karşılandığında konulmuştur.⁸⁴

1. Bir allerjenin alınmasından dakikalar veya saatler sonra aniden ortaya çıkan yaygın ürtiker, dilde dudaklarda ve uvulada şişme, kaşıntı, kızarıklık ile ani başlangıçlı hastalık ve ek olarak aşağıdakilerden en az biri:

- Solunum sistemi bulguları (örn., dispne, vizing-bronkospazm, stridor, hipoksemi, SFT'de azalmış PEF, FEV₁)
- Azalmış kan basıncı ve organ disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar (örn., senkop, inkontinans, hipotansiyon, kollaps)

2. Hastanın muhtemel allerjen ile karşılaşması sonrası dakikalar ile birkaç saat içinde aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının oluşması:

- Deri veya mukozal doku tutulumu (örn., jeneralize döküntü, kaşıntı, flaşing, dil-dudak-uvulada şişlik)

- b. Solunum sistemi tutulumu (örn., dispne, vizing-bronkospazm, stridor, SFT’de azalmış PEF, hipoksemi)
- c. Azalmış kan basıncı ve organ disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar (örn., senkop, inkontinans, hipotansiyon, kollaps)
- d. Persistan gastrointestinal semptomlar (örn., karın ağrısı-kramp, kusma)
Persistan gastrointestinal sistem (GIS) bulguları (abdominal kramp, bulantı-kusma)

3. Kesin tanımlanmış allerjen ile temas sonrası ani başlangıçlı (dakikalar veya birkaç saat içinde) kan basıncında düşme

- a. Bebek ve çocuklar: düşük kan basıncı (yaş spesifik) veya sistolik kan basıncında %30’dan fazla düşüş [(1ay-1 yaş <70 mmHg, 1-10 yaş <(70 mmHg+(2xyaş)), 11-17 yaş <90 mmHg)]

Anafilaksi şiddetinin belirlenmesi için aşağıdaki skorum sistemi kullanılmıştır⁸⁵(Tablo 3.3).

Tablo 3.5. Anafilaksi şiddetine göre sınıflandırma

Anafilaksi şiddeti	Kütanöz	GIS	Solunum	Kardiyovasküler	Nörolojik
Hafif	Göz ve burunda yanma, kaşıntı, jeneralize kaşıntı,ürtiker, anjioödem	Ağız çevresinde kaşıntı, bulantı, kusma, hafif karın ağrısı	Nazal konjesyon, rinore, boğazda kaşıntı, hafif vizing	Taşikardi	Aktivitede değişiklik, panik
Orta	Yukarıdakilerin herhangi biri (YHB)	YHB ve abdominal kramp, diare, tekrarlayan kusma	YHB ve stridor, dispne, belirgin vizing	Taşikardi	Baş dönmesi, sersemlik
Ağır	(YHB)	(YHB)	YHB ve siyanoz, SaO ₂ <%92, solunum arresti	Hipotansiyon ve/veya kollaps, ciddi bradikardi ve/veya kardiyak arrest	Konfüzyon, bilinç kaybı

Muraro ve ark.’dan (86) alınmıştır. YHB: Yukarıdakilerin herhangi biri

3.7. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri

Araştırma için aşağıda belirtilen makamlardan gerekli izinler alınmıştır:

1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih: 5/6/2012 Toplantı No: 2012/06)
2. İlaçlar ile deri testi ve/veya oral provokasyon testleri yapılmadan önce ebeveynlerden ve/veya 6 yaşından büyük çocuklardan yazılı onam alındı.

3.8. İstatistik

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL) program ile yapıldı. Şüpheli ilaç reaksiyonu nedeniyle başvuran hastaların demografik özellikleri, allerjik ve diğer kronik hastalık hikayesi, kronik süreçte kullanılan ilaçlar, atopi varlığı, ailede allerjik hastalık hikayesi ve ilaç allerjisi varlığı, aile gelir düzeyi ile ilgili bilgileri içeren bir veri tabanı ve şüpheli ilaç reaksiyonlarının özellikleri için ise ayrı bir veri tabanı olmak üzere iki farklı veri tabanı oluşturuldu.

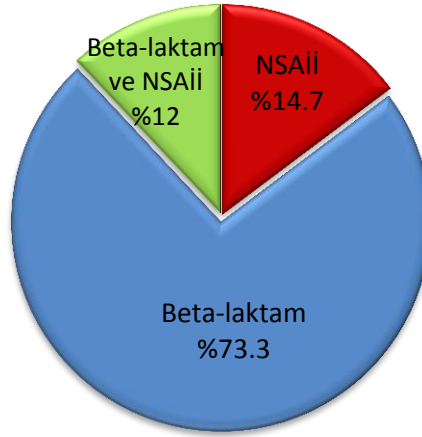
Veri dağılımı; olgu sayısının 50'den fazla olduğu durumlarda 'Kolmogorov-Smirnov', olgu sayısının 50 ve altında olduğu durumlarda 'Shapiro-Wilkins' istatistiksel yöntemleri kullanılarak kontrol edildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak, sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ise ortanca ve çeyreklerarası aralık olarak belirtildi. İki grubun olduğu durumlarda (örn. ilaç allerjisi tanısı alan ve almayanlar) kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare ya da Fisher testleri kullanıldı. Çoklu gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi testi ile, ikili gruplar arası karşılaştırmalar ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi.

Risk faktörlerinin değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Risk faktörü olabileceği düşünülen değişkenlerin herbiri için tek değişkenli analizler ('*univariate logistic regression*') yapıldı. P değeri <0.05 olan değişkenler çok değişkenli analiz ile tekrar ('*multivariate logistic regression*') incelendi. $P < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmamıza (Ocak 2012 ile Nisan 2013) NSAİİ ve/veya beta-laktam grubu ilaç allerjisi hikayesiyle nedeniyle kliniğimize tarihleri arasında başvuran 217 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan %73.3'ünün sadece beta-laktam grubu antibiyotiklerle (n=159), %14.7'sinin sadece NSAİİ'lerle (n=32), %12'sinin ise hem NSAİİ hem de beta-laktam grubu antibiyotiklerle (n=26) şüpheli allerjik reaksiyon hikayesi bulunmaktadır (Şekil 4.1). Toplam 294 şüpheli ilaç reaksiyonu öyküsü alınmıştır. Şüpheli ilaç reaksiyonlarından 218'i (%74.1) beta-laktam grubu antibiyotiklerle, 76'sı (%25.9) NSAİİ'lerle meydana gelmiştir.



Şekil 4.1. NSAİİ ve Beta-laktam allerjisi ön tanısıyla başvuran hastaların dağılımı

İkiyüzyedi hastadan 184'ü (%84,8) değerlendirmeye alınmıştır. Tanısal değerlendirme yapılmayan 32 hastanın 21'inin (%9.7) ailesi girişim kabul etmedi. Onbir (%5.1) hastada ilaç ile ürtikeryal ya da lökositoklastik vaskülit veya büllöz döküntü hikayesi vardı. Değerlendirmeye alınan hastaların yaş ortancası (çeyrekler arası aralık) 6.1(3.5-9.4) yaş, %60.5'i erkek cinsiyetti (Tablo 4.1). Hastalar ayrıntılı değerlendirme amacıyla üç grupta sınıflandırıldı: Erken tip beta-laktam allerjisi ön

tanısı olanlar, geç tip beta-laktam allerjisi ön tanısı olanlar ve NSAİİ allerjisi ön tanısı olanlar.

Tablo 4.1. Beta-laktam ve/veya NSAİİ nedeniyle ilaç allerjisi ön tanısı alan hastaların demografik özellikleri

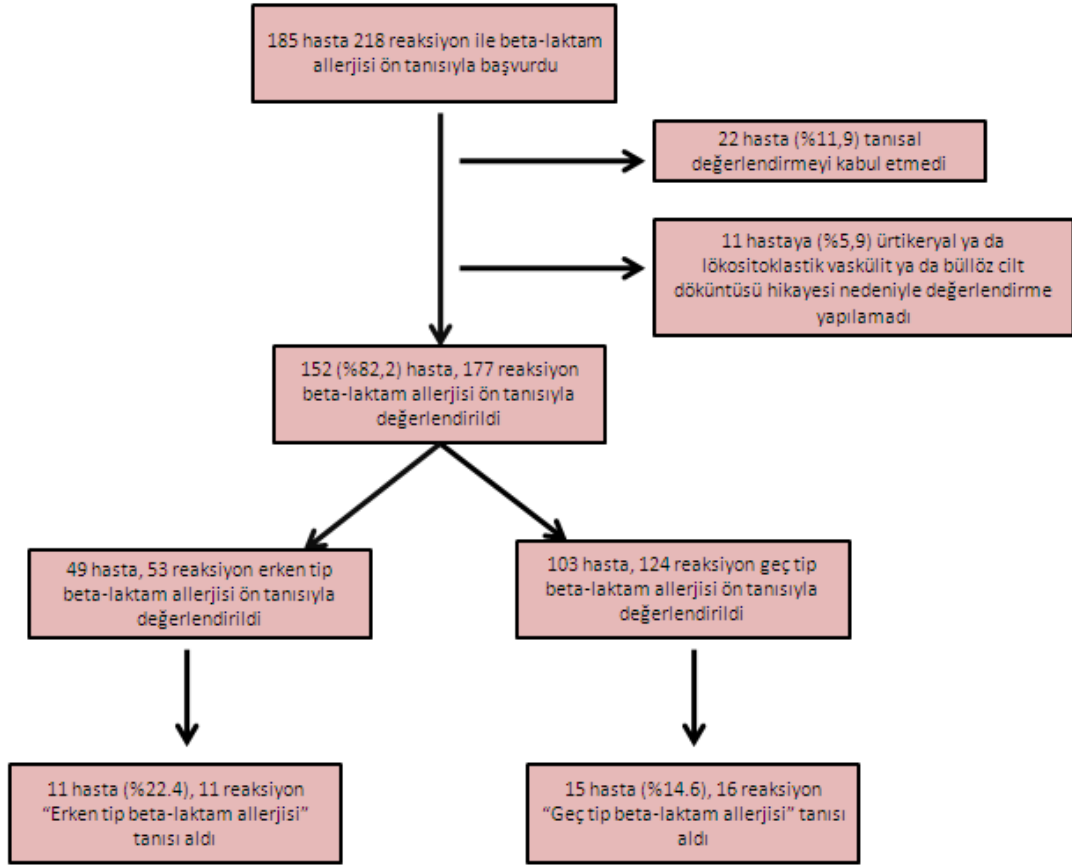
	Sayı (n=184)	Yüzde (%)
Yaş*	6.0 (3.5-9.4)	
Cinsiyet		
Erkek	112	60.5
Atopi		
Astım	52	28.1
Allerjik rinokonjunktivit	19	10.3
Atopik dermatit hikayesi	10	5.4
Besin allerjisi	15	8.1
Eşlik eden allerjik hastalık	78	42.2
Kronik hastalık hikayesi	27	14.6
Kronik ilaç kullanımı	10	5.4
Birinci derece akrabada allerjik hastalık hikayesi	78	42.2
Birinci derece akrabada ilaç allerjisi hikayesi	29	15.7
Ailede ilaç allerjisi hikayesi	55	29.7
Evde sigara içimi	71	38.4
Eozinofil %*	2.0 (1.1-3.3)	
Total IgE* (kU/L)	54.8 (18.6-133.5)	

*ortanca (çeyrekler arası aralık)

4.2. Beta-laktam Allerjisi Ön Tanısı Olan Hastaların Değerlendirilmesi

Beta-laktam allerjisi ön tanısıyla 185 hasta, toplam 218 reaksiyon hikayesi nedeniyle kliniğimize başvurdu. Bu hastalardan 152'si (%82.2) çalışmaya alındı (Şekil 4.2). Değerlendirmeye alınan hastalardan 49'unda (%32.2) toplam 53 adet

erken reaksiyon hikayesi, 103'ünde (%67.8) ise toplam 124 adet geç reaksiyon hikayesi vardı.

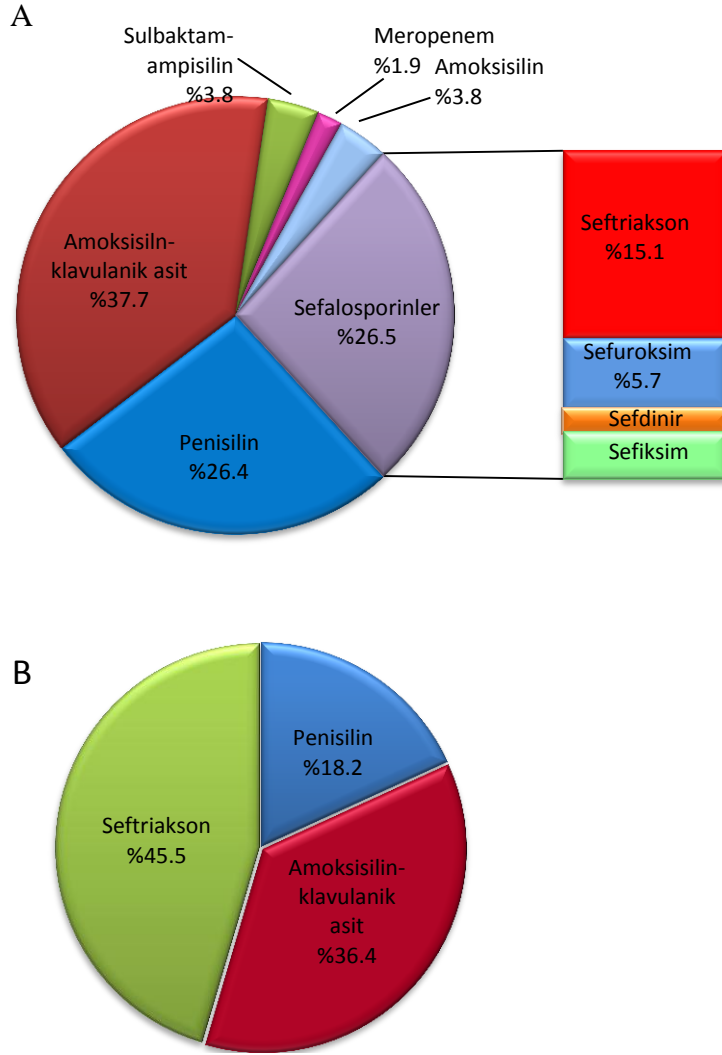


Şekil 4.2. Beta-laktam allerjisi şüphesiyle başvuran hastaların ve reaksiyonlarının değerlendirilme şeması

4.2.1. Erken Tip Beta-laktam Allerjisi Ön Tanısı Olan Hastaların Değerlendirilmesi

Erken tip beta-laktam allerjisi ön tanısı ile 49 hasta [29 erkek (%59.2) 8.0 yaş(4.8-12.4) medyan (çeyrekler arası aralık)]ve 53 reaksiyon (%29.9) değerlendirildi. Hastaların %46.9'unda allerjik hastalık, [astım (%36.7), allerjik rinokonjunktivit (%10),besin allerjisi (%8.2)] vardı. Deri testinde atopi 11 hastada (%22.4) [polen (%12.2), besin (%10.2), ev tozu akarı (%8.2), küf (%2)] saptandı. Yapılan tanısal değerlendirmeler sonucu 11hasta (%22.4) ve 11 reaksiyona (%20.8) erken tip beta-laktam allerjisi tanısı kondu. Erken tip reaksiyon ön tanısına neden

olan ilaçlar ve gerçek erken tip beta-laktam allerjisi tanısı alan reaksiyonlara neden olan ilaçlar Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. A. Erken tip beta-laktam reaksiyonu ön tanısına neden olan ilaçlar
B. Erken tip beta-laktam reaksiyonu tanısına neden olan ilaçlar

Erken tip beta-laktam allerjisi tanısı alan hastalar erken tip beta-laktam allerjisi olmayan hasta grubuyla karşılaştırıldığında şüpheli ilaçla anafilaksi hikayesi olması erken tip beta-laktam allerjisi olan grupta daha yüksek oranda saptanmıştır ($p= 0.013$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Erken tip beta-laktam allerjisi tanısına göre hastaların demografik özellikleri

	Erken tip Beta-laktam allerjisi tanısı (+) n=11	Erken tip Beta-laktam allerjisi tanısı(-) n=49	P
Yaş*	7.6 (5.3-13.2)	8.1 (5.5-12.2)	>0.05 [†]
Cinsiyet			
Erkek	6 (54.5)	23 (62.2)	>0.05 [‡]
Atopi	4 (36.4)	7 (18.9)	>0.05 [‡]
Astım	5 (45.5)	13 (34.2)	>0.05 [‡]
Allerjik rinokonjunktivit	2 (18.2)	3 (7.9)	>0.05 [‡]
Atopik dermatit hikayesi	-	-	>0.05 [‡]
Besin allerjisi	2 (18.2)	3 (8.1)	>0.05 [‡]
Eşlik eden allerjik hastalık	6 (54.5)	16 (43.2)	>0.05 [‡]
Eozinofil %*	2.0 (0.6-5.1)	1.9 (0.9-2.3)	>0.05 [‡]
Total IgE* (kU/L)	29.5 (6.5-197.6)	61.8 (18.2-174.5)	>0.05 [‡]
Kronik hastalık hikayesi	2 (27.3)	4 (28.2)	>0.05 [‡]
Kronik ilaç kullanımı	1 (9.1)	1 (2.6)	>0.05 [‡]
İlaçla anafilaksi hikayesi	7 (63.6)	9 (23.7)	0.013 [‡]
Birinci derece akrabada allerjik hastalık hikayesi	3 (27.3)	13 (34.2)	>0.05 [‡]
Birinci derece akrabada ilaç allerjisi hikayesi	2 (18.2)	2 (5.3)	>0.05 [‡]
Ailede ilaç allerjisi hikayesi	4 (36.4)	10 (26.3)	>0.05 [‡]
Evde sigara içimi	7 (63.6)	13 (34.2)	>0.05 [‡]
Aile eğitim düzeyi			
Anne (lise-üniversite mezunu)	5 (45.5)	19 (51.4)	>0.05 [‡]
Baba (lise-üniversite mezunu)	9 (81.8)	27 (73)	>0.05 [‡]

* ortalanca değer (çeyrekler arası aralık)[†]Mann-Whitney U test[‡]Ki-kare

Erken tip beta-laktam allerjisi ön tanısı ile değerlendirilen reaksiyonların %84.9'unda deri, %30.2'sinde solunum sistemi, %11.3'ünde GIS, %15.1'inde KVS, %22.6'sında nörolojik-psikiyatrik sistem tutulum hikayesi vardı. Reaksiyonların %28.3'ünde hikayede anafilaksiye ait belirtiler vardı ve %22.6'sı hastaneye yatış ile sonuçlanmıştı. Reaksiyonların %92.5'ine tedavi verildiği, tedavi için antihistaminiklerin %83, kortikosteroidlerin %43.4, bronkodilatörün %13.2, adrenalinin ise %5.7 oranında kullanıldığı belirlendi.

Erken tip beta-laktam allerjisi tanısı alan reaksiyonlarda, hikayede GIS ve solunum sistemi tutulumu, anafilaksi, reaksiyon nedeniyle hastanede yatış ve ilaç reaksiyonu tedavisinde kortikosteroid kullanımı daha yüksek oranda saptandı (Tablo 4.3). Reaksiyonun görülme zamanı ile test zamanı arasında sürenin bir yıldan ya da altı aydan uzun ya da kısa olması erken tip beta-laktam allerjisi olan ve olmayan hastalar arasında farklı değildi.

Tablo 4.3. Erken tip beta-laktam allerjisi tanısına göre reaksiyonların kliniközellikleri

	Erken tip beta-laktam allerjisine bağlı olan reaksiyon n=11	Erken tip beta-laktam allerjisine bağlı olmayan reaksiyon n=42	p*
Deri Bulguları (%)	11 (100.0)	34 (81.0)	>0.05
Ürtiker	4 (36.4)	21 (51.2)	>0.05
Makülopapüler döküntü	4 (36.4)	4 (9.5)	>0.05
Anjiyoödem	6 (54.5)	10 (23.8)	>0.05
Solunum Sistemi Bulguları (%)	7 (63.6)	10 (23.3)	0.01
Öksürük	3 (27.3)	4 (9.5)	>0.05
Dispne	5 (45.5)	9 (21.4)	>0.05
Hırıltı (vizing)	2 (18.2)	3 (7.1)	>0.05
Ses kısıklığı	2 (18.2)	1 (2.4)	>0.05
Gastrointestinal Sistem Bulguları (%)	4 (36.4)	2 (4.7)	0.012
Bulantı-kusma	3 (27.3)	1 (2.4)	0.025
Yutma zorluğu	1 (12.5)	1 (2.4)	>0.05
Kardiyovasküler Sistem Bulguları (%)	3 (27.3)	5 (11.9)	0.011
Hipotansiyon	2 (18.2)	5 (11.9)	>0.05
Çarpıntı	1 (9.1)	0	>0.05
Santral Sinir Sistemi Bulguları (Nörolojik-psikiyatrik)(%)	3 (27.3)	9 (21.4)	>0.05
Bayılma	1 (9.1)	5 (11.9)	>0.05
Terleme	2 (18.2)	2 (4.8)	>0.05
Anafilaksi	6 (54.5)	9 (21.4)	0.03
İlacın verilme yolu (%)			
Enteral	4 (36.4)	25 (59.5)	> 0.05
Parenteral	7 (63.6)	18 (40.5)	> 0.05
Tedavi (%)	11 (100)	38 (90.5)	> 0.05
Antihistaminik	10 (90.9)	34 (81.0)	> 0.05
Sistemik steroid	8 (72.7)	15 (35.7)	0.027
Bronkodilatör	3 (27.3)	4 (9.5)	>0.05
Adrenalin	2 (18.2)	1 (2.4)	>0.05
Acil servis başvurusu	9 (81.8)	32 (73.8)	> 0.05
Hastaneye yatış	6 (54.5)	6 (14.3)	0.005
Başvuru zamanı ile reaksiyon arasındaki süre >1yıl	3 (27.3)	19 (45.2)	>0.05

*Ki-kare

Reaksiyonlardaki klinik özelliklere göre erken tip beta-laktam allerjisi tanısı için risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon ile analiz edildiğinde ve reaksiyon sırasında GIS tutulumu olmasının [OR:9.091, %95 GA: (1.194-69.209), p=0.033] ve hastaneye yatışın [OR:6.036, %95 GA: (1.240-29.375), p=0.026] erken tip beta-laktam allerjisi riskini arttırdığı tespit edildi.

Tablo 4.4. Erken tip beta-laktam allerjisi tanısı için lojistik regresyon analizi

	Tek değişkenli lojistik regresyon			Çok değişkenli lojistik regresyon		
	OR	%95 güven aralığı	p	OR	%95 güven aralığı	p
Gastrointestinal sistem tutulumu	11.429	(1.748-74.728)	0.011	9.091	(1.194-69.209)	0.033
Solunum sistemi tutulumu	6.417	(1.532-26.883)	0.011	-	-	
Hastaneye yatış	7.200	(1.659-31.257)	0.008	6.036	(1.240-29.375)	0.026
Kortikosteroid kullanımı	4.800	(1.104-20.863)	0.036	-	-	
Anafilaksi	5.789	(1.880-17.754)	0.002	-	-	

Erken tip beta-laktam allerjisi tanısı alan 11 hastanın yaş ortancası 8 (3.4-12.6) yıl idi,hastaların %54.5'i erkekti. Sekizi deri testi ile, 1'i doktor tanıli anafilaksi hikayesi ile, 2'si de provokasyon testi ile tanı aldı (Tablo 4.5). Deri testi pozitifliği olan hastaların hiçbirinde majör ya da minör determinantla pozitiflik yoktu. Hastaların %50'sinin başvuru zamanı ile reaksiyon hikayesi arasındaki süre altı aydan uzun, %20'sinin ise bir yıldan uzundu.



Şekil 4.4. Beta-laktam grubu antibiyotik ile yapılan deri testi pozitifliği

Tablo 4.5. Erken tip beta-laktam allerjisi olan hastaların demografik ve klinik bulguları

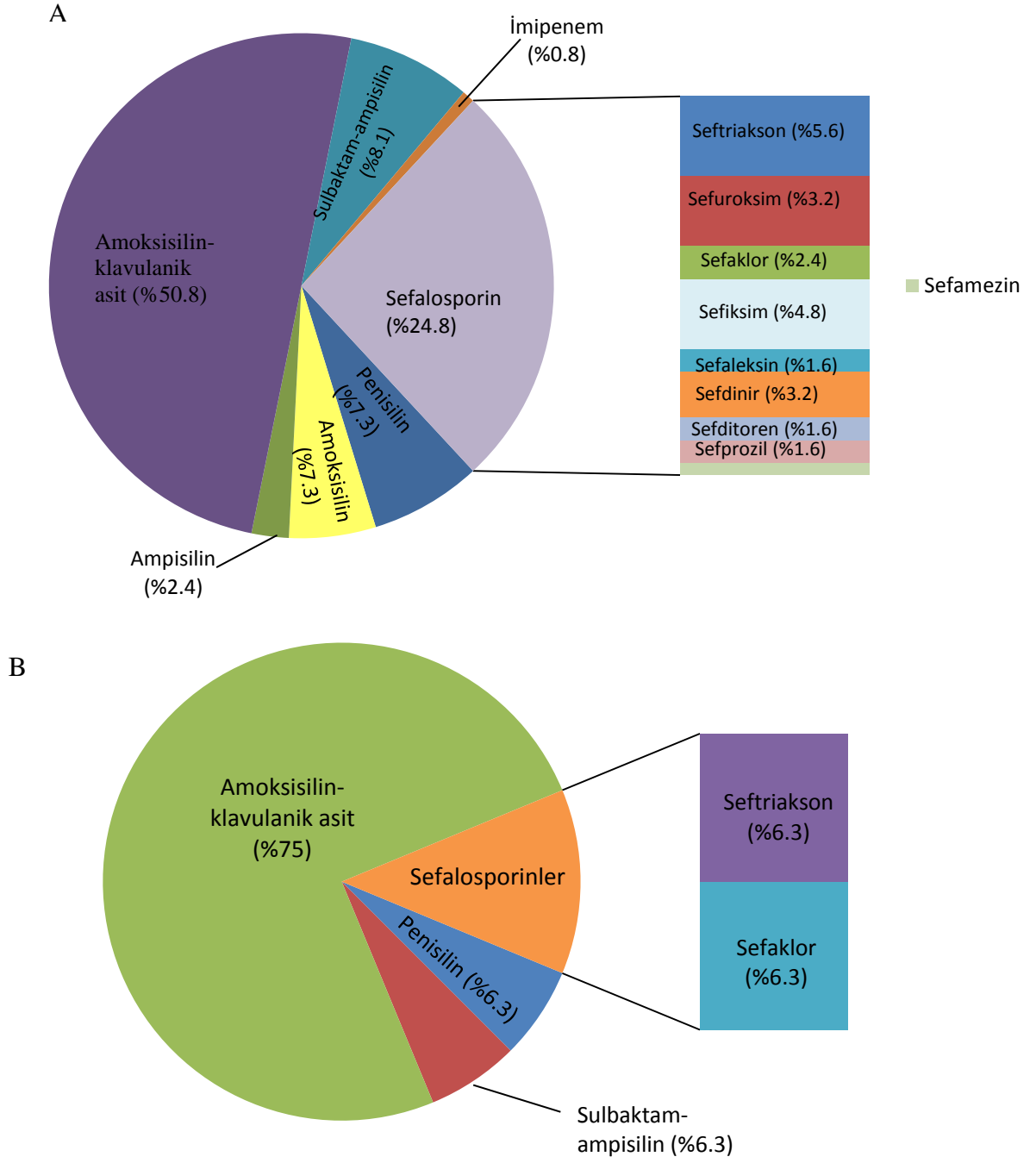
Hasta No	İlaç	Yaş	Cins	Anafilaksi hikayesi	Klinik	Kaçncı gün	Kaçncı doz	İlaç alma yolu	Tanı	Pozitif provokasyon sırasındaki bulgular
35	CAM	9.4	E	+	Ü, AJÖ, ses kısıklığı, hırıltı, nefes darlığı, baş dönmesi, terleme, hipotansiyon	1	1	Oral	ID (Penisilin G)	-
56	Seftriakson	3.5	K	+	AJÖ, hırıltı, nefes darlığı, bayılma	2	2	IM	Dr. tanılı anafilaksi	-
106	Seftriakson	6.9	E	+	MPE taşıkardi, kusma, nefes darlığı	2	1	IM	Prik (Seftriakson)	-
117	CAM	2.5	K	+	Ürtiker, öksürük	1	1	IM	ID (CAM)	-
126	CAM	5	K	-	MPE	2	3	Oral	ID (Ampisilin)	-
154	CAM	17.3	E	+	MPE, çarpıntı, kusma, nefes darlığı	1	1	Oral	Prik (Ampisilin)	-
175	Penisilin	12.6	K	-	Ürtiker	1	1	IM	ID (CAM)	-
216	Seftriakson	10.5	E	-	AJÖ, öksürük	1	1	IM	Prov. (Seftriakson, IV)	Rimit, öksürük, FEV1'de düşme
230	CAM	16.8	K	+	AJÖ, ses kısıklığı, nefes darlığı, yutma zorluğu	2	1	Oral	ID (Penisilin G)	-
243	Seftriakson	3.4	E	-	Ü, AJÖ, terleme	1	1	IM	Prik (Seftriakson, ID)	-
281	Seftriakson	8.0	E	-	MPE	1	1	IV	Prov. (Seftriakson, IV)	MPE, öksürük, FEV1'de düşme

AJÖ: anjiyödem; Ü: Ürtiker, MPE: Makülopapüler ekzantem, CAM: Amoksisilin-klavulanik asit

4.2.2. Geç Tip Beta-laktam Allerjisi Şüphesi Nedeniyle Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi

Geç tip beta-laktam allerjisi ön tanısı ile 103 hasta [62 erkek (%60.2), 4.8 yaş (2.7-7.9) medyan (eyrekler arası aralık)] ve 124 reaksiyon (%70.1) değerlendirildi. Hastaların %36.9'unda allerjik hastalık, [astım (%21.4), allerjik rinokonjunktivit (%8.7), besin allerjisi (%5.8)] vardı. Deri testinde atopi 21 hastada (%20.4) [polen (%8.7), besin (%6.8), ev tozu akarı (%4.9), kf (%1.9)] saptandı. Yapılan tanısal değerlendirmeler sonucu 15 hasta (%14.6) ve 16 reaksiyona (%12.9) geç tip beta-laktam allerjisi tanısı kondu. Geç tip reaksiyon n tanısına neden olan ilaçlar ve gerçek geç tip beta-laktam allerjisi tanısı alan reaksiyonlara neden olan ilaçlar Şekil 4.5'te gösterilmiştir.

Geç tip beta-laktam allerjisi tanısı alan hastalar, geç tip beta-laktam allerjisi tanısı almayan hasta grubuyla karşılaştırıldığında deri testinde sık görülen allerjenlerle duyarlılık olması geç tip beta-laktam allerjisi olan grupta (%40) geç tip beta-laktam allerjisi olmayan gruba göre (%17.4) daha yüksek oranda saptanmıştır (=0.047, Tablo 4.6).



Şekil 4.5. A. Geç tip beta-laktam reaksiyonu ön tanısına neden olan ilaçlar
B. Geç tip beta-laktam allerjisine neden olan ilaçlar

Tablo 4.6. Geç tip beta-laktam allerjisi tanısına göre hastaların özellikleri

	Geç tip beta-laktam allerjisi tanısı (+) n=15	Geç tip beta-laktam allerjisi tanısı (-) n=88	p
Yaş*	8.0 (4.1-9.4)	4.5 (2.6-7.1)	>0.05 [‡]
Cinsiyet			
Erkek	9 (60.0)	53 (60.9)	>0.05 [‡]
Atopi	6 (40.0)	15 (17.4)	0.047 [‡]
Astım	3 (20.0)	19 (21.8)	>0.05 [‡]
Allerjik rinokonjunktivit	1 (6.7)	8 (9.2)	>0.05 [‡]
Atopik dermatit hikayesi	2 (13.3)	5 (5.7)	>0.05 [‡]
Besin allerjisi	2 (13.3)	4 (4.7)	>0.05 [‡]
Eşlik eden allerjik hastalık	6 (40.7)	27 (31.4)	>0.05 [‡]
Eozinofil %*	1.9 (1.2-3.6)	1.6 (1.0-3.1)	>0.05 [‡]
Total IgE* (kU/L)	74.0 (33.4-89.0)	36.4 (12.4-89.9)	>0.05 [‡]
Kronik hastalık hikayesi	2 (13.3)	9 (10.3)	>0.05 [‡]
Kronik ilaç kullanımı	1 (6.7)	6 (7.0)	>0.05 [‡]
Herhangi bir ilaçla anafilaksi hikayesi	2 (13.3)	4 (4.6)	>0.05 [‡]
Birinci derece akrabada allerjik hastalık hikayesi	9 (60.0)	42 (48.3)	>0.05 [‡]
Birinci derece akrabada ilaç allerjisi hikayesi	2 (13.3)	18 (20.9)	>0.05 [‡]
Ailede ilaç allerjisi hikayesi	3 (20.0)	28 (32.6)	>0.05 [‡]
Evde sigara içimi	3 (20.0)	35 (40.7)	>0.05 [‡]
Aile eğitim düzeyi			
Anne (en az lise mezunu)	13 (86.7)	55 (63.2)	>0.05 [‡]
Baba (en az lise mezunu)	13 (86.7)	62 (71.3)	>0.05 [‡]

* ortanca değer (çeyrekler arası aralık)

[†]Mann-Whitney U, [‡]Ki-kare

Geç tip beta-laktam allerjisi ön tanısı ile değerlendirilen reaksiyonların %98.4'ünde deri, %4.8'inde solunum sistemi, %0.8'inde GIS, %0.8'inde, %0.8'inde nörolojik-psikiyatrik sistem tutulum hikayesi vardı. KVS tutulumu hiçbir hastada saptanmadı. Reaksiyonların %47.6'sında makülopapüler eritem, %43.5'inde ürtiker, %26'sında anjiyoödem, %0.8'inde konjunktivit hikayesi mevcuttu. Reaksiyonların %4.0'ünde hikayede anafilaksiye ait belirtiler vardı ve %15.3'ü hastaneye yatış ile sonuçlanmıştı. Reaksiyonların %92.5'ine tedavi verildiği, tedavi için antihistaminiklerin %83, kortikosteroidlerin %43.4, bronkodilatörün %13.2, adrenalinin ise %5.7 oranında kullanıldığı belirlendi. Reaksiyonların %83.9'una tedavi verildiği, tedavi için antihistaminiklerin %83.9, kortikosteroidlerin %42.7, bronkodilatörün %2.4 oranında kullanıldığı ve adrenalinin ise hiç kullanılmadığı belirlendi.

Geç tip beta-laktam allerjisi tanısı alan reaksiyonlarda, hikayede anjiyoödem olması (%22.2) ve reaksiyon tedavisi için doktor tarafından kortikosteroid tedavisinin seçilmiş olması (%68.8) geç tip beta-laktam reaksiyonu tanısı almayan reaksiyonlara göre (sırasıyla %8 ve %39.3) daha yüksek oranda, reaksiyon sırasında üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularının eşlik ediyor olması daha düşük (%43.8'e %73.1) oranda saptandı (sırasıyla, $p=0.023$, 0.026 , 0.017 Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Geç tip beta-laktam allerjisi tanısına göre reaksiyonların klinik özellikleri

	Geç tip beta-laktam allerjisine bağlı olan reaksiyon n=16	Geç tip beta-laktam allerjisine bağlı olmayan reaksiyon n=108	p[*]
Deri Bulguları (%)	11 (93.8)	107 (99.1)	>0.05
Ürtiker	5 (31.3)	48 (44.4)	>0.05
Makülopapüler döküntü	9 (56.3)	50 (46.3)	>0.05
Anjiyoödem	2 (22.2)	2 (8.0)	0.023
Solunum Sistemi Bulguları (%)	2 (12.5)	4 (3.7)	>0.05
Öksürük	1 (6.3)	3 (2.8)	>0.05
Dispne	2 (12.5)	3 (2.8)	>0.05
Hırıltı (vizing)	1 (6.3)	2 (1.9)	>0.05
Ses kısıklığı	-	1 (0.9)	>0.05
Gastrointestinal Sistem Bulguları (%)	-	1 (0.9)	>0.05
Bulantı-kusma	-	1 (0.9)	>0.05
Yutma zorluğu	-	-	
Kardiyovasküler Sistem Bulgular(%)	-	-	
Santral Sinir Sistemi Bulguları (Nörolojik-psikiyatrik)(%)	-	1 (0.9)	>0.05
Terleme	-	1 (0.9)	>0.05
Anafilaksi	2 (12.5)	3 (2.8)	>0.05
İlacın verilme yolu (%)			
Enteral	13 (81.3)	90 (83.3)	> 0.05
Parenteral	3 (18.8)	18 (16.7)	> 0.05
Tedavi (%)	16 (100)	88 (82.2)	> 0.05
Antihistaminik	16 (100.0)	88 (82.2)	> 0.05
Sistemik steroid	11 (68.8)	42 (39.3)	0.026
Bronkodilatör	1 (6.3)	2 (1.9)	>0.05
Adrenalin	-	-	
Acil servis başvurusu	12 (80)	72 (67.3)	> 0.05
Hastaneye yatış	5 (31.3)	14 (13.0)	> 0.05
Üst solunum yolu enfeksiyonu eşlik etmesi	7 (43.8)	79 (73.1)	0.017
Başvuru zamanı ile reaksiyon arasındaki süre			
>1 yıl	6 (37.5)	35 (33.3)	>0.05

*Ki-kare

Reaksiyonlardaki klinik özelliklere göre geç tip beta-laktam allerjisi için risk faktörleri tek değişkenli lojistik regresyon ile analiz edildiğinde geç tip beta-laktam reaksiyonunda anjiyoödem görülmesinin [OR:3.320, %95 GA: 1.131-9.749, p=0.029], reaksiyon sırasında kortikosteroid kullanımının [OR:3.405, %95 GA: 1.104-10.493, p=0.033] geç tip beta-laktam allerjisi riskini arttırdığı, reaksiyon sırasında üst solunum yolu enfeksiyonunun eşlik etmesinin geç tip beta-laktam allerjisi riskini azalttığı [OR:0.286, %95 GA: (0.097-0.837), p=0.022] tespit edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde reaksiyon sırasında anjiyoödem varlığının riski arttırdığı belirlendi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Geç tip beta-laktam allerjisi tanısı için lojistik regresyon analizi

	Tek değişkenli lojistik regresyon			Çok değişkenli lojistik regresyon		
	OR	%95 güven aralığı	P	OR	%95 güven aralığı	P
Anjiyoödem varlığı	3.320	(1.131-9.749)	0.029	3.759	(1.240-11.398)	0.009
Kortikosteroid kullanımı	3.405	(1.104-10.499)	0.033	-	-	>0.05
Üst solunum yolu enfeksiyonu eşlik etmesi	0.286	(0.097-0.837)	0.022	-	-	>0.05

Geç tip beta-laktam allerjisi tanısı alan 15 hastanın yaşı 5.3 (4.0-9.3) yıl, medyan (çeyrekler arası aralık) idi, hastaların %60.5'ı erkekti. Bir hastada iki farklı beta-laktam antibiyotik ile ilaç allerjisi saptandı. Geç tip beta-laktam allerjisi tanısı konan 16 reaksiyonun 2'si yama testi ile (Şekil 4.6), 3'ü deri testi ile, 11'i ise provokasyon testi ile tanı aldı (Tablo 4.9). ID geç okuma yöntemi ile tanı alan hasta olmadı.

Onaltı reaksiyon içinde en sık geç tip allerjik reaksiyona neden olan ilaç amoksisilin-klavulanik asit (%75) idi. Hikayede beta-laktam antibiyotik alınmaya başlandıktan sonra reaksiyonun ortalama (min.-maks.) görülme süresi 3.4 (1-10).

gün, ortalama görüldüğü doz 6.6 (1-17) idi. Şüpheli reaksiyon hikayesinin olduğu zamandan tanısal test yapılmasına kadar geçen süre değerlendirildiğinde bu sürenin, hastaların %44'ünde bu süre 6 aydan uzun, %37.5'inde ise bir yıldan uzundu.

Reaksiyonun görülme zamanı ile test zamanı arasında sürenin bir yıldan ya da altı aydan uzun ya da kısa olması geç tip beta-laktam allerjisi olan ve olmayan hastalar arasında farklı değildi.



Şekil 4.6. Bete-laktam grubu antibiyotiklerle uygulanan yama testi

Geç tip beta-laktam allerjisi tanısı alan reaksiyonların %56.3'ünde makülopapüler döküntü ve anjiyoödem, %37.5'inde ürtiker varken reaksiyonların %12.5'inde solunum sistemi tutulumu mevcuttu. Reaksiyonların hiçbirinde GIS tutulumu yoktu.

Reaksiyonda gerçek beta-laktam allerjisi saptanan 27 hastanın 16'sının reaksiyonu geç tip (%59.3), 11'inin reaksiyonu erken tip idi ve bu iki grubun arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu.

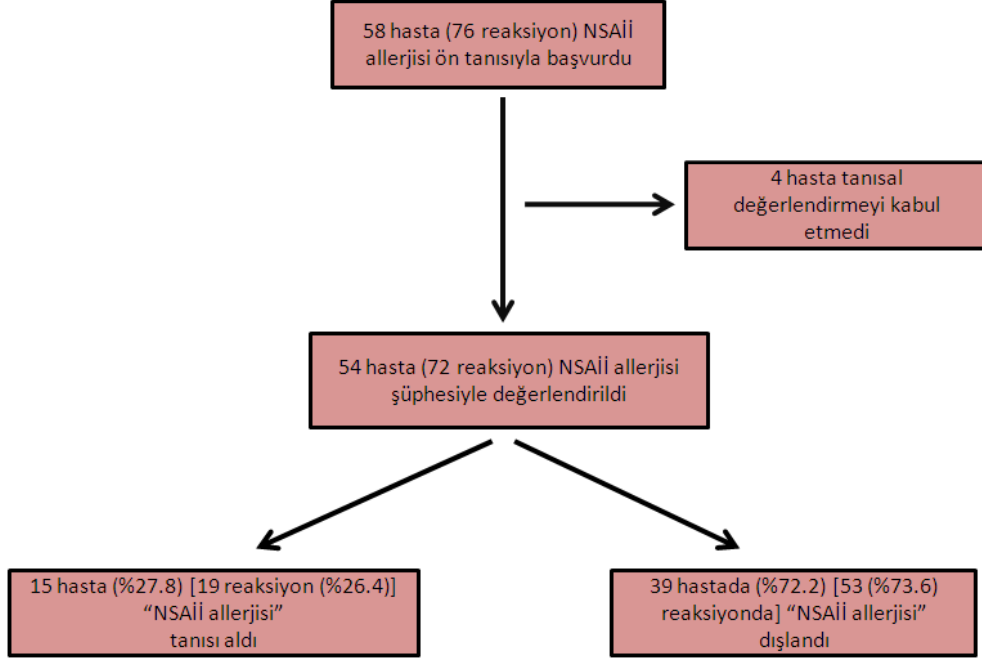
Tablo 4.9. Geç tip beta-laktam allerjisi tanısı alan reaksiyonlarda demografik ve klinik bulgular

No	İlaç	Yaş	Cins	Anafilaksi hikayesi	Klinik	Hikayede pozitif bulguların ortaya çıktığı gün	Hikayede pozitif bulguların ortaya çıktığı doz	Provokasyonda reaksiyonun görüme süresi (gün)	Provokasyondaki pozitif bulgu	Tam
1	CAM	8.3	K	-	Ürtiker, AJÖ	5	9	1	Ürtiker	Provokasyon
24	CAM	4.2	E	-	AJÖ, MPE	1	1	2	MPE, AJÖ	Provokasyon
38	CAM	9.3	K	-	AJÖ	2	3	1	AJÖ	Provokasyon
43	CAM	4.5	E	-	Ürtiker, AJÖ	7	14	5	Ürtiker, AJÖ	Provokasyon
49	CAM	2.6	E	-	MPE	3	5	-	-	Deri Testi, prik (Majör Determinant)
58	Sefaklor	9.6	K	-	Ürtiker, AJÖ	8	17	5	Ürtiker, artrit	Provokasyon
71	SAM	3.3	K	-	MPE	1	1	1	MPE	Provokasyon
72	CAM	4.0	E	-	MPE	3	5	4	MPE	Provokasyon
119	Penisilin	5.3	E	+	Ürtiker, nefes darlığı, hırıltı	1	2	-	-	Deri Testi, ID (Penisilin G)
122	CAM	9.8	K	-	MPE, AJÖ	3	5	1	MPE, AJÖ	Provokasyon
169	Seftriakson	8.1	K	+	MPE, AJÖ, öksürük, nefes darlığı	10	10	-	-	Deri Testi, (Seftriakson)
169	CAM	8.1	K	-	MPE	2	4	3	MPE	Provokasyon
174	CAM	4.8	E	-	Ürtiker	7	13	-	-	Yama Testi (CAM)
189	CAM	11.8	E	-	Ürtiker, AJÖ	5	11	5	Ürtiker	Provokasyon
218	CAM	3.2	E	-	MPE	2	3	-	-	Yama Testi (CAM)
300	CAM	8.0	E	-	MPE	2	3	1	AJÖ, MPE, Konjunktivit	Provokasyon

CAM: Amoksisilin-klavulanik asit SAM: Sulbaktam-Ampisilin AJÖ: anjiyoödem, MPE: Makulopapüler eritem CAM: Amoksisilin-klavulanik asit

4.3. Nonsteroid Antiinflatuar İlaç Allerjisi Ön Tanısı Olan Hastaların Değerlendirilmesi

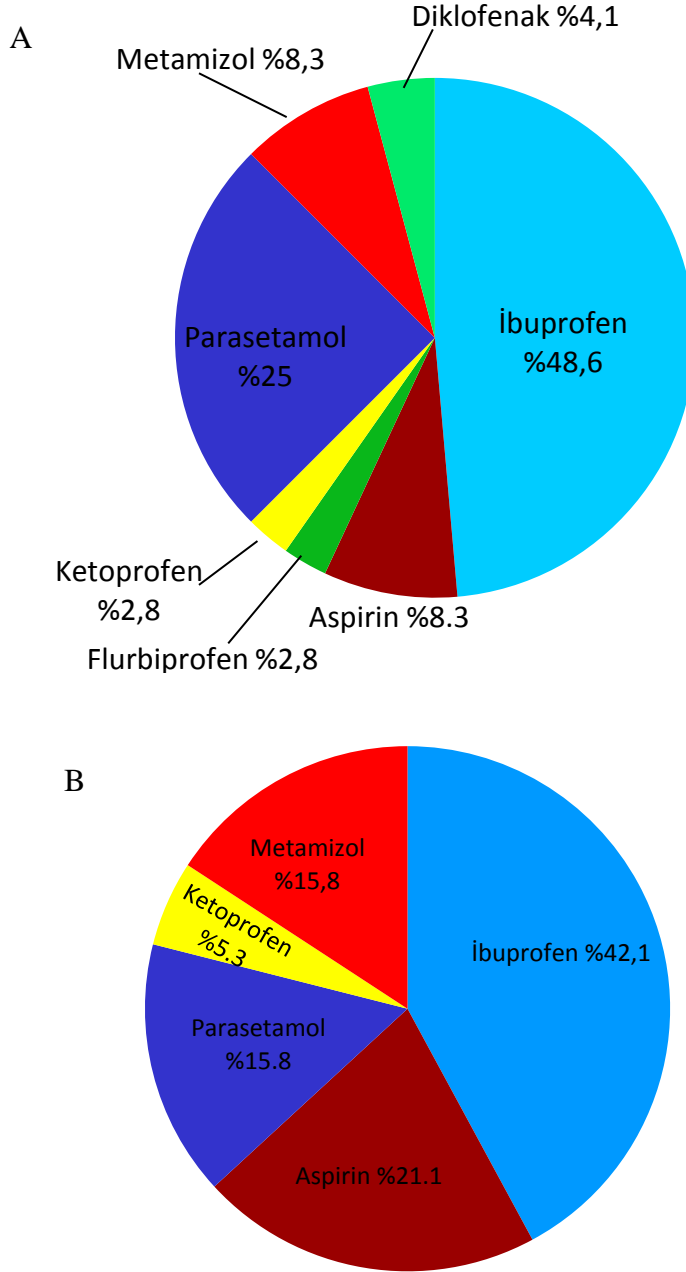
Non-steroid antiinflatuar ilaç allerjisi ön tanısıyla 58 hasta, 76 reaksiyon hikayesi ile kliniğimize başvurdu ve 54'ü (%93.1), 72 reaksiyon hikayesi ile (%94.7) çalışmaya alındı (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. NSAİİ allerjisi ön tanısı alan hastalar ve reaksiyonların dağılımı

NSAİİ allerjisi ön tanısı ile 54 hasta [33 erkek (%61.1), 7.8 yaş (5-10.4) medyan (çeyrekler arası aralık)] ve 72 (%95) reaksiyon değerlendirildi. Hastaların %40.7'sinde allerjik hastalık, [astım (%31.5), allerjik rinokonjunktivit (%11.1), besin allerjisi (%9.3), atopik dermatit (%7.4)] vardı. Deri testinde atopi 15 hastada (%27.8) [polen (%14.8), besin (%5.7), ev tozu akarı (%8.2), küf (%5.6)] saptandı. Yapılan tanısal değerlendirmeler sonucu 15 hasta (%27.8) ve 19 reaksiyona (%26.4) NSAİİ allerjisi tanısı kondu. NSAİİ allerjisi ön tanısına neden olan ilaçlar ve gerçek NSAİİ allerjisi tanısı alan reaksiyonlara neden olan ilaçlar Şekil 4.8'de gösterilmiştir. Bu hastaların %29.6'sında ailede ilaç allerjisi hikayesi, %14.8'inde birinci derecede akrabada ilaç allerjisi hikayesi, %40.7'sinde ise ailede ilaç allerjisi dışında diğer allerjik hastalık hikayesi bulunmaktaydı.

Yapılan tanısal değerlendirmeler sonucu 15 hasta (%27.8) ve 19 reaksiyon (%26.4) gerçek NSAİİ allerjisi tanısı aldı.



Şekil 4.8. A.Allerjik NSAİİ reaksiyonu ön tanısına neden olan ilaçlar
B. Allerjik NSAİİ reaksiyonuna neden olan ilaçlar

NSAİİ allerjisi saptanan hastalar ile saptanmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet, atopi, diğer allerjik hastalık varlığı, kronik hastalık varlığı ve ailede allerjik hastalığa da ilaç allerjisi varlığı yönünden anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.10).

Başvurudaki yaş, serum hemoglobin, beyaz küre ve trombosit düzeyleri, nötrofil, monosit, eozinofil, bazofil yüzdeleri, IgE düzeyi, solunum testindeki yüzde FEV₁, FVC, PEF, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ değerleri ve reverzibilite yüzde değerleri yönünden NSAİİ allerjisi tanısı alan ve almayan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.10. NSAİİ allerjisi tanısına göre hastaların özellikleri

	NSAİİ allerjisi tanısı (+) n=15	NSAİİ allerjisi tanısı (-) n= 39	p
Yaş*	8.5 (5.6-13.6)	7.0 (3.7-9.5)	>0.05 [†]
Cinsiyet			
Erkek	10 (66.7)	23 (59.0)	>0.05 [‡]
Atopi	7 (46.7)	8 (5.3)	>0.05 [‡]
Astım	4 (26.7)	13 (33.3)	>0.05 [‡]
Allerjik rinokonjunktivit	2 (13.3)	4 (10.3)	>0.05 [‡]
Atopik dermatit hikayesi	3 (13.3)	3 (7.7)	>0.05 [‡]
Besin allerjisi	2 (13.3)	3 (7.7)	>0.05 [‡]
Eşlik eden allerjik hastalık	6 (40.0)	18 (46.2)	>0.05 [‡]
Eozinofil %*	3.1 (2.0-5.0)	2.4 (1.8-4.4)	>0.05 [†]
Total IgE* (kU/L)	98.9 (75.9-220.0)	77 (38.8-190)	>0.05 [†]
Kronik hastalık hikayesi	-	4 (10.3)	>0.05 [‡]
Kronik ilaç kullanımı	-	2 (5.1)	>0.05 [‡]
Herhangi bir ilaçla anafilaksi hikayesi	4 (26.7)	3 (7.7)	>0.05 [‡]
Birinci derece akrabada allerjik hastalık hikayesi	4 (26.7)	17 (43.6)	>0.05 [‡]
Birinci derece akrabada ilaç allerjisi hikayesi	1 (6.7)	7 (17.9)	>0.05 [‡]
Ailede ilaç allerjisi hikayesi	3 (20.0)	13 (33.3)	>0.05 [‡]
Evde sigara içimi	5 (33.3)	14 (35.9)	>0.05 [‡]
Aile eğitim düzeyi			
Anne (lise-üniversite mezunu)	6 (40.0)	24 (63.2)	>0.05 [‡]
Baba (lise-üniversite mezunu)	8 (53.3)	26 (68.4)	>0.05 [‡]

* ortalanca değer (çeyrekler arası aralık)[†]Mann-Whitney U[‡]Ki-kare

Şüpheli NSAİİ reaksiyonu sırasında anjiyoödem olması NSAİİ allerjisi tanısı alan hastalarda (%84.2) almayan hastalara göre (%52.8) daha sık gözlemlendi (p=0.016), ilaç reaksiyonu ilaç alımından sonra ilk bir saatte gerçekleşmiş hastaların NSAİİ allerjisi tanısı alma oranı (%78.9), NSAİİ allerjisi tanısı almama oranına göre (%50.9) daha yüksek saptandı (p=0.034). Tek çeşit ilaç alımından sonra şüpheli ilaç

reaksiyonu görülen hastalarda NSAİİ tanısı (%84.2) reaksiyon öncesi birden fazla ilaç kullanan hastalara göre (%15.8) daha yüksekti (p=0.011) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. NSAİİ allerjisi tanısına göre reaksiyonların klinik özellikleri

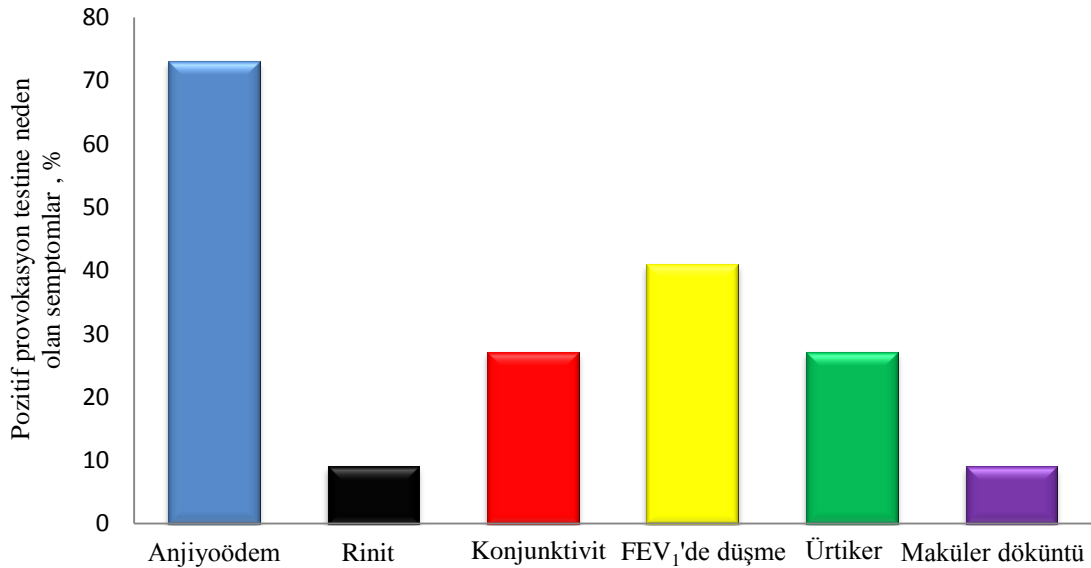
	NSAİİ allerjisine bağlı olan reaksiyon n=19	NSAİİ allerjisine bağlı olmayan reaksiyon n=53	p*
Deri Bulguları (%)	19 (100)	53 (100)	>0.05
Ürtiker	8 (42.1)	24 (45.3)	>0.05
Makülopapüler döküntü	3 (15.8)	16 (30.2)	>0.05
Anjiyoödem	16 (84.2)	28 (52.8)	0.016
Solunum Sistemi Bulguları (%)	2 (10.5)	3 (5.7)	>0.05
Öksürük	0	1 (1.9)	>0.05
Dispne	1 (5.3)	3 (5.7)	>0.05
Hırıltı (vizing)	-	-	
Ses kısıklığı	0 (0)	1 (1.9)	>0.05
Gastrointestinal Sistem Bulguları (%)	2 (10.5)	2 (3.8)	>0.05
Bulantı-kusma	1 (5.3)	1 (1.9)	>0.05
Yutma zorluğu	1 (5.3)	1 (2.6)	AD
Kardiyovasküler Sistem Bulgular(%)	-	-	
Santral Sinir Sistemi Bulguları (Nörolojik-psikiyatrik)(%)	1 (5.3)	3 (5.7)	>0.05
Terleme	1 (5.3)	3 (5.7)	>0.05
Aynı reaksiyonda kullanılan ilaç sayısı			
Tek ilaç	16 (84.2)	27 (50.9)	0.011
>1 ilaç	3 (15.8)	26 (49.1)	
Anafilaksi	4 (27.1)	3 (5.7)	>0.05
Dozla reaksiyon arası süre			
<1 saat	15 (78.9)	27 (50.9)	
>1 saat	4 (21.1)	26 (49.1)	0.034
İlacın verilme yolu (%)			
Enteral	18 (94.7)	50 (96.2)	> 0.05
Parenteral	1 (5.3)	2 (3.8)	> 0.05
Tedavi (%)	16 (84.2)	46 (86.8)	> 0.05
Antihistaminik	15 (78.9)	47 (88.7)	> 0.05
Sistemik steroid	9 (47.4)	21 (39.6)	>0.05
Bronkodilatör	-	1 (1.9)	>0.05
Adrenalin	1 (5.3)	-	>0.05
Acil servis başvurusu	16 (84.2)	38 (71.7)	> 0.05
Hastaneye yatış	3 (15.8)	4 (7.5)	> 0.05
Katkıda bulunan faktör	15 (78.9)	46 (86.8)	>0.05
Üst solunum yolu			
Enfeksiyonu	13 (68.4)	28 (52.8)	>0.05

*Ki-kare

Tablo 4.12. Çalışma grubunda NSAİİ allerjisi tanısı için lojistik regresyon analizi

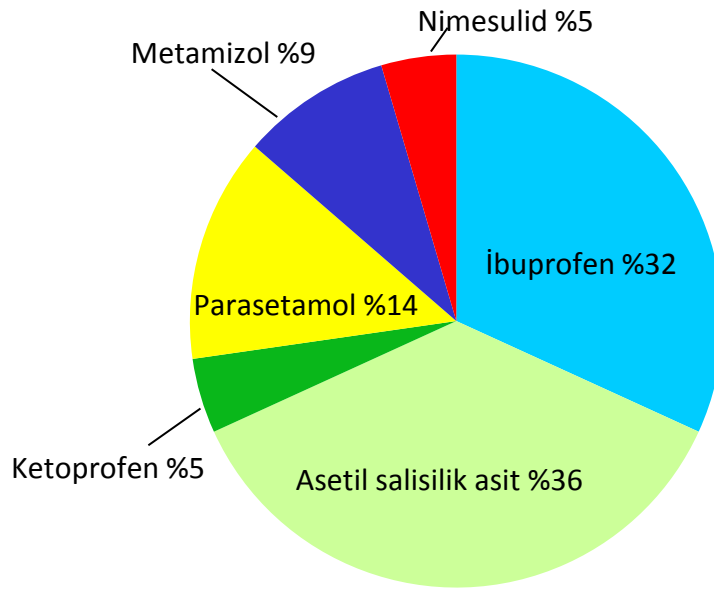
	Tek değişkenli lojistik regresyon			Çok değişkenli lojistik regresyon		
	OR	%95 güven aralığı	p	OR	%95 güven aralığı	p
Anjiyoödem	4.762	(1.240-18.293)	0.023	-	-	
Aynı reaksiyonda tek ilaç alınması	5.136	(1.337-19.724)	0.017	4.304	1.084-17.082	0.038
İlaç alımı ile reaksiyon arası sürenin <1 saat olması	3.611	(1.058-12.322)	0.04	-	-	

NSAİİ allerjisi ön tanısıyla değerlendirilen 54 hastaya toplam 84 adet oral ilaç provokasyon testi yapıldı. Hastalara Şekil 3.4'te gösterildiği gibi ilk şüpheli NSAİİ ile oral provokasyon yapıldı, bu test pozitif ise aspirin ile oral ilaç provokasyonu yapıldı. Aspirin ile de oral provokasyon pozitif ise bazı hastalara da alternatif bulmak amacı ile parasetamol provokasyonu yapıldı. Bir hastanın ibuprofen ile doktor tanılı anafilaksi hikayesi olduğu için bu ilaçla provokasyon yapılmadı. Bir hasta biri ibuprofen provokasyonu pozitif olduğu için önerilen aspirin provokasyonunu reddetti. NSAİİ provokasyonlarının %26'sı pozitif olarak sonuçlandı. Pozitif NSAİİ provokasyonlarındaki bulgular Şekil 4.9'de verilmiştir.



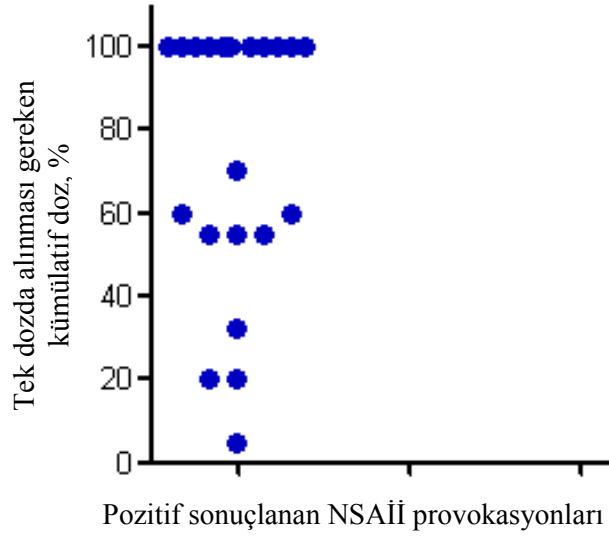
Şekil 4.9. Pozitif NSAİİ provokasyonlarındaki bulgular

Pozitif NSAİİ provokasyonu sırasında en sık görülen bulgu anjiyoödem idi (%73). Hastaların hiçbirinde GIS veya solunum sistemi tutulumu (öksürük, nefes darlığı, hırıltı, vb) ve anafilaksi gelişmedi. SFT provokasyonların 53'ünde (%63) hastalar tarafından yapılabildi. SFT yapılabilen 3 hastanın 5 provokasyonunda SFT'de FEV₁'de %15 düşme oldu ve test pozitif sonlandırıldı. Bronkodilatör ve sistemik steroid tedavisi alan bu hastaların izlemde SFT'leri düzeldi fakat iki hastanın aynı gün içinde birkaç saat içinde anjiyoödemi gelişti. Diğer hastaya ise SFT'de düşme dışında hiçbir klinik reaksiyon gözlenmediği için tekrar aynı ilaç ile provokasyon yapıldı ve SFT'de tekrar düşme oldu. Toplam 22 NSAİİ provokasyon testi pozitif sonuçlandı (Şekil 4.10). Pozitif provokasyona neden olan NSAİİ'lar Şekil 4.9'da verilmiştir.



Şekil 4.10. Pozitif provokasyona neden olan NSAİİ'lar

Pozitif sonuçlanan reaksiyonların %45'inde pozitif sonuç reaksiyon sırasında alınması gereken toplam dozdan daha az oranda ilaçla ortaya çıktı (Şekil 4.11). Reaksiyonların %4'ünde reaksiyon ilk 6 saat içinde görülürken %90'ında ilk 12 saat içinde ortaya çıktı. İki reaksiyonda pozitiflik ilk 18 saat içinde gelişti (Şekil 4.12).



Tablo 4.13. NSAİİ allerjisi tanımlı hastaların allerjik oldukları ilaç sayısına göre özellikleri

	Tek Reaktif n= 8	Çapraz Reaktif n=6	p
Yaş*	8.6 (5.8-15.3)	7.9 (5.2-12.8)	>0.05 [†]
Cinsiyet			
Erkek	6 (75.0)	3 (50.0)	>0.05 [‡]
Atopi	2 (25)	4 (66.7)	>0.05 [‡]
Astım	2 (25.0)	1 (16.7)	>0.05 [‡]
Allerjik rinokonjunktivit	1 (12.5)	1 (16.7)	>0.05 [‡]
Besin allerjisi	1 (12.5)	-	>0.05 [‡]
Eşlik eden allerjik hastalık	3 (37.5)	2 (43.3)	>0.05 [‡]
Eozinofil %*	2.0 (1.3-3.3)	3.9 (2.7-5.0)	>0.05 [†]
Total IgE* (kU/L)	81.7 (65.2.8-91.6)	128.0 (78.5-567.5)	>0.05 [†]
Kronik hastalık hikayesi	-	-	-
Kronik ilaç kullanımı	-	-	-
Herhangi bir ilaçla anafilaksi hikayesi	1 (12.5)	2 (33.3)	>0.05 [‡]
Birinci derece akrabada allerjik hastalık hikayesi	17 (43.6)	4 (26.7)	>0.05 [‡]
Birinci derece akrabada ilaç allerjisi hikayesi	1 (12.5)	-	>0.05 [‡]
Ailede ilaç allerjisi hikayesi	3 (37.5)	1 (16.7)	>0.05 [‡]
Hikayede dozla reaksiyon arası süre			>0.05 [‡]
<1 saat	5 (62.5)	5(83.3)	
>1 saat	3 (37.5)	1 (16.7)	

*ortanca değer (çeyrekler arası aralık)[†]Mann-Whitney U,[‡]Ki-kare

İki grup arasında atopi varlığı yönünden anlamlı fark saptanmadı. Aeroallerjen duyarlılığı yönünden iki grup karşılaştırıldığında ev tozu akarı duyarlılığı çapraz reaktif olan grupta (%50) tek reaktif olan gruba göre daha yüksek oranda (0) saptandı (p=0.055).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bölümümüze çocukluk çağında sık kullanılan NSAİİ ve/veya beta-laktam antibiyotik allerjisi ön tanısı ile başvuran hastalar dahil edilmiş, hastaların tanısal değerlendirilmeleri “Avrupa İlaç Allerjisi Ağı” (ENDA) klavuzuna uygun olarak yapılmış ve ilaç allerjisi tanı oranı saptanmıştır. Türk toplumunda çocukluk çağında NSAİİ ve/veya beta-laktam grubu antibiyotik allerjisi için ayırt ettirici demografik ve klinik özellikler ve risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızda beta-laktam grubu ilaçların NSAİİ’ye göre çok daha yüksek oranda başvuruya neden olduğu saptanmıştır. Erişkinlerde şüpheli allerjik ilaç reaksiyonuna daha çok NSAİİ’ler neden olurken,⁸⁶ çocuklarda beta-laktam grubu antibiyotikler birinci sırayı almaktadır.⁸⁷ Beta-laktam tedavisi alan çocuklarda tedavi sırasında makülopapüler ve/veya ürtikeryal döküntünün sık olduğu rapor edilmiştir.⁸⁸ Çocuklarda genelde hikayede akut enfeksiyon sırasında ilaç kullanımından sonra kutanöz döküntünün ortaya çıkması arasında neden sonuç ilişkisi olduğu düşünülür.⁸⁹ Reaksiyon sıklıkla enfeksiyöz ajanlar tarafından ya da ilaçla enfeksiyöz ajan arasındaki etkileşimden kaynaklanır.⁹⁰ Bu durumda ilaç allerjisi tanısının mutlaka testlerle dışlanması gerekmektedir.

Çalışmamızda erken tip beta-laktam allerjisi ön tanısı nedeniyle değerlendirilen hasta oranı %32 iken geç tip beta-laktam allerjisi ön tanısıyla değerlendirilen hasta oranı %68 idi. Ponvert ve ark.nın 19 yıl içinde başvuran 1865 çocuk hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, erken beta-laktam allerjisi nedeniyle değerlendirilen hasta oranı %11.3 iken geç tip beta-laktam allerjisi şüphesiyle değerlendirilen hasta oranı %88.7 olarak saptanmıştır.⁹¹ Bu farklılığın nedeni, çalışmamızda SJS, ürtikeryal vaskülit ya da lökositoklastik vaskülit gibi tanısal test yapılmasının kontrendike olduğu hastaların değerlendirme dışı bırakılması olabilir. Bununla birlikte çocukluk çağında yapılan diğer çalışmalarda da geç tip beta-laktam allerjisi nedeniyle değerlendirilen hasta oranı erken tipe göre daha yüksek bulunmuştur.^{92,93}

Erken tip beta-laktam allerjisi şüphesi olan hastalarda gerçek ilaç allerjisi oranı %22.4, geç tip beta-laktam allerjisi olanlarda gerçek ilaç allerjisi oranı %16 olarak saptadık. Ponvert ve ark.nın çalışmasında erken tip reaksiyon hikayesi ile başvuran çocuklarda geç tipe göre gerçek ilaç allerjisi saptanma oranı daha yüksek bulunmuştur (%30.1'e %13.9, $p < 0.001$).⁹¹ Seftriakson allerjisi ön tanıli çocukların değerlendirildiği başka bir çalışmada ise erken tip allerji hikayesi olanların gerçek ilaç allerjisi tanısı alma oranı %79 iken geç tip ilaç allerji hikayesiyle başvuranlarda bu oran %2 olarak saptanmıştır.⁹³ Bizim çalışmamızda ise erken ve geç tip beta-laktam allerjisi ön tanısı ile başvuran hastaların arasında gerçek ilaç allerjisi tanısı açısından bir fark yoktu. Bunun nedeni diğer çalışmalarda hastaların farklı türde beta-laktam antibiyotik kullanımı ve farklı beta-laktamların değişik derecede immünolojik reaksiyona yol açma potansiyelinden olabilir.⁹⁴

Erken tip ya da geç tip beta-laktam allerjisi tanısı alan hastalarımızla almayan hastalarımız arasında demografik özellikler (yaş, cinsiyet, allerjik hastalık, ailede allerjik hastalık ve ilaç allerjisi hikayesi) benzerdi. Bu sonuçlar, literatürde erken ya da geç tip beta-laktam allerjisi olan hastaların değerlendirildiği çalışmalarla örtüşmektedir.^{91-92,95,97} Bu çalışmalardaki veriler bizim çalışmamızda saptanan erken tip beta-laktam allerjisi olan ve olmayan çocukların atopi durumları arasında da bir fark olmadığını destekleyen bulgularla aynı yöndedir.^{91-92,95,96} Fakat son yıllarda atopi ile erken tip beta-laktam allerjisi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan farklı çalışmalar da vardır. Cornejo-Garcia ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada total IgE yüksekliği, ve/veya ev tozu akarlarına karşı spesifik IgE yüksekliği erken tip beta-laktam allerjisi saptanmış İspanyol hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulunmuş, bu popülasyonunda atopi ile ilişkili olan *IL4Ra (IL4 reseptör alfa)* genindeki belli başlı polimorfizmlerin erken tip beta-laktam allerjisi için prediktif olduğu saptanmıştır.⁹⁸ Ayrıca çalışmamızda geç tip beta-laktam allerjisi olanlarda atopi olmayanlara göre daha sık saptanmıştır. Chambel ve ark. erken ve geç tip ayırımı yapılmadan oral provokasyon testi ile tanı koyulan beta-laktam allerjili çocuklarda besin allerjisi sıklığını sağlıklı çocuklara göre daha yüksek oranda saptamıştır.⁹⁹ Erken ve geç tip beta-laktam allerjisi farklı mekanizmalar üzerinden oluştuğu için atopi ile ilişkisini ortaya koymak amacıyla ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Erken tip beta-laktam allerjisi şüphesi olan hastaların hikayesinde reaksiyon şiddetinin artmasıyla gerçek ilaç allerjisi tanısı arasında ilişki vardır.^{92-93,95,100-102} Bizim çalışmamız da bu konudaki literatürle uyumludur. Çalışmada erken tip beta-laktam allerjisi şüphesi olan hastalar arasında anafilaksi hikayesi ilaç allerjisi tanısı alan hastalarda almayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Erken tip beta-laktam reaksiyonlarının klinik özellikleri değerlendirildiğinde ise anafilaksi varlığına ek olarak tek başına solunum sistemi tutulumu olması veya gastrointestinal sistem tutulumu olması, reaksiyon takibi için hastaneye yatış olması ve reaksiyon sırasında tedavi amaçlı kortikosteroid kullanılmış olması ilaç allerjisi tanısı alan reaksiyonlarda daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu değişkenlerin içinden gastrointestinal sistem tutulum ve kortikosteroid kullanımı erken tip beta-laktam allerjisi için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Ayrıca, daha önce erken tip beta-laktam reaksiyonlarında sistem tutulumlarını ayrıntılı inceleyen bir çalışma rapor edilmemiştir.

Erken tip beta-laktam allerjisi ile ilgili 10 yıllık sürede başvuran hastaların değerlendirildiği bir çalışmada yıllar içerisinde etiyolojide benzil penisilin ve ampisilin oranlarının azaldığı, amoksisilin oranlarının ise arttığı saptanmıştır. Bu 10 yıllık süreçte erken tip beta-laktam allerjisine en sık neden olan ilacın amoksisilin olduğu, en az da penisilin olduğu belirlenmiştir. Fakat bu çalışmada sefalosporin grubu ilaçlar değerlendirme dışı bırakılmıştır⁵⁶. Bizim çalışmamızda erken tip beta-laktam allerjisine en sık neden olan ilacın seftriakson (%45.5), daha sonra amoksisilin-klavulanik asit (%36.4), daha nadir olarak da penisilin (%18.2) olduğu saptanmıştır. Fakat erken tip beta-laktam allerjisi hikayesi ile en sık başvuru nedeni olan ilacın amoksisilin-klavulanik asit olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda gerçek erken tip beta-laktam allerjisi tanısı alan hastaların %73'ü deri testi ile, %9'u hastanemizde ortaya çıkan doktor tanılı anafilaksi nedeniyle, %18'i de provokasyon testi ile tanı almıştır. Pozitif beta-laktam deri testi olan hastalarımızda minör ya da majör determinant ile deri testi pozitifliği saptanmamıştır. Günümüzde erken tip beta-laktam allerjisi olan çocuklarda sadece majör ve minör determinantın kullanıldığı testlerde duyarlılık daha önceki yıllardaki duyarlılık düzeylerine göre^{103,104,105,106} daha düşük saptanmaktadır. Bunun nedeni amoksisilin içeren ilaç kullanımının sadece penisilin içeren ilaç kullanımına göre

daha yaygın hale gelmesi olabilir. Sonuçta, 2006 yılında ENDA ve EAACI tarafından yayınlanan rehberde ve başka çalışmalarda, beta-laktam allerjisi şüphesi olan hastalarda deri testi sırasında majör ve minör determinantlar yanında amoksisilin ve esas sorumlu ilacın da kullanılması önerilmektedir.¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ Son yıllarda beta-laktam allerjisi deri testi paneli daha genişletilmesine rağmen (majör ve minör determinant, ampisilin, amoksisilin) negatif deri testi sonucuna daha sık rastlandığı ve ilaç provokasyon gereksiniminin arttığı rapor edilmiştir.⁵⁶

Bu çalışmada EAACI ve ENDA tarafından yayınlanan rehberde tanımlandığı şekilde^{50,109} ve literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi^{92,110} ilaç tüketimi ile reaksiyonun meydana gelmesi arasındaki süre baz alınarak reaksiyonlar ani tip (≤ 1 saat) ya da geç tip (> 1 saat) olmak üzere sınıflandırılmıştır. İlaç reaksiyonlarının erken ve geç tip olarak sınıflandırılması dışında, reaksiyonun ani başlangıçlı (ilk 24 saat içinde), akselere (24-48 saat arasında) ya da geç başlangıçlı olmasına göre⁹² ya da reaksiyondaki deri tutulumunun tipine göre (makülopapüler ya da ürtikeryal)⁹⁵ başka sınıflandırmalar da literatürde mevcuttur. Bizim çalışmamızda geç tip ilaç allerjisi olan hasta grubunda üç hasta deri testi ile tanı almıştır, hatta iki hasta tarafından 1 saatten sonra gelişen anafilaksi tarif edilmektedir. Bu durum IgE aracılı erken tip reaksiyon tanısı ile daha çok örtüşmektedir. Bu yüzden bu çalışmadaki bulgulara göre ilaç allerjilerinde patogenezi daha iyi tanımlama ve tanısal testleri planlama amaçlı ileri sınıflamalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda hem erken hem geç tip tüm reaksiyonlar için öncelikle deri testi yapıldı; negatif ise provokasyon testleri uygulandı. Anne babalar tarafından geç olarak nitelendirilen ve ilaç allerjisi tanısı konan 16 reaksiyondan 3'üne deri testi pozitifliği ile tanı koyulmuştur. Bu hastaların 2'sinde reaksiyonda erken tip ilaç allerjilerinde olması beklenen anafilaksi kliniği tarif edilmektedir. Ponvert C. ve ark. tarafından yapılan çalışmada deri testinde erken okumada pozitiflik saptanan 20 hastanın 10'unda hikayede ilaç alımından 1 saat sonra hipersensitivite reaksiyonu tarif edilmiş, bu on hastanın 4'ünde anafilaksi hikayesi saptanmıştır.⁹²

Bu çalışmada geç beta-laktam allerjisi ön tanısı ile başvuran 103 hastanın 15'i ilaç allerjisi tanısı aldı. Geç beta-laktam allerjisinde hikayede görülen en sık semptom makülopapüler eritem (%56.3) ve anjiyoödemdi (%56.3), ikinci sırada ise

ürtiker (%37.5) vardı. Caubet ve ark. tarafından geç tip beta-laktam allerjisi şüphesi olan 88 çocuk hastada %53.4 oranında ürtikeryal ve %46.6 oranında makülopapüler döküntü saptanmış, bu hastaların %12.5'inde (11 hasta) ID test pozitifliği rapor edilmiştir. Tüm hastalara sorumlu ilaçla oral provokasyon testi yapılmış, 88 hastanın 6'sı (%6.8) geç beta-laktam allerjisi tanısı almıştır.¹¹⁰ Deri testi pozitifliği saptanan 11 hastadan 4'ünün provokasyon testi pozitif olmuştur. Bizim çalışmamızda beta-laktam allerjisi tanısı koyulan hasta oranı daha yüksektir (%15). Caubet ve ark.nın çalışmasında sadece deri döküntüsü nedeniyle başvuran geç tip beta-laktam allerjisi şüphesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise geç tip beta-laktam allerjisi şüphesi ile çalışmaya dahil edilen hastaların içinde solunum sistemi ile ilgili şikayetleri olan ve hatta anafilaksi hikayesi veren hastalar vardır. Nitekim hem deri tutulumu hem de solunum sistemi tutulumu olan iki hastada erken tip reaksiyonu destekleyen deri testi pozitifliği saptanmıştır.

Geç beta-laktam allerjisi için en sık suçlanan ve en sık allerjiye neden olan ilaç olarak amoksisilin türevlerini (amoksisilin ve amoksisilin-klavulanik asit) saptadık. Çocuklarda^{99-100, 111} ve erişkinlerde¹¹² yapılan çalışmalarda geç beta-laktam allerjisinde en sık suçlanan ajan amoksisilin olmuştur. Amoksisilin türevleri çocuklar için dünyanın bir çok yerinde en sık reçete edilen antibiyotikler¹¹³⁻¹¹⁴ olduğu için bu durum beklenen bir bulgudur.

Geç tip beta-laktam allerjisi tanısı alan hastalarımızda 48. ve 72. saatlerde yapılan intradermal geç okuma testinde pozitiflik tespit edilmedi. İki hastada geç tip beta-laktam allerji tanısı, beta-laktam yama testi ile konuldu. Literatürde beta-laktam allerjisi tanısında intradermal geç okumanın da kullanıldığı çalışmalar olsa da,^{91-92,112} bu testlerin sensitivitesi düşük olduğu için⁵⁰ hastaların çoğuna provokasyon testi ile tanı konur.^{91,110,112}

Antibiyotik kullanımı sırasında üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme hikayesi geç beta-laktam ilaç allerjisi olanlarda olmayanlara göre daha düşük oranda saptandı. Bu durum geç beta-laktam ilaç allerjisi şüphesi yaratan fakat allerji tanısı almayan reaksiyonlarda döküntünün sıklıkla enfeksiyona sekonder olduğunu desteklemektedir. Çocukluk çağında döküntülü viral enfeksiyonlarda prodromal

dönemde veya hastalık fazında genelde üst solunum yolu enfeksiyonları eşlik ettiği için bu bulgu doğru bir bulgudur.¹¹⁵

Erişkinlerde NSAİİ allerjisi konusunda bilgi birikimi çok olmasına rağmen çalışmalar çocuklarda provokasyon testleri etik ve metodolojik zorluklar içerdiğinden az sayıdadır⁷³. Aspirin ve Reye sendromu arasındaki ilişkiden¹¹⁶⁻¹¹⁷ dolayı özellikle çocukluk yaş grubunda ibuprofen ve parasetamol¹¹⁸ dışındaki diğer NSAİİ'lar daha az kullanılır.¹¹⁹ NSAİİ allerjisi erişkinlerde iki ayrı patofizyolojiye göre sınıflandırılmıştır. Tek bir ilaca ya da o ilaçla aynı gruptaki diğer ilaçlara spesifik olarak allerjik olan immünolojik temelli “tek reaktif” grup ve birden fazla gruptaki NSAİİ'a karşı allerjik olan ve allerjik etkilerin COX-1 inhibisyonuna sekonder ortaya çıktığı “çapraz reaktif” gruptur.⁶⁴ Bu iki grupta da kliniğe göre farklı alt tipler bulunmaktadır.

NSAİİ allerjisinde prevalansına yönelik çalışmaların sonuçları farklıdır. Genel popülasyonda anket bazlı yapılan bir çalışmaya göre çocuklarda NSAİİ allerjisi frekansı %0.3 olarak belirlenmiştir.¹²⁰ Lesko ve ark.nın prospektif çalışmasında 2 yaş altındaki 27000 ateşli çocuk hasta parasetamol ve ibuprofen tedavisini allerjik reaksiyon yaşamadan tolere edebilmiştir.¹²¹ Diğer yandan pediatrik allerji merkezlerine refere edilen hastalar arasında NSAİİ allerjisi oranı yüksektir. İspanya'da Zambonino ve ark. NSAİİ allerjisi ön tanısı ile başvuran hastaların %68'inde provokasyon testleri sonucunda NSAİİ allerjisi tanısı saptamıştır¹²². Fransa'daki başka bir merkezde ise bu oran %49.4'tür.¹²³ Çalışmamızda NSAİİ allerjisi ön tanısıyla 54 hasta ve 72 reaksiyon değerlendirilmiş, hastaların %28'ine, reaksiyonların ise %26'sına NSAİİ allerjisi tanısı konmuştur. Bu farklılıklar ailelerin verdiği hikayenin tutarlılığından, çalışmaya alınan hasta sayısından ve hasta popülasyonunun çeşitliliğinden kaynaklanabilir.

Bu çalışmada yaş, cinsiyet, astım, ve diğer allerjik hastalıklar, ailede allerji hikayesi yönünden NSAİİ allerjisi tanısı alan ve almayan gruplar arasında fark saptanmamıştır. Fakat atopi ve ev tozu akarı duyarlılığı NSAİİ allerjisi tanısı alan grupta tanı almayan gruba göre istatistiksel anlamlı fark gösterilemese de daha yüksek saptanmıştır (%46.7'ye %5.3, p=0.062). Hastaları tek reaktif ve çapraz reaktif olarak iki grupta sınıflandırdığımızda demografik faktörler yönünden gruplar

benzerdi. Zambobino ve ark. tarafından yapılan çalışmada yaş ve cinsiyet yönünden NSAIİ allerjisi olan ve olmayanlar; NSAIİ allerjisi olanlarda tek reaktif ve çapraz reaktif hastalar arasında fark saptanmamıştır. Bu iki alt grup atopik hastalıklar ve aeroallerjen duyarlılığı yönünden karşılaştırılmış, *D. pteronyssinus*, *Alternaria*, *Olea Euphratica* duyarlılıkları ve besin allerjisi çapraz reaktif olan grupta daha sık bulunmuştur.¹²² Sadece çapraz reaktif NSAIİ allerjisi olan çocuk hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada hastaların %83'ünde astım, %88'inde bir veya daha fazla aeroallerjen duyarlılığı saptanmış, bunların çoğunluğunun ev tozu akarı olduğu belirtilmiştir.¹²⁴ Çocuklardaki NSAIİ'nin patofizyolojisi erişkinlerdeki kadar açık ve net değildir. Tek reaktif ve çapraz reaktif sınıflandırılmasının çocuklarda kullanılabilirliğini belirlemek için daha çok sayıda hastayı içeren tanımlayıcı ve epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

NSAIİ ön tanısı ile değerlendirilen çocukluk yaş grubundaki hastalarda şüpheli reaksiyon hikayesinde anjiyoödem NSAIİ allerjisi tanısı alanlarda almayanlara göre daha sık rastlanmaktadır.^{74-75,122,125-127} Bizim çalışmamızda da anjiyoödem hikayesi NSAIİ allerjisi tanısı alanlarda; MPE ve ürtiker hikayesi tanı almayanlarda daha sık saptanmıştır. Bu belirtilerin ortaya çıkmasında beta-laktam grubu ilaçlarda olduğu gibi¹¹⁰ enfeksiyöz ajanlarla ilaç arasındaki etkileşimin katkısı olabilir. Tek değişkenli regresyon analizinde hikayede anjiyoödem olması, tek çeşit ilaçla reaksiyonun ortaya çıkması ya da ilaç alımı ile reaksiyonun ortaya çıkması arasındaki sürenin bir saatten kısa olması NSAIİ allerjisi için risk faktörü iken, çok değişkenli regresyon analizinde bu etkisini yitirmiştir. Tek ilaç alımından sonra reaksiyonun ortaya çıkması tek başına risk faktörü olarak kalmıştır. NSAIİ allerjisi ön tanısıyla başvuran hastaların önemli bir kısmına hikayede üst solunum yolu enfeksiyonu eşlik etmektedir. Bu durumda antipiretik amaçlı kullanılan NSAIİ yanında dekonjestan, öksürük şurubu ya da antibiyotik gibi diğer ilaçların kullanım oranı da artmaktadır. Bu yüzden enfeksiyöz ajanlarla alınan ilaçlar arasında etkileşim olması daha yüksek oranda beklenen bir bulgudur. Reaksiyon sırasında tek çeşit ilaç kullanımının risk faktörü olarak ortaya çıkması bu durumla ilişkili olabilir.

NSAIİ allerjisi şüphesi olan çocuklarda beta-laktam allerjilerinde olduğu gibi ilaç alımı ile ortaya çıkan reaksiyon arasındaki süreye göre sınıflandırmak mümkündür. NSAIİ allerjisi tanısı alan hastalarda reaksiyonun ani (ilaç alımından

sonraki bir saat içinde) ortaya çıkması bizim çalışmamızda da olduğu gibi daha siktir¹²² fakat çapraz reaktif ve tek reaktif grupları arasında bu sınıflamaya ilişkin bir fark gösterilememiştir.

Çalışmamızda NSAİİ provokasyonu pozitif olan reaksiyonlarda en sık deri tutulumu, (özellikle anjiyoödem) meydana geldi. GİS ve/veya solunum sistem tutulumuna ait aşikar bir bulgu gözlenmedi. Bununla birlikte, SFT yapılabilen pozitif ilaç provokasyonlarının %41'inde SFT'de %FEV₁'de düşme meydana geldi. İlaç provokasyonu sırasında her basamaktan hemen önce ve ilacı aldıktan yarım saat sonra SFT yapıldığı için hastalar yakın izlendi ve FEV₁ değerinde %15'lik düşüş saptandığı anda provokasyon sonlandırıldı ve hastaya tedavi verildi. Provokasyon sırasında SFT'nin sürekli monitorizasyon amaçlı kullanımı sayesinde literatürdeki çalışmaların aksine çalışmamızda NSAİİ provokasyon testlerinde hayatı tehdit edici ve/veya adrenalin gerektiren bir durum yaşanmadığı düşünülmektedir.¹²² Çalışmamızın sonuçlarına göre NSAİİ allerjisi olan çocuk hastaların değerlendirilmesinde ilaç provokasyon testi sırasında sık SFT kullanımının yararı yüksektir.

Ayrıca çalışmamızda SFT'de FEV₁'de düşme meydana gelen hastaların hiçbirinde astım hikayesi yoktu. Literatürde NSAİİ allerji hikayesi bulunmayan fakat astımı olan çocuk hastalara yapılan NSAİİ provokasyonlarının bir kısmında bazı SFT parametrelerinde düşme ortaya çıktığı belirtilmiştir.⁶⁸ Astımlı çocuklarda aspirin ilişkili solunum yolu hastalığını (AERD) ve risk faktörlerini tanımlamak için yapılan bu çalışmalarda %28,¹²⁸ %16,¹²⁹ %21,¹³⁰ %2.7¹³¹ gibi birbirinden farklı oranlarda SFT'de bozulma saptanmıştır. Çelişkili sonuçlar, çalışma popülasyonlarının klinik durumlarının, provokasyon yöntemlerinin ve değerlendirme metodlarının birbirinden farklı olmasına bağlı olabilir.

Çocukluk çağında en sık NSAİİ allerjisine neden olan ilaç ibuprofen, ikinci sırada ise aspirin olarak belirtilmiştir.^{122,123} Parasetamol bu iki ilaca göre daha az oranda ilaç allerjisine neden olmaktadır.¹³² Çalışmamızda da oral provokasyon testi sonucunda en sık reaksiyona neden olan ilaç ibuprofen olarak saptandı. İbuprofenden sonra sırasıyla en sık allerjiye neden olan NSAİİ'lar aspirin, parasetamol ve metamizoldü. Parasetamol allerjisi 15 hastanın 3'ünde (%20) saptandı. Bu

hastalardan biri çapraz reaktif diğerleri tek reaktif grubunda idi. Çapraz reaktif NSAİİ allerjili hastaları inceleyen bir çalışmada hastaların %25'inde parasetamol allerjisi de olduğu ortaya konmuştur.¹²⁴ Bu nedenle, farklı NSAİİ allerjisi şüphesiyle başvuran hastalarda ateş düşürücü olarak çok sık kullanılan parasetamol allerjisinin de araştırılması gerekir.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarda astım ve diğer allerjik hastalıklar ve atopi önemli derecede pozitif bulunmuştur. Buna merkezimizin Türkiye'deki üçüncü basamak çocuk allerji kliniklerinden biri olmasının katkısı büyüktür.

Çalışmamızın limitasyonlarından biri beta-laktam allerjisi nedeniyle deri testi yapılan hastalardan pozitif sonuç elde edilenlerde ilaç allerjisi tanısı için altın standart test olan provokasyon testinin yapılmayışı olabilir. Fakat çalışmamızın amacı deri testinin duyarlılığını ölçmek değildi. Bu yüzden deri testi pozitif olan hastalar "beta-laktam allerjisi var" olarak değerlendirildi. Deri testi negatif olanlara beta-laktam allerjisini dışlamak için provokasyon testi yapıldı. Beta-laktam allerjisini test etmek için kullanılan deri testi güvenilir ve standarttır. Çocuklarda yapılan bu çalışmanın etik yönü düşünülecek olursa deri testi pozitif olduğunda provokasyon testi yüksek ihtimalle pozitif olacağı için bu hastalara ek provokasyon testi yapılmamıştır. Ayrıca literatürde de benzer çalışmalar da vardır. İkinci bir konu ise, çalışmamızda deri testlerinde amoksisilinin kullanılmamış olmasıdır. Amoksisilinin Türkiye'de klavulanik asit olmadan tek başına intravenöz formu yoktur. Amoksisilin-klavulanik asit ile yapılan deri testi pozitif olan hastalara tek başına amoksisilin ya da klavulanik asit ile deri testi yapmak klavulanik asit allerjisi olup olmadığını gösterecektir. Bu da hastaların kullanabilecekleri ilaç çeşidini arttıracaktır.

Sonuç olarak; çalışmamızda erken ve geç tip beta laktam ve NSAİİ allerjisi ön tanısı ile başvuran hastaların demografik özellikleri, şüpheli ilaç reaksiyonlarında görülen semptomlar ile ilaç allerjisi tanısı arasındaki ilişki incelenmiştir. Erken ve geç tip beta laktam ve NSAİİ allerjisi sırasıyla %22.4, %14.6 ve %27.8 oranında saptanmıştır. Beta-laktam allerjisi ön tanısına neden olan reaksiyon hikayesinde erken tip reaksiyonlar için GIS tutulumu ve hastaneye yatışın olması, geç tip reaksiyonlar için de anjiyoödem varlığı beta-laktam allerjisi tanısı riskini

arttırmaktadır. Ayrıca NSAİİ provokasyonlarında SFT kullanımı provokasyon testlerini daha güvenli hale getirmektedir. Çalışmamız çocukluk çağında ilaç allerjilerinin patogenezi ve sınıflandırılması konusunda yapılacak daha geniş kapsamlı prospektif araştırmalar için yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Erken tip beta-laktam allerjisi şüphesiyle başvuran çocukların % 22.4'ü (1/5), geç tip beta-laktan allerjisi şüphesiyle başvuran çocukların %14.6'sı (1/7), NSAİİ allerjisi şüphesi ile başvuran çocukların % 27.8'i (1/4) ilaç allerjisi tanısı almıştır.
2. Demografik özellikler, atopi, allerjik hastalık hikayesi ve ailede allerjik hastalık ya da ilaç allerjisi hikayesi erken ve geç tip beta-laktam allerjisi ve NSAİİ allerjisi tanılarını için risk faktörü değildir.
3. Geç tip beta-laktam allerjisi tanısı alanlarda demografik özelliklerden sadece atopi allerji tanısı almayanlara göre daha yüksek oranda bulunmuştur.
4. Erken tip beta-laktam allerjisi bulunan hastalarda seftriakson allerjisi (%45.5) önemli yer tutarken geç tip reaksiyonlarda amoksisilin-klavulanik asit (%75) allerjisi daha sık saptanmıştır.
5. Geç tip beta-laktam allerjisi şüphesi ile başvuran hasta sayısı (103) erken tipe göre (49) daha fazladır.
6. Geç tip şüpheli beta-laktam reaksiyonlarında ilaç allerjisi tanı oranı (%14.6) erken tipe göre (%22.4) daha düşüktür.
7. Erken tip beta-laktam allerjisi olanlara daha çok deri testi ile (%73) geç tip beta-laktam allerjisi olanlarda daha çok provokasyon (%69) testi ile tanı konmuştur.
8. Geç tip beta-laktam allerjisi tanısında ilaç yama testi ve intradermal geç okuma önerilmesine rağmen sadece iki hastada yama testinde pozitiflik saptanırken 11 hastaya ilaç provokasyon testi ile tanı konmuştur.
9. Erken tip beta-laktam allerjisi tanısı için reaksiyon sırasında GIS tutulumu [OR:9.091, %95 GA: (1.194-69.209), p=0.033] ve hastaneye yatış, riski arttırırken ve hastaneye yatış [OR:6.036, %95 GA: (1.240-29.375), p=0.026], geç tip beta-laktam allerjisi tanısı için anjiyoödem [OR:3.759, %95 GA: (1.240-11.398), p=0.009] riski arttırmaktadır.
10. NSAİİ allerjisi ön tanısı ile başvuran hastaların yaklaşık 1/4'ü NSAİİ allerjisi tanısı almıştır. En sık ibuprofen allerjisi saptanmıştır (%42).

11. NSAİİ allerjilerinde çocukluk yaş grubunda erişkin yaş grubunda olduğu gibi tek reaktif ve çapraz reaktif gruplar saptanmıştır.
12. NSAİİ provokasyonu yapılırken sık SFT yapmak semptom ve bulgular ortaya çıkmadan erken dönemde pozitif provokasyon tanısı konmasına neden olmuş ve ciddi reaksiyon riskini önlemiştir.
13. NSAİİ allerjisi tanısında allerjik ilaç reaksiyonu hikayesinde tek çeşit ilaç kullanımı riski arttırmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Caubet JC, Eigenmann PA. Diagnostic issues in pediatric drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 341-7.
2. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 684-700.
3. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 191-8.
4. Solensky R. Allergy to β -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1442-2.e5.
5. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy. *Arch Fam Med* 2000; 9: 722-6.
6. Martínez JA, Ruthazer R, Hansjosten K, Barefoot L, Snyderman DR. Role of environmental contamination as a risk factor for acquisition of vancomycin-resistant enterococci in patients treated in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1905-12.
7. Clavenna A, Bonati M. Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 749-55.
8. Çelik G, Pichler WJ, Adkinson Jr. NF. Drug Allergy. *Drug Allergy*. In: Adkinson NF, Bchner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER, editors. *Middleton's Allergy Principles & Practice*, 7th edition. Philadelphia, Mosby Press, 2008; 1205-1226.
9. Çelik G. İlaç Allerjilerine Yaklaşım. In: Kalyoncu AF (ed.) *Allerji Hastalıklarında Yeni Ufuklar-Çocuk ve Erişkinde Astım ve Allerji Hastalıkları*, 1. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri Yayıncılık, 2010; 141-68.

10. Park BK, Kitteringham NR, Powell H, Pirmohamed M. Advances in molecular toxicology-towards understanding idiosyncratic drug toxicity. *Toxicology* 2000; 153: 39-60.
11. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS, ve ark; BSACI. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 43-61.
12. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 259-273.e78.
13. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2): S126-37.
14. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 373-97.
15. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 773-86.
16. Hagan JB. Anaphylactoid and adverse reactions to radiocontrast agents. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 507-19.
17. Pichler W, Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, ve ark. 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; 113: 832-6.
18. Padovan E. T cell response in penicillin allergy. *Clin Exp Allergy* 1998 (Suppl 4); 28: 33-36.
19. Padovan E, Mauri-Hellweg D, Pichler WJ, Weltzien HU. T cell recognition of penicillin G: structural features determining antigenic specificity. *Eur J Immunol* 1996; 26: 42-8.

20. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am* 2010; 94: 645-64.
21. 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; 126: 1393-407.
22. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 301-5.
23. Pichler WJ. Direct T-cell stimulations by drugs--bypassing the innate immune system. *Toxicology* 2005; 209: 95-100.
24. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of American Medical Association*. 1998; 279: 1200-5.
25. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA* 1995; 274: 29-34.
26. 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.
27. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 309-16.
28. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 501-6.
29. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol*. 2000; 136: 849-54.

30. Gomez MB, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, ve ark. Immediate allergic reactions to betalactams: facts and controversies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 261–266.
31. Cetinkaya F, Cag Y. Penicillin sensitivity among children without a positive history for penicillin allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 278-80.
32. Juan WH, Yang LC, Hong HS. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by topical lindane. *Dermatology* 2004; 209: 239–240.
33. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C ve ark. Association between presence of HLA-B-5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359: 727-32.
34. Romano A, De Santis A, Romito A, Di Fonso M, Venuti A, Gasbarrini GB, ve ark. Delayed hypersensitivity to aminopenicillins is related to major histocompatibility complex genes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 433-7.
35. Pirmohamed M, Lin K, Chadwick D, Park BK. TNF alpha promoter region gene polymorphisms in carbamazepine-hypersensitive patients. *Neurology* 2001; 56: 890-6.
36. Volcheck GW. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 357-71.
37. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002; 57 Suppl 72: 37-40.
38. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, ve ark. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111-8.
39. Ardern-Jones MR, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 7: 672-83.

40. Messaad 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.
41. 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; 57: 45-51.
42. Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 2778-91.
43. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 629-30.
44. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61: 1377-84.
45. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, ve ark; 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; 58: 854-63.
46. Bousquet PJ, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, Lefrant JY, Demoly P, Romano A. Curr Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Pharm Des* 2008; 14: 2792-802.
47. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1597-601.
48. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Akkol N, Bahat E, Sonmez FM, ve ark. Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 82-5.

49. A Soyer OU, Aytac S, Tuncer A, Cetin M, Yetgin S, Sekerel BE. Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 895-9.
50. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, ve ark.; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 961-72.
51. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, ve ark.; ENDA;EAACI. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59: 1153-60.
52. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 201-20.
53. Macy E, Schatz M, Lin CK, Poon K- Y. The falling rate of positive penicillin skintests from 1995 to 2007. *Perm J* 2009; 13: 12-8.
54. Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed to oralpenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1111-5.
55. Macy E, Burchette R. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing:multi-year follow-up. *Allergy* 2002; 57: 1151-8.
56. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, ve ark. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001; 56: 850-6.
57. Moore N, Biour M, Paux G, Loupi E, Begaud B, Boismare F, ve ark. Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. *Lancet* 1985; 2: 1056-8.
58. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, ve ark. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 918-24.

59. Demoly P, Romano A. Update on beta-lactam allergy diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 9-14.
60. Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, Di Fonso M, Papa G, ve ark. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by *in vivo* tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 169-74.
61. Sanz ML, Gamboa PM, Antépara I, Uasuf C, Vila L, Garcia-Avilés C, ve ark. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 277-86.
62. Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, Rongier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drugreactions. *Allergy* 2001; 56: 688–692.
63. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 175-81.
64. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, ve ark. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011; 66: 818-29.
65. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *British Medical Journal* 2004; 328: 434.
66. Erbagci Z. Multiple NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria is correlated with delayed, pronounced and prolonged autoreactivity. *J Dermatol* 2004; 31: 376–82
67. Quiralte J, Blanco C, Delgado J, Ortega N, Alcántara M, Castillo R ve ark. Challenge based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced-reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 182–8

68. Asero R. Oral aspirin challenges in patients with a history of intolerance to single nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 713–6.
69. Layton D, Marshall V, Boshier A, Friedmann P, Shakir SA. Serious skin reactions and selective COX-2 inhibitors: a case series from prescription-event monitoring in England *Drug Saf* 2006; 29: 687–96.
70. Sanchez-Borges M, Capriles-Hurett A, Caballero-Fonseca F. How safe are COX-2 inhibitors in NSAID sensitive subjects with cutaneous reactions? *Allergy Clin Immunol Int* 2003; 15: 110-13.
71. Sanchez-Borges M, Capriles-Hurett A, Caballero-Fonseca F. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 201–4.
72. Sanchez-Borges M, Capriles-Hurett A, Caballero-Fonseca F. Valdecoxib is a safe alternative drug for NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S171.
73. Settiple RA, Constantine HP, Settiple GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. *Epidemiology and review. Allergy* 1980; 35: 149-54.
74. Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 376–80.
75. Capriles-Behrens E, Caplin J, Sanchez-Borges M. NSAID facial angioedema in a selected pediatric atopic population. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 277–9.
76. Sanchez-Borges M, Capriles-Hurett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 101–6.

77. Bousquet PJ, Demoly P, Romano A, Aberer W, Bircher A, Blanca M, ve ark.; Global Allergy, Asthma European Network (GALEN) and Drug Allergy and Hypersensitivity Database (DAHD) and the European Network for Drug Allergy (ENDA). Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GALEN platform. The Galenda project. *Allergy* 2009; 64: 194-203.
78. Aberer W, Kränke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 567-84.
79. Messaad 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.
80. Bachmeyer C, Vermeulen C, Habki R, Blay F, Leynadier F. Acetaminophen (paracetamol)-induced anaphylactic shock. *South Med J* 2002; 95: 759-60.
81. Palma-Carlos AG, Medina M, Palma-Carlos ML. Skin tests in NSAIDS hypersensitivity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006; 38: 182-5.
82. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G ve ark. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111-8.
83. Johansson S G, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF ve ark. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113: 832-6.
84. Sampson H. A, Munoz-Furlong A, Campbell R. L, Adkinson N. F. Jr, Bock S. A, Branum A, ve ark. 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; 117: 391-7.

85. Sampson H. A. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003; 111: 1601-8.
86. 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. 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.
88. Adkinson NF Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 567-72.
89. Romano A. Recognising antibacterial hypersensitivity in children. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 101-12.
90. Blanca M, Thong B. Progress in understanding hypersensitivity drug reactions: an overview. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 337-40.
91. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, ve ark. 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.
92. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999; 104: e45.
93. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Viola M, Bousquet PJ. Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics* 2008; 122: 521-7.
94. Blanca M, Vega JM, Garcia J, Carmona MJ, Terados S, Avila MJ, ve ark. Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of the

- incidence in subjects allergic to beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 475-81.
95. 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.
 96. Blanca-López N, Zapatero L, Alonso E, Torres MJ, Fuentes V, Martínez-Molero MI, ve ark. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009; 64: 229-33.
 97. Van Arsdell PP Jr. Classification and risk factors for drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991; 11: 475-492.
 98. 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.
 99. 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.
 100. 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.
 101. Atanasković-Marković M, Velicković TC, Gavrović-Jankulović M, Vucković O, Nestorović B. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 341-7.
 102. Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, Echechipia S, Gastaminza G, Muñoz D, ve ark. Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to

- penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin. *Allergy* 1994; 49: 108-13.
103. Sogn DD, Evans R 3rd, Shepherd GM, Casale TB, Condemni J, Greenberger PA, ve ark. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1025-32.
 104. Weiss M, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicilin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988; 18: 525-40.
 105. Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. A cooperative prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 339-45.
 106. Levine BB, Redmond AP. Minor haptenic determinant-specific reagins of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1969; 35: 445-55.
 107. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 185-90.
 108. Torres MJ, Blanca M; European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI Interest Group On Drug Hypersensitivity. Importance of skin testing with major and minor determinants of benzylpenicillin in the diagnosis of allergy to betalactams. Statement from the European Network for Drug Allergy concerning AllergoPen withdrawal. *Allergy* 2006; 61: 910-1.
 109. Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, Daures JP, Demoly P. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing

- in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1314-6.
110. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, ve ark. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64: 183-93.
 111. 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.
 112. Blanca-López N, Zapatero L, Alonso E, Torres MJ, Fuentes V, Martínez-Molero MI, ve ark. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009; 64: 229-33.
 113. Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N, Fernandez TD, Cornejo-Garcia JA, Mayorga C, ve ark. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 822-8.
 114. Lass J, Odlind V, Irs A, Lutsar I. Antibiotic prescription preferences in paediatric outpatient setting in Estonia and Sweden. *Springerplus* 2013; 2: 124.
 115. Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. *Arch Dis Child* 2011; 96: 590-5.
 116. Fölster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood--infectious (direct) exanthems. Part 1: Classic exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 309-16.
 117. Committee on Infectious Diseases. Aspirin and Reye syndrome. *Pediatrics*. 1982; 69: 810-2.
 118. Rosefsky JB. Ibuprofen safety. *Pediatrics* 1992; 89: 166-7.

119. Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, Hugo VB. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in preschool children. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2007; 15; 3: 114-22.
120. Settipane RA, Constantine HP, Settipane GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. *Epidemiology and review. Allergy* 1980; 35: 149-54.
121. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999; 104: e39.
122. Zambonino MA, Torres MJ, Muñoz C, Requena G, Mayorga C, Posadas T, ve ark. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 151-9.
123. Hassani A, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, De Blic J, Scheinmann P. *Eur J Dermatol*. Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. 2008; 18: 561-5.
124. Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, See Y, Goh A, ve ark. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs among young, Asian, atopic children. *Pediatrics* 2005; 116: e675-80.
125. Botey J, Ibero M, Malet A, Marin A, Eseverri JL. Aspirin-induced recurrent urticaria and recurrent angioedema in non-atopic children. *Ann Allergy* 1984; 53: 265-7.
126. Díaz Jara M, Pérez Montero A, Gracia Bara MT, Cabrerizo S, Zapatero L, Martínez Molero MI. Allergic reactions due to ibuprofen in children. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 66-7.
127. Botey J, Navarro C, Aulesa C, Marín A, Eseverri JL. Acetyl salicylic acid induced-urticaria and/or angioedema in atopic children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1988; 16: 43-7.

128. Rachelefsky GS, Coulson A, Siegel SC, Stiehm ER. Aspirin intolerance in chronic childhood asthma: Detected by oral challenge. *Pediatrics* 1975; 56: 443-8.
129. Fischer TJ, Guilfoile TD, Kesarwala HH, Winant JG Jr, Kearns GL, Gartside PS, ve ark. Adverse pulmonary responses to aspirin and acetaminophen in chronic childhood asthma. *Pediatrics* 1983; 71: 313-8.
130. Towns SJ, Mellis CM. Role of acetyl salicylic acid and sodium metabisulfite in chronic childhood asthma. *Pediatrics* 1984; 73: 631-7.
131. Hussein A. The incidence of analgesics intolerance in asthmatic children detected by history and inhalation challenge with lysine acetylsalicylate. *Klin Padiatr* 1989; 201: 1-5.
132. Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Bourgeois ML, Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: a study of 25 cases. *Allergy* 2005; 60: 1174-7.

8. EKLER

EK-1. İLAÇ ALLERJİSİ ANAMNEZ FORMU (Tümü doktor tarafından doldurulmaktadır)

Adı Soyadı: _____ **Dosya No:** _____ **Cinsiyeti:** _____
Doğum tarihi: _____
Başvuru Tarihi: **Başvuruda yaş:** **Vücut Ağırlığı:** **Boy:** _____
Adres: _____ **Tel. No:** _____

Şikayet:

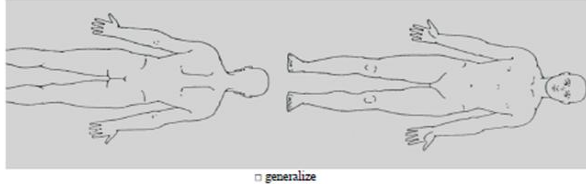
İlaç reaksiyonu görülme şekli: **ANAFİLAKSİ** VAR YOK
Anafilaksi varsa şiddeti: HAFİF ORTA AĞIR

1) Deri Bulguları

Morfoloji ve lokalizasyonlar:

Ağız çevresinde kızarıklık	Maküler döküntü	Makülopapüler döküntü	Ürtiker
Anjiyoödem (lokalizasyon)	Yalnız kaşıntı	AGEP	Ekzematoid ekzantem
Eritema ekzudativum multiforme	Fiks ilaç erupsiyonu	Kontakt Dermatit: Topikal neden Hematojen neden	Purpura: Palpable, Hemorajik nekrotizan, visseral organ tutulumu
Konjunktivit	Ürtikeryal Vaskülit	SJS / TEN	Diğer:

Lezyonların dağılımı ve veri:



AYIRICI TANI:

-
-
-

2) Gastrointestinal ve Solunum sistemi semptomları:

Bulantı	Kusma	Diyaire	Karın ağrısı/GIS krampı	Ağız kaşıntısı
Öksürük	Ses kısıklığı	dispne	Wheezing	Siyanoz
Rinit	Hapşırma	Rinore	Burun tıkanıklığı	

3) **Kardiyovasküler Semptomlar:**

Taşikardi KTA	Hipotansiyon TA:	Aritmi	Kollaps	Konfüzyon	Vizüel bozukluklar
------------------	---------------------	--------	---------	-----------	-----------------------

4) **Psşik Semptomlar:**

Korku/Panik	Bayılma	Vertigo	Terleme	Parestezi	Hiperventilasyon
-------------	---------	---------	---------	-----------	------------------

5) **Eşlik eden diğer semptomlar:**

Karaciğer tutulumu	Böbrek tutulumu	Akciğer tutulumu	Periferik nöropati	Ağrı/Yanma hissi (Lokalizasyon)	Ödem Lokalizasyon
Artralji/miyalji (Lokalizasyon)	Ateş	Halsizlik	Lenfadenopati		

Katkıda Bulunan Faktörler:

Viral enfeksiyon	Grip	Egzersiz	Ateş	Stres	Fotosensitivite	Diğer
---------------------	------	----------	------	-------	-----------------	-------

Reaksiyon gözlenmeden önce kullanılan ilaç/ lar:

İlacın jenerik ismi ± katkı maddesi ve endikasyonu	Günlük verilme tedavi süresi	doz/ yolu/	Dozla reaksiyon arasındaki süre	Aynı ilaç daha önce kullanılmış mı
				Hayır/Evet/Bilinmiyor Semptom:
				Hayır/Evet/Bilinmiyor Semptom:
				Hayır/Evet/Bilinmiyor Semptom:
				Hayır/Evet/Bilinmiyor Semptom:

Kullanılmakta olan diğer ilaçlar ve kullanım süresi:

Akut ilaç reaksiyonunda uygulanan tedavi:

Tedavi uygulanmadı	Şüpheli ilaç kesildi	Adrenalin	Antihistaminik	Kortikosteroid
Bronkodilatör	Şok tedavisi	Yerine kullanılan ilaç:		

Özgeçmiş:

1. Çocuğunuz doğduğunda vücut ağırlığı:.....
2. Kronik hastalığı var mı? A. Evet.....
B. Hayır
3. Çocuğunuz ilaç allerjisi nedeniyle Acil servise başvurdu mu? A.Evet
B.Hayır
4. Çocuğunuz ilaç allerjisi nedeniyle hastaneye yattı mı? A.
Evet.....YBÜ'de B.Hayır
5. Yattı ise kaç gün yattı
6. Yattı ise kaç kez bu nedenle yattı?

7. Annenin öğrenim durumu nedir?

Okur-yazar değil	Okur-yazar	İlkokul mezunu	Ortaokul mezunu	Lise mezunu	YO/üniversite m.
------------------	------------	----------------	-----------------	-------------	------------------

8. Babanın öğrenim durumu nedir?

Okur-yazar değil	Okur-yazar	İlkokul mezunu	Ortaokul mezunu	Lise mezunu	YO/üniversite m.
------------------	------------	----------------	-----------------	-------------	------------------

9. AİLE & ÇEVRE

Anne	Astım	Allerjik rinit	Atopik dermatit	Yok
Baba	Astım	Allerjik rinit	Atopik dermatit	Yok
Kardeş	Astım	Allerjik rinit	Atopik dermatit	Yok
Evde sigara içimi				
Ailede ilaç allerjisi öyküsü				

10. Evde yaşayanların toplam geliri

0-500TL	500-1000 TL	1000-1500 TL	1500-2000 TL	2000-3000 TL	>3000 TL
---------	-------------	--------------	--------------	--------------	----------

11. Hastanın deri testleriyle belirlenmiş atopisi var mı? (Birden fazla şık işaretlenebilir)

a. Evet

Ev tozu akarı	Polen	Evcil hayvan tüyü	besin	mantar	diğer
---------------	-------	-------------------	-------	--------	-------

b. Hayır

c. Deri testi yapılmamış.

12. Hastanızın allerjik bir hastalığı var mı? (Birden fazla şık işaretlenebilir)

Allerjik rinit	A.konjunktivit	Atopik dermatit	Besin allerjisi	Aspirin intoleransı	Kronik veya rekürren ürtiker
Astım	Diğer.....				

13. Hastanızın astımı varsa.....

Çocuğunuzun astım semptomları kaç yaşında başladı?.....

Çocuğunuza astım tanısı ilk kez kaç yaşında konuldu?

Halen kullandığı ilaç

tedavisi:.....

.....

Astım şiddeti:

14. Anketin doldurulduğu muayenedeki solunum fonksiyonu ve reversibilite değerlerini belirtiniz.

	BAZAL	2 puff ventolinden 20 dak. sonrası
FVC (%)		
FVC abs		
FEV1 (%)		REV
FEV1 abs		
FEV1/FVC		
PEF (%)		
PEF abs		
FEF27-75 (%)		
FEF25-75 abs		

15. Yapılmışsa PC20 veya PD20 sonucunu belirtiniz.....

16. Laboratuvar sonuçları;

Reaksiyonun olduğu dönem		Reaksiyon dışı	
Total IgE		Total IgE	
Hemoglobin		Hemoglobin	
Lökosit		Lökosit	
Lenfosit %		Lenfosit %	
Monosit %		Monosit %	
Nötrofil %		Nötrofil %	
Eozinofil %		Eozinofil %	
Bazofil%		Bazofil%	
Trombosit		Trombosit	

17. Deri Testi sonuçları:

1. İlaç:
2. İlaç

18. İlaç provokasyon Testi sonuçları: