



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

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI ve
HASTALIKLARI POLİKLİNİKLERİNE BAŞVURAN ve
SERVİSLERİNDE YATAN HASTALARDA İSTENMEYEN İLAÇ
REAKSİYONLARI ve İLAÇ ALLERJİSİ SIKLIĞININ
BELİRLENMESİ

Dr. Mevhibe Gülen UYANIKER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman

Doç. Dr. Semanur KUYUCU

MERSİN – 2011

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

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI ve
HASTALIKLARI POLİKLİNİKLERİNE BAŞVURAN ve
SERVİSLERİNDE YATAN HASTALARDA İSTENMEYEN İLAÇ
REAKSİYONLARI ve İLAÇ ALLERJİSİ SIKLIĞININ
BELİRLENMESİ

Dr. Mevhibe Gülen UYANIKER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman

Doç. Dr. Semanur KUYUCU

Bu tez, BAP-TF DTB (MGU) 2009-9 TU kodlu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
desteklenmiştir

MERSİN – 2011

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin tasarlanması ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Semanur KUYUCU' ya,

Eğitimim süresince sahip oldukları bilgi ve birikimlerinden yararlanma fırsatı veren tüm değerli hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Gülçin ESKANDARI' ye ve Biyokimya Anabilim Dalı' nda görevli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Biyoistatistik Anabilim Dalı' nda görevli arkadaşlarıma,

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer sağlık personeline,

Hayatım boyunca desteklerini hissettiğim ve hep yanımda olan sevgili anneme, babama ve kardeşıme,

Zor anlarımda yanımda olan eşim Selman UYANIKER' e

Dünyaya gelerek hayatımı aydınlatan Nilüfer' ime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mevhibe Gülen Uyaniker

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1 Giriş ve Tanımlar	10
2.2 İstenmeyen İlaç Reaksiyonlarının Sınıflandırılması	12
2.2.1 İlaç Allerjisinde Reaksiyonların Ortaya Çıkış Zamanına Göre Sınıflama	15
2.3 İstenmeyen İlaç Reaksiyonlarında Epidemiyolojik Özellikler	15
2.3.1 İnsidans ve Prevelans	15
2.3.2 Mortalite	16
2.3.3 İlaça Dayalı Risk Faktörleri	17
2.3.4 Tedavi Rejimine Dayalı Risk Faktörleri	18
2.3.5 Taşıyıcı İlişkili Risk Faktörleri	18
2.3.6 İlaç Allerjilerinde İmmunopatogenez	18
2.4 İlaç Allerjilerinde Klinik Tablolar	22
2.4.1 Erken Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları	22
2.4.2 Anafilaktoid/Pseudoallerjik İlaç Reaksiyonları	22
2.4.3 Sitotoksik Tip Reaksiyonlar	23
2.4.4 İmmün Kompleks Reaksiyonları	23
2.4.5 Gecikmiş Tip Reaksiyonlar	24
2.5 İlaç Allerjilerinde Hücrel Yanıt ve T-düzenleyici Hücreler	29

2.5.1 Düzenleyici T Hücre (Treg) Sınıflandırması	30
2.5.2 Düzenleyici T Hücrelerin Etki Mekanizmaları	32
2.6 İlaç Allerjilerinde Tanısal Yaklaşımlar	33
2.6.1 Detaylı Öykü	33
2.6.2 Fizik Muayene	35
2.6.3 Klinik Değerlendirme	36
2.7 İn-vivo Testler	37
2.7.1 Deri Testleri	37
2.7.2 Özgül İlaçlar İçin Standardize Deri Testleri	40
2.7.3 Deri Yama Testi	45
2.7.4 İlaç Provokasyon Testleri	47
2.8 İn-vitro Testler	51
2.8.1 RAST (Radio Allergo Sorbent Test)	51
2.8.2 CAST-ELİSA Lökotrien Üretim Testi	51
2.8.3 T Lenfosit Transformasyon Testi	51
2.9 İlaç Allerjilerinde Algoritmik Tanı Yaklaşımı	52
2.10 İlaç Allerjilerinde Yönetim ve Tedavi	55
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	58
3.1 İlaç Allerjisi Anket Formu Uygulaması	59
3.2 Deri Prik ve İntradermal Testleri	60
3.3 Yama Testleri	65
3.4 Provokasyon Testleri	69
3.5 Akım Sitometrik İmmün Hücre Çalışması	70
3.6 İstatistiksel Çalışma	73
4. BULGULAR	74
4.1 Genel Demografik ve Klinik Bulgular	74
4.2 Antibiyotiklere Bağlı İlaç Allerjisi Şüphesi Olan Olguların Değerlendirilmesi	80
4.3 Analjezik-antipiretiklere bağlı İlaç Allerjisi Şüphesi olan Olguların Değerlendirilmesi	89

4.4 Antiepileptik Grubu İlaçlara Bağlı İlaç Allerjisi Şüphesi Olan Olguların Değerlendirilmesi	93
4.5 Genel ve Lokal Anestezik Grubu İlaçlar ile Prik, İntradermal, Yama ve Provokasyon Testi Sonuçları	94
4.6 Diğer İlaçlar ile Prik, İntradermal, Yama ve Provokasyon Testi Sonuçları	94
4.7 Akım Sitometresi ile İnceleme	97
4.8 İlaç Allerjilerinde Tanımlanmış Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	99
5. TARTIŞMA	103
5.1 Antibiyotikler	104
5.2 Analjezik-Antipiretikler	113
5.3 Antiepileptikler	117
5.4 Diğer İlaçlar	119
5.5 İlaç Allerjilerinde Risk Faktörleri	120
SONUÇ VE ÖNERİLER	125
KAYNAKLAR	128
SİMGELER VE KISALTMALAR	153
ŞEKİLLER DİZİNİ	154
TABLolar DİZİNİ	155
EKLER	

EK-1: İlaç Allerji Anamnez Formu

ÖZET

Anne ve babalar tarafından bildirilen ilaç allerji öyküsü günlük klinik pratikte sık karşılaşılan bir problem olup tedavi seçeneklerini ciddi şekilde etkilemektedir. İlaç aşırı duyarlılığına yönelik olarak yapılan detaylı ve algoritmik tanısal inceleme doğru tanının konulmasını veya ilaç allerjisinin dışlanmasını sağlayarak hem hastaya hem hekime gelecek tedaviler açısından daha güvenilir bilgi ve önerilerle yol gösterici olmaktadır. Bu çalışma ile ilaç aşırı duyarlılığı şüphesiyle başvuran ya da değerlendirilen çocuklarda standart bir tanısal protokol uygulanarak gerçek ilaç allerji sıklığının belirlenmesi hedeflenmiştir.

Çalışmaya Mayıs 2009 ve Mart 2011 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı polikliniklerine ilaç şüphesi ile başvuran ebeveyn ya da hekim tarafından ilaç allerjisi şüphesi bildirilen veya çocuk servislerinde yatarken şüpheli ilaç allerjisi gelişen olgular alınmıştır ve standart bir tanısal protokolle izlenmişlerdir. Ani tip reaksiyon (1 saat içinde gelişen) öyküsüyle başvuran olgular erken okuma prik/intradermal testler ve ilaç provokasyon testleriyle şüpheli ilaçlara yönelik olarak değerlendirilmiştir. Ani olmayan tip reaksiyon (1 saatten sonra gelişen) öyküsüyle başvuran olgular yama test, erken ve geç okuma prik/intradermal testler ve ilaç provokasyon testleriyle şüpheli ilaçlara yönelik olarak değerlendirilmişlerdir.

Çalışmamızda başta antibiyotikler, analjezik-antipiretikler ve antiepileptikler olmak üzere ilaçlara aşırı duyarlılık şüphesi olan 97 çocuk değerlendirilmiştir. Bazıları birden fazla ilaca şüpheli aşırı duyarlılık reaksiyonu ile başvurmuş olup toplam 180 olgu değerlendirilmiştir. Çocukların 46' sı kız (%47,5), 51' i erkek (% 52,5) olup deri, yama ve provokasyon testleriyle değerlendirilmişlerdir. Yaş ortalamaları $6,97 \pm 4,25$ olarak bulunmuştur. Çocukların 26' sı (% 26,8) atopik olarak değerlendirilmiştir, 22' sinde (% 22,7) ailede ilaç allerji öyküsü vardır. Tüm olgular içinde 97 olgu (% 53,9) ani tip reaksiyonla (anafilaksi, ürtiker ve/veya anjioödem ve eritem), 83 olgu (% 46,1) ani olmayan tip reaksiyonla (çoğunlukla ürtikeryal, eritematöz, makülopapüler veya non spesifik döküntü) başvurmuşlardır. Reaksiyon ve değerlendirme arasındaki süre ortalama 5 aydır (minimum 1-maksimum 14 ay). Beta-

laktamlara karşı ani ve ani olmayan reaksiyon öyküsüyle değerlendirilen olguların 31' inde (%29,8) beta laktam allerjisi testlerle kanıtlanmıştır. Makrolidlere karşı ani ve ani olmayan tip reaksiyon öyküsüyle değerlendirilen 11 olgudan 3' ünde (% 27,2) makrolid allerjisi erken okuma prik/intradermal testlerle kanıtlanmıştır. Analjezik-antipiretik ilaç grubunda ise 40 (% 70,2) olgu ani tip reaksiyonla, 17 (% 29,8) olgu ani olmayan tip reaksiyonla değerlendirilmiştir; bunlar içinde 12 (% 21,1) olguda analjezik-antipiretik allerjisi testlerle kanıtlanmıştır. Antiepileptikler içinde ise tüm olgular ani olmayan tip reaksiyon ile değerlendirilip 3 (% 30) olguda antiepileptik allerjisi testlerle kanıtlanmıştır.

Çocuklarda ebeveynler tarafından bildirilen ilaç allerjileri oral provokasyon testlerini de içerecek şekilde ayırıcı tanı yapmadan ve ilaç önerilerinde bulunulmadan önce geniş bir şekilde değerlendirilmelidir. Kimi çocuklar bazı ilaçları tolere etmişken; kimileri edememiştir. Bir hekim tarafından değerlendirilen ilaç reaksiyonlarında test pozitifliğine daha çok rastlanmıştır ve bu olgularda reaksiyonlar daha ciddi seyretmiştir. Detaylı ve algoritmik tanısal değerlendirme ayırıcı tanı açısından çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: Ani tip reaksiyon, ani olmayan tip reaksiyon, ilaç deri testleri, istenmeyen ilaç reaksiyonu

ABSTRACT

To Determine the Frequency of Adverse Drug Reactions and Drug Allergy in Outpatients and Hospitalized Patients at Mersin University Faculty of Medicine Pediatric Departments

Parent or self-reported drug allergy is a frequent claim in daily clinical practice and has a considerable impact on prescription choices. A detailed and algorithmic diagnostic evaluation of for drug hypersensitivity may allows a proper diagnosis or exclusion, which provides patients and physicians with more reliable information and recommendations for future treatments. This study aimed to determine the real frequency of drug hypersensitivity in children admitted, or consulted for a presumptive diagnosis of drug allergy, using a standardized diagnostic protocol.

Children who had a parent-reported, or physician-reported drug allergy claim among all children admitted to outpatient and inpatient clinics of Mersin University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, between May 2009 and March 2011 were included in the study and evaluated with a standardized diagnostic protocol for drug allergy. Children with immediate manifestations (within 1 hour) underwent immediate-reading skin prick (SPT) and intradermal tests (IDT) and drug provocation tests (DPT) with the culprit drugs. Children with nonimmediate manifestations (after 1 hour) were assessed with drug patch tests, immediate and delayed reading prick and intradermal skin tests, and drug provocation tests.

We evaluated 97 children with a history of hypersensitivity reactions to drugs, mainly antibiotics, analgesic-antipyretics, and antiepileptics. Some of them are evaluated for multiple drugs. These children are evaluated for 180 cases. Skin, patch and challenge tests were performed in children; 46 (47,5%) of whom were female, 51 (52,5%) were male. Mean age was $6,97 \pm 4,25$. 22 (22,7%) of the subjects were atopic. 22 (22,7%) of the subjects had family history of drug allergy. Among all, 97 (53,9 %) had experienced immediate

manifestations (anaphylaxis, urticaria and/or angioedema, and erythema) and 83 (46,1 %) nonimmediate manifestations (mostly urticarial, erythematous, maculopapular or nonspecific rashes). The average time interval between the reaction and evaluation was 5 months (min 1-max 14 months). Among all of the cases (n=88) with immediate and non-immediate reactions to beta-lactams 28 (31,8%) were confirmed with diagnostic tests .Among 11 cases with immediate and non-immediate reaction history to macrolides 3(27,2 %) demonstrated positive immediate-reading SPT or IDT results .In analgesic-antipyretic group 40 (70,2 %) cases referred with immediate reactions, 17 (29,8%) with non-immediate reactions. Among all 12 (21,1%) of the cases had test proven analgesic-antipyretic allergy. In antiepileptic group all of the cases were evaluated for non-immediate reactions and among all (n=10) cases , 3 (% 30) were confirmed with diagnostic tests.

Children with parent-reported drug allergy should be evaluated with an exhaustive diagnostic work-up including oral provocation tests, before strict diagnosis and drug prohibitions are made. Many children tolerate the culprit drugs well after the acute episode of presumptive drug reactions, many of them are not. However, drug reactions observed by physicians are more often positive on tests and generally more serious. A detailed and algorithmic diagnostic evaluation is so important for distinct diagnosis.

Key words: Immediate reactions, non-immediate reactions, drug skin tests, adverse drug reaction

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İstenmeyen ilaç reaksiyonları günlük klinik pratikte sık karşılaşılan bir problem olup tedavi seçeneklerini ciddi şekilde etkilemektedir. Buna bağlı olarak tedavi maliyetleri ciddi şekilde artmaktadır. Hastanede yatan hastalarda istenmeyen ilaç reaksiyonlarının sıklığını daha doğru şekilde belirlemek mümkün olabilmekteyken ayaktan hastalar için bu durumun tersi söz konusudur. İlaç reaksiyonlarına yönelik olarak bildirimler ya yapılmamakta ya da yanlış yapılmaktadır. İlaç aşırı duyarlılığına yönelik olarak yapılan detaylı ve algoritmik tanısal inceleme doğru tanının konulmasını veya ilaç allerjisinin dışlanmasını sağlayarak hem hastaya hem hekime gelecek tedaviler açısından daha güvenilir bilgi ve önerilerle yol gösterici olmaktadır.

Bu çalışma ile ilaç aşırı duyarlılığı şüphesiyle başvuran ya da değerlendirilen çocuklarda standart bir tanısal protokol uygulanarak hastaların ve hekimlerin doğru şekilde bilgilendirilmesi ve yatan ve ayaktan hastalarda gerçek ilaç allerji sıklığının belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Giriş ve Tanımlar

İlaçların keşfi insanlık tarihinde bir dönüm noktasıdır. Ancak ilaçların kullanımı sonrası sadece istenen tedavi edici etkinin değil aynı zamanda istenmeyen bazı zararlı etkilerin de ortaya çıktığı bilinmektedir. Özellikle 1940'lı yıllarda penisilinlerin kullanıma girmesinin hemen ardından anafilaksi gibi çok ciddi allerjik reaksiyonların gözlenmesi istenmeyen etkilerin yaşamı tehdit edici boyutunu gündeme getirmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü' ne göre istenmeyen ilaç reaksiyonu; ilacın koruma, tanı veya tedavi dozlarında kullanılırken, istenmeyen, umulmadık, zararlı etkilerinin ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır.

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonu; normal bir birey tarafından tolere edilen ilaç dozunun klinik olarak allerjiye benzer bulgulara sebep olmasıdır.

İlaç allerjisinin tanımı ise; ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonunun özgül bir immünolojik mekanizma tarafından başlatılmasıdır¹.

Allerjik ilaç reaksiyonlarını immünolojik olmayan ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarından ya da infeksiyöz nedenlerden ayırmak kolay olmamaktadır. Birçok ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu deneyimi yaşayan vaka hiçbir ileri tetkik yapılmaksızın sözkonusu ilaca karşı allerjik olarak sınıflandırılmaktadır²⁻⁵. Bir ilaç reaksiyonunun tanısal işleyişi oldukça zordur⁵.

Bunun için çeşitli nedenler sözkonusudur:

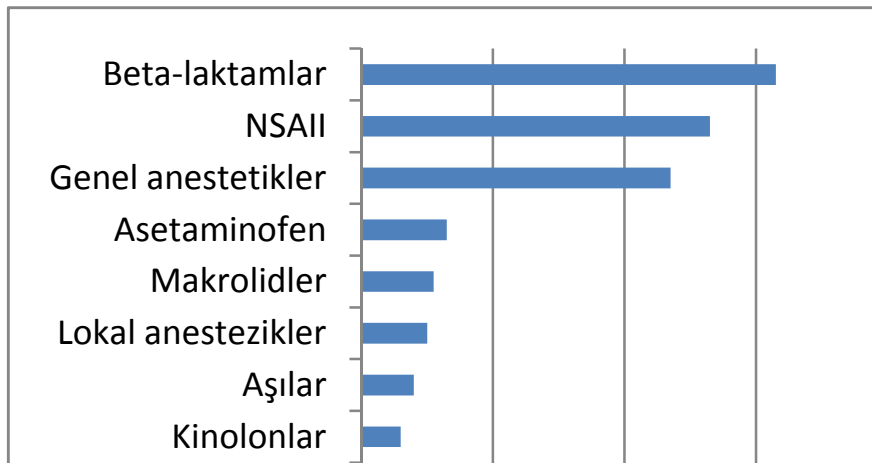
1. Reaksiyon nadiren dokümanite edilmektedir;
2. Klinik sunum karmaşıktır; farklı patofizyolojileri gösteriyor olabilir;
3. Ciddi vasıftaki ilaçlar sıklıkla eş zamanlı olarak alınabilmektedir;
4. İlacın yanı sıra altta yatan birçok başka faktör olabilir;
5. Reaksiyon uzun bir süre önce olmuşsa duyarlılık kaybolmuş olabilir.

Bir diğer problem de çeşitli ilaçlar için standart tanısal yöntemlerin yokluğudur⁶. Gerçekten de birçok ilaç için test ajanları in vitro ya da in vivo olarak standardize edilmemiştir. Provokasyon testleri ise hasta için ağır ve zarar verici olabilmektedir. Birçok klinisyen ve epidemiyolojik referanslar ilaç alımı ve

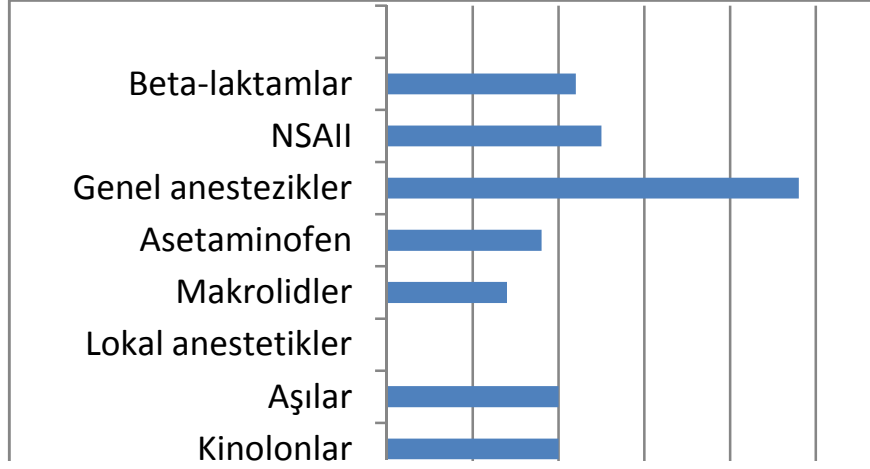
gelişen semptomlar arasındaki ilişkiyi ispatlamaya çalışmaksızın ya da reaksiyonun patofizyolojisini açıklığa kavuşturmaksızın sadece klinik öyküye göre hareket etmektedir. Bu tür yaklaşımlar bu önemli konunun patofizyolojisini ve epidemiyolojisini aydınlatmakta ciddi yanlışlıklara yol açmaktadır. Literatürde bu tür ilaç reaksiyonlarıyla ilgili çalışmalar özellikle de çocuklarda genellikle antibiyotiklerle sınırlı kalmaktadır. Türkiye’de çocuklarda antibiyotik duyarlılığı ile ilişkili birkaç çalışma hariç ileriye dönük insidans-prevalans çalışması nadirdir.

Bir klinisyene ilaç reaksiyonu diye başvuran hastaların üçte ikisi hiçbir şekilde ilaçla ilişkili olmadığı halde ‘ilaç allerjisi’ tanısı almaktadır. Demoly ve arkadaşlarının yaptıkları büyük ölçekli bir çalışmada ilaç reaksiyonu şüphesiyle değerlendirilen olguların şüpheli ilaçlara göre dağılımının oranları Grafik 1’ de görülmektedir. Bu çalışmada 5 yıl boyunca ilaç allerji öyküsü ile allerji polikliniğine başvuran 2150 hasta’ nın sadece % 19,3’ ünde (415) ilaç allerjisi olduğu ispatlanmıştır. İlaç reaksiyonu şüphesi ile değerlendirilen bu olguların test pozitifliğinin ilaç gruplarına göre dağılımı Grafik 2’ de görülmektedir⁷.

Grafik 1 Büyük ölçekli bir çalışmada ilaç reaksiyonu şüphesi ile başvuru alan ilaçların sıklığına göre dağılımı



Grafik 2 İlaç reaksiyonu şüphesiyle ile değerlendirilen olgulardan test pozitifliğine göre ilaç gruplarının dağılımı



Şüpheli bir ilaç reaksiyonunu değerlendirirken, klinik belirtilere ve reaksiyonun gelişme süresine göre patogeneze ve buna uygun test uygulamasının seçilmesi gerekir⁸. Hastaların çok çeşitli ilaç kullanım öyküsüyle sıklıkla karşılaşıldığından şüpheli ilacı belirlemek zorlaşmaktadır. Bu nedenle klinik bulgular ve reaksiyonun gelişme zamanı gibi parametreler belirlendikten sonra deri testleri şüpheli ilacı belirlemede yardımcı olmaktadır^{9,10}.

Tüm ilaç reaksiyonları içinde özellikle beta-laktam allerjisi en sık görülmektedir. Beta laktamlara karşı IgE aracılı reaksiyonda tanısal yaklaşım da esas olan klinik özgeçmiş olmakla beraber bu her zaman inandırıcı olmamaktadır. Hastalar ve sağlık personeli ya da eğitimi yetersiz personel önceki epizodla ilgili gerekli ve yeterli bilgi vermemektedir. Genel rehberlerin beta-laktam allerjisini değerlendirirken baz aldığı kriterler; cilt testleri, in vitro testler ve eğer endike ise ilaç provokasyon testleri olup Avrupa Allerji ve İmmünoloji Akademisi İlaç Allerjisi Grubu tarafından standardize edilmiştir¹¹.

2.2 İstenmeyen İlaç Reaksiyonlarının Sınıflandırılması

İstenmeyen ilaç reaksiyonları yatan ve ayaktan hastalarda görülen yaygın bir sağlık problemidir. İlaç aşırı duyarlılığının klinik değerlendirmesi çeşitli nedenlerle zor bir görev olarak kabul edilmektedir. Genellikle değerlendirme reaksiyon geliştikten sonra yapılmaktadır ve öyküyü, fizik

muayene bulgularını ve semptomları değerlendirmek zor olmaktadır. Tanıyı kesinleştirmek için gerekli olan laboratuvar testleri sınırlı olup çoğunlukla ilaç reaksiyonundan şüphelenildiği sırada yapılmamaktadır. Çoklu tedavilerin kullanımı da değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

İstenmeyen ilaç reaksiyonları ilacın farmakolojik etkisi göz önüne alınarak iki ana kategoriye ayrılmaktadır¹² (Tablo 1).

-Öngörülebilir ilaç reaksiyonları (TipA)

-Öngörülemez ilaç reaksiyonları (TipB)

İlaç reaksiyonlarının yaklaşık % 80' ini öngörülebilir ilaç reaksiyonları oluşturmakta ve ilacın farmakolojik etkilerini içermektedir. Bu reaksiyonlar tipik olarak doz bağımlı olup yan etkiler, ikincil etkiler ve ilaç etkileşimlerini içermektedir^{5,7}. Toksik reaksiyonlar yüksek dozdan kaynaklanırken, farmakolojik reaksiyonlar uygulanan normal doza bağlı olarak gelişen yan etkileri içermektedir^{5,7}. Her ikisi de öngörülebilir tipte ilaç reaksiyonlarıdır (Tablo 1). Öngörülemez ilaç reaksiyonları immün ve immün olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içermektedir ve bu reaksiyonlar genetik yatkınlığa ya da bazı mekanizmalara bağlı olarak gelişmektedir⁷.

Öngörülemez ilaç reaksiyonları dozdan bağımsız olup ilacın farmakolojik etkisi değildir. İlaç intoleransı, idiosinkratik reaksiyonlar ve immün geçişli reaksiyonlar buna örnek olarak verilebilir (Tablo 1). Tip B olarak tanımlanan ve duyarlı olan bu grupta görülen ilaç reaksiyonlarından "intolerans" ilacın normal tedavi dozunun altında yan etkisinin gözlenmesi iken, "idiosenkrazi" ise daha çok genetik bir enzim defekti olan bireylerde belirli ilaçların kullanımının yarattığı bir tablodur^{5,7}. Bu grubun önemli diğer parçası ise ilaçlar ile ortaya çıkan allerjik reaksiyonlardır ve tüm ilaç reaksiyonlarının % 5-10 gibi çok küçük bir oranını kapsamaktadır⁷. İmmün geçişli reaksiyonlar Gell ve Coombs' a göre sınıflandırılmaktadır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları immün mekanizmalara dayalı olarak dört kategoriye ayrılmaktadır: Tip 1 erken tip aşırı duyarlılık, tip 2 sitotoksik, tip 3 immün kompleks, tip 4 hücreye dayalı reaksiyonlardır^{5,7}. İmmün reaksiyonlarla en ilişkili ilaçlar; antibiyotikler, antikonvülzanlar, kemoterapötikler, heparin, protamin ve insülinidir⁷.

Tablo 1 İlaçlar ile istenmeyen reaksiyonların sınıflaması

Tip A reaksiyonlar (Yeterli doz ve süre ile verildiğinde kullanan çoğu kişide reaksiyon gelişir)	
Yüksek doz	Parasetamol kullanımı sonucu hepatotoksisite gelişmesi
Yan etki	Uzun etkili beta2 agonistler ile tremor Metilksantinler ile bulantı, baş ağrısı
İkincil veya indirekt etkileri	Antibiyotik kullanımı sonrası gastrointestinal floradaki değişikliğe sekonder ishal gelişmesi
İlaç etkileşimi	Eritromisin kullanımı eş zamanlı kullanılan teofilin ve digoksin kan düzeylerini artırır
Tip B reaksiyonlar (Sadece yatkınlığı olan küçük bir grup hastada gelişir)	
İntolerans ^a	Tek doz aspirin kullanımı sonrası tinnitus gelişmesi
İdiosenkrazik ilaç reaksiyonları ^b (farmakogenetik özellik)	Glukoz 6 Fosfat dehidrogenaz eksikliği olan olgularda antioksidan ilaç kullanımı ile anemi gelişmesi
İmmünolojik ilaç reaksiyonları	Beta laktam antibiyotikler ile ürtiker anafaksi gelişmesi

a İlacın normal tedavi dozunun altında yan etkilerin ortaya çıkması

b İlacın bilinen farmakolojik etkisi veya immün mekanizma ile gerçekleşmeyen ilaç reaksiyonları

İmmün mekanizmalarla gelişen istenmedik ilaç reaksiyonları ilaç allerjisi olarak tanımlanır; ilaç spesifik antikorlar ya da aktive T lenfositler veya her ikisi birden rol oynayabilir.

Allerjik reaksiyon kriterleri:

1. Reaksiyon beklenmeyen karakterdedir;
2. Reaksiyonun gerçekleşmesi için genellikle bir duyarlanma periyoduna ihtiyaç vardır;
3. Reaksiyon farmakolojik etki için ihtiyaç duyulandan daha düşük dozlarda meydana gelebilir;
4. Oluşan klinik reaksiyon allerjik reaksiyon karakterindedir;
5. Kimyasal çapraz-reaktivite gerçekleşebilir.

İmmünolojik vasıfta olduğu kanıtlanmayan fakat allerjiyi düşündüren reaksiyonlar da öngörülemez ilaç reaksiyonlarıdır^{12,13}. Psödoallerjik reaksiyonlar bu gruba girer^{12,13}. Bu tür reaksiyonlar ilacın farmakolojik

etkisinden kaynaklanabilir ve allerjik reaksiyonlarla ilgili belirtilen kriterlerin çoğuna uyabilirler. Bu konuda örnekler; opiatlar, radyokontrast maddeler ve vankomisine bağlı nonspesifik histamin salınımı; anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine bağlı bradikinin akümüasyonu; radyokontrast maddeler ve protamine bağlı kompleman aktivasyonu; lökotrien sentezinin aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ile aktivasyonu ve beta-adrenerjik reseptörler göz damlası olarak kullanıldığında beta-adrenerjik reseptörlerin blokajına bağlı olarak bronkospazm gelişmesi olarak verilebilir⁷.

2.2.1 İlaç Allerjisinde Reaksiyonların Ortaya Çıkış Zamanına Göre Sınıflama

İlaç allerjilerinin sınıflamasında altta yatan immünpatogeneze göre bir sınıflama yapıldığı gibi pratik yaşamda yaklaşım kolaylığı oluşturmak amacı ile reaksiyonlar ortaya çıkış zamanına göre de sınıflandırılmaktadır. İlaç kullanımını takiben ilk 1 saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlar “tip I immün mekanizma” ile veya “immünolojik olmayan mast hücre/bazofil degranülasyonu” sonucu ortaya çıkar ve “ani tip” reaksiyonlar olarak tanımlanır. İlaç kullanımını takiben 1 saatten sonra ortaya çıkan reaksiyonlar “ani olmayan tip” reaksiyonlar olarak tanımlanırlar. Bu reaksiyonlar asıl olarak tip II, III ve IV aşırı duyarlılık mekanizmaları ile ortaya çıkabilir; 1 saatten sonra ortaya çıkan ürtiker/anjiödemde tip I reaksiyonun da rolü araştırılmalıdır.

2.3 İstenmeyen İlaç Reaksiyonlarında Epidemiyolojik Özellikler

2.3.1 İnsidans ve Prevelans

İstenmeyen ilaç reaksiyonları tahmin edilenin üstünde morbidite, mortalite ve ek masrafa yol açmaktadır. Singapur’da yapılan 2 yıllık prospektif bir çalışmada internet aracılı bir elektronik kayıt sistemi kullanılarak deneyimli bir allerji uzmanı tarafından yatan 90910 hastadan 366’ sı ilaç allerjisi olarak bildirilmiş olup bunların 210 tanesinin ilaç allerjisi olduğu kanıtlanmıştır. Kutanöz döküntü en sık rastlanan klinik bulgudur (% 95,7). Sistemik semptomlar olguların % 30’ unda, SJS, TEN, jeneralize ekfoliyatif dermatit gibi klinik tablolar olguların % 5,2’ sinde saptanmıştır. Antibiyotik ve antiepileptikler bu

reaksiyonlara sebep olan ilaçların % 75' ini oluşturmaktadır¹⁴. Amerika Birleşik Devletleri' nde Boston İlaç Sürveyans Programı Birliği' nin yaptığı bir çalışmada 6 ay boyunca izlenen 4031 yatan hastadan 247 (% 6,1) olguda ilaç reaksiyonu olduğu doğrulanmıştır¹⁵. Bunların % 41,7' si ciddi reaksiyonlar olup % 1,2 si hastanın ölümüne yol açmıştır. Çoğu (% 61,7) beklenmeyen ilaç reaksiyonudur. Lazarau ve arkadaşları¹⁶ tarafından Amerika Birleşik Devletleri' nde 1966-1996 yılları arasında yapılan 33 prospektif çalışmanın meta-analizinde, hastanede yatan hastaların % 15,1' inde beklenmeyen ilaç reaksiyonu saptanmış olup bunların % 6,7' si ciddi reaksiyondur. Yapılan bildirimlerde üniversite hastaneleri de dahil olmak üzere beklenmeyen ilaç reaksiyonlarının maksimum % 6-12' sinin bildirildiği saptanmıştır^{17,18}. Boston İlaç Sürveyans Programı Birliği' nin yaptığı bir başka çalışmada araştırmacılar ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sıklığını saptamak için gerekli olan verinin çoğunu sağlamışlardır¹⁹. Kutanöz ilaç reaksiyonlarının insidansı 15,438 hastada 7 yıl boyunca analiz edilmiştir. Toplam 358 reaksiyon saptanarak bir dermatolog tarafından doğrulanmıştır. Tüm ilaçlar içinden bazı ilaçlar için şu oranlar verilmiştir. Amoksisilin için % 5,1, ko-trimoksazol için % 3,4, ampisilin için % 3,3, sefalosporinler için % 2,1, eritromisin % 2, penisilin G için % 1,8, gentamisin için % 0,4 olarak saptanmıştır. Akut romatizmal ateş için aylık penisilin enjeksiyonu yapılan hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada penisilin g için benzer sonuçlar saptanmıştır ve insidansı % 3,2 olarak verilmiştir²⁰. Fransa' da genel anesteziyle ilgili yapılan bir çalışmada 789 vaka değerlendirilmiştir²¹. İlaç reaksiyonlarının sıklığı genel anestezi için 13.000 vakada 1, kas gevşeticilerde 6500 vakada 1 olay olarak belirlenmiştir. Hastanede yatmayan hastalarda ya da genel popülasyonda ilaç reaksiyonlarının sıklığı çoğunlukla bilinmemektedir. Portekiz' de yapılan çapraz-kesitsel bir çalışmada ilaç allerji geri-bildirim prevalansı % 7,8 (181/2309) olarak saptanmıştır. Beta-laktamlara karşı ilaç reaksiyonu şüphesiyle başvuran hastalarda bu oran %4,5, aspirin ve diğer NSAİİ için % 1,9 ve diğer ilaçlar için % 1,5 olarak saptanmıştır⁷.

2.3.2 Mortalite

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ciddi ve hayatı tehdit edici vasıfta olabilir. Amerika Birleşik Devletleri' nde Lazarau ve arkadaşlarının analiz ettiği 1966-

1996 yılları arasında yapılan 33 prospektif çalışmada hastanede yatan hastaların % 0,32' sinin beklenmeyen ilaç reaksiyonlarından öldüğü saptanmıştır²¹. Anafilaktik şok IgE aracılı olup en korkutucu ve öldürücü olabilen bir reaksiyondur; IgE aracılı olmayan anafilaktik şok da ilaca dayalı olabilir. Allerjik ilaç reaksiyonlarına bağlı tek ölüm nedeni anafilaksi değildir. Allerjik ilaç reaksiyonlarından kaynaklanan diğer ölüm nedenleri toksik epidermal nekroliz için % 30, çoklu organ aşırı duyarlılık sendromu için % 10 olmak üzere SJS ve diğer vaskülit ya da karaciğer, akciğer, böbrek tutulumlarıdır. SJS ve TEN ilaca bağlı gecikmiş dermatolojik tablolar olup tahmini insidans 0.4-1.2 ve 1.2-6 milyon insan yılı olarak belirlenmiştir^{22,23}. İngiltere' de ilaç reaksiyonlarına bağlı ölüm nedenleri 1991 yılında milyonda 56 vaka iken 1995 milyonda 102 vakaya çıkarak ikiye katlanmıştır. Etyolojiye bakıldığında en sık etkenin tedavi edici ilaçlar olduğu anlaşılmıştır²⁴. Fransa' da yayınlanan bir raporda 1992-1998 yılları arasında 164 ölüm saptanmış olup ilaç anafilaksileri bunların % 39' udur²⁵. Etkenlerin % 16,4' ü genel anestezipler, % 9,8' i antibiyotikler, % 4,9' u radyokontrast maddelerdir.

2.3.3 İlaç Dayalı Risk Faktörleri

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarını belirlemede ilaca, tedavi rejimine, hastaya dayalı risk faktörleri major rol oynar. Bir molekülün tek başına immünojenik olabilmesi için moleküler ağırlığının 1000 Dalton' un üzerinde olması gerekir. Enzimlerden kimopapain ve insülin buna örnek olarak verilebilir. Birçok ilaç yeterli moleküler ağırlığa sahip olmadığı için MHC ilişkili peptid gibi taşıyıcı bir proteine kovalent bağla bağlanarak haptent gibi davranır²⁶ ve böylelikle immün cevabı uyarır². Penisilin gibi bazı ilaçlar intrinsik olarak reaktiftir. Buna haptent konsepti denir. Bazıları ise reaktif forma dönebilmek için enzimatik ya da enzimatik olmayan basamağa ihtiyaç duyar. Buna prohaptent kompleksi nedir. Sulfametaksazol buna örnektir. İlaçların yapısal kimyasal reaktiviteleri, metabolitleri kritiktir^{9,26}. İlaç dayalı sitotoksikite immün cevabı şiddetlendirir. Buna tehlike konsepti denir⁹. Bu konseptte göre ilaç-kökenli antijenin immün cevabı uyarması için birtakım ek uyarıcı sinyaller ve sitokinlere ihtiyacı vardır. Tehlike sinyali kimyasal, fiziksel ve viral strese kaynaklanabilir. Diğer taraftan bazı ilaçlar da reaktif olmayıp ve MHC proteinlere direkt kovalent

olmayan bağlanma ile immünojenik olmaktadır. Buna da farmakolojik etkileşim konsepti denir²⁶.

2.3.4 Tedavi Rejimine Dayalı Risk Faktörleri

İlacın dozajı ve dağılım türü reaksiyonların sıklığını etkiler. Bazı ilaçlarda verilen yüksek dozlar ya da frekans artmış duyarlanma oranıyla ilişkilidir. Penisiline ya da insüline karşı olan allerjide aralıklı ve tekrarlayan uygulamalar duyarlılığı arttırmaktadır. Parenteral uygulama en immunojenik olmakla birlikte topikal uygulamalar da immunojenik olabilmekte ve duyarlanma kaynağı olarak sıklıkla lokal inflamasyona yol açmaktadır.

2.3.5 Taşıyıcı İlişkili Risk Faktörleri

Birçok çalışmada kadınların erkeklerden daha çok etkilendiği gösterilmiştir (%65-70' e karşılık %30-35 oranında)²⁷⁻²⁹. Sıklıkla çocuklar erişkinlerden daha az etkilenmektedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar oldukça yetersiz ve az sayıdadır. Atopik hastalarda yatkınlık artmamakla birlikte reaksiyon bu kişilerde daha ciddi olmaktadır²⁸⁻³⁰. Bazı belirli MHC haplotipleri bazı ilaçlara karşı ani olmayan tip aşırı duyarlılığı olan bireylerde daha sık gözlenmektedir. Buna örnek olarak aminopenisilinlere karşı ani olmayan tip aşırı duyarlılığı olan bireylerde HLA-A2 ve HLA-DRw52²⁶, pyrazolona karşı ani olmayan tip aşırı duyarlılığı olan bireylerde HLA-DQ7 ve HLA-DR11³¹, abacavir ve karbamazepine karşı ani olmayan tip aşırı duyarlılığı olan bireylerde HLA-B57, HLA-DR7 ve HLA-DQ3^{32,33} haplotiplerinin görülmesi verilebilir. Sitokrom P-450 enzimleri, N-asetil transferaz ve glutatyon-S-transferaz gibi enzimlerin genetik kontrolü de ilaç reaksiyonunun gelişmesine neden olabilir. Sistemik lupus eritematozuslu hastaların incelendiği bir vaka-kontrollü çalışmada beta-laktam, sulfonamid ve eritromisinin emiliminden sonra ilaç reaksiyonu gelişme riskinin 2,5 kat arttığı belirlenmiştir³⁴. AIDS li hastalarda ise ko-trimaksazole karşı duyarlılığın ciddi şekilde arttığı gösterilmiştir³⁵.

2.3.6 İlaç Allerjilerinde İmmunopatogenez

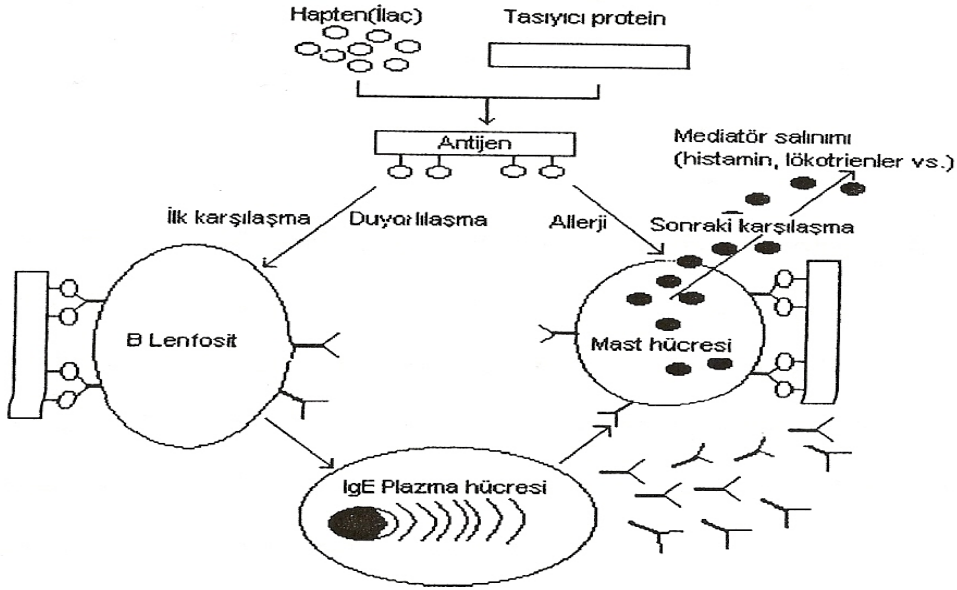
İlaç reaksiyonlarının patogenezinde immün ve immün olmayan mekanizmalar rol oynamaktadır. İmmünolojik mekanizmalarla ortaya çıkan ilaç

reaksiyonları ilaç allerjisi olarak tanımlanır ve tüm ilaç reaksiyonlarının % 5-10'unu oluşturur. İlaçların çoğunun molekül ağırlığı 1000 daltonun altındadır. Bu küçük organik moleküller immün efektör hücrelerce tanınmaz. Bu nedenle bu küçük moleküllü maddelerin immün yanıt oluşturabilmesi için vücut proteinleri ile kompleks oluşturması gerekir. İlaçlar gibi küçük moleküllerin B hücreler ve T hücreler tarafından tanınması 'haptten' konseptiyle açıklanır. Hapttenler kimyasal olarak reaktif küçük moleküller olup genelde ağırlıkları 1000 daltonun altındadır ve daha büyük protein ya da peptide bağlanır. Bu şekilde küçük molekül immünojenik hale gelir. Böylelikle immünglobulinler haptten taşıyıcı kompleksi direkt tanır ve immünglobulin aracılı immün cevap oluşur. T hücreleri ise haptten taşıyıcı kompleksin peptid fragmanını kompleksin hücre içi üretimi ve MHC molekülleri tarafından T hücrelerine sunulmasıyla tanır. Penisilin G tipik bir haptten örneğidir³⁶.

İlaç-protein veya ilaç metaboliti-protein kompleksinin ilk duyarlanmayı sağlaması ve sonraki allerjik reaksiyonu uyarabilmesi için çok sayıda antijenik bölgeye sahip olması gerekir. İlaçla duyarlanma, ilaca özgül antikor yapımını veya ilaca özgül algaç bulunduran T lenfositlerini uyarır. Daha sonra ilacın tekrar alınması, duyarlı kişide allerjik ilaç reaksiyonuna yol açar⁶ (Şekil 1).

Hapttenler etkilerini hücre dışı ve çok çeşitli olarak gösterir. Prohaptten ilaç molekülleri ise kimyasal olarak reaktif olmayan ve hücre içinde metabolize olduktan sonra aktive olan moleküldür. Bu moleküller de yine protein ve peptide bağlanır ve immünojenik hale gelir. Sulfametaksazol prohaptten ilaçlara iyi bir örnektir. İlaçların immün sistemi uyarabilme mekanizmalarından bir diğeri "p-i konsepti" olarak bilinmektedir. Kimyasal olarak inert ilaçlar peptid ya da proteine bağlanmazlar, direkt olarak T hücrelerini aktive ederler. İnert hücreler tarafından T hücrelerinin aktivasyonu MHC dayalıdır³⁶. Lamotrijin ve sulfametaksazol bu yolla immün uyarım yapabilmektedir.

Şekil 1 İlaç-Hapten Kombinasyonunun IgE Antikor Cevabı Oluşturması



Bu mekanizmalarla adaptif immün yanıtı uyaran hücrelerin neden olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonları modifiye Gell ve Coombs klasifikasyonu sistemine göre 4 alt gruba ayrılmaktadır (Tablo 2). Tip 4 hücresel reaksiyonlar da kendi içinde 4 alt gruba ayrılmaktadır.

Tip I reaksiyonlar ilaç/antijen özgül IgE' nin etkileşimi sonucu gerçekleşir. Bahsi geçen IgE antikorları mast hücreleri ve bazofillerdeki Fc-IgE reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanırlar. Bu reseptörlerle ilgili çapraz bağlantılar sonucunda ürtiker, anafilaksi, rinit, bronkokonstrüksiyon gibi tablolar gelişir.

Tip II reaksiyonlar IgG aracılı sitotoksik mekanizmalarla özellikle trombositopeni, hemolitik anemi gibi kan hücre diskrazilerine yol açar.

Tip III reaksiyonlar immün kompleks aracılı kompleman aktivasyonu ile Fc-IgG reseptörü eksprese eden inflamatuvar sitokinler aracılığıyla vaskülite yol açar.

Tip IV reaksiyonlar ise T hücre aracılı olup 'ani olmayan tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu' na yol açmaktadır. Kontakt dermatit, tüberküline gecikmiş cilt reaksiyonu bu tip reaksiyona örnek olarak verilebilir³⁶.

Tip IV ani olmayan tip aşırı duyarlılık reaksiyonları ise Tip IVa, IVb, IVc ve IVd olarak ayrılmaktadır.

Tablo 2 Gell ve Coombs' a göre ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sınıflandırılması

Reaksiyon tipi	İmmün mekanizma	Klinik örnekler
Tip I Akut aşırı duyarlılık	IgE aracılıklı	Anafilaksi,ürtiker, anjioödem,bronkospazm
Tip II □ Sitotoksik	IgG, IgM aracılıklı	HÜS,sitopeniler,interstisyel nefrit
Tip III İmmün komplek □	IgG, IgM aracılıklı	Serum hastalığı, vaskülit
Tip IVa Gecikmiş aşırı duyarlılık	Lenfosit aracılıklı	Kontakt dermatit
Tip IVb Gecikmiş aşırı duyarlılık	Lenfosit aracılıklı	Makülopapüler döküntü, büllöz ekzantem
Tip IVc Gecikmiş aşırı duyarlılık	Lenfosit aracılıklı	Makülopapüler döküntü, büllöz ekzantem,kontakt dermatit, hepatit
Tip IVd Gecikmiş aşırı duyarlılık	Lenfosit aracılıklı	Makülopapüler döküntü, AGEP

Bu dört tip reaksiyonda da T hücreleri sitokinlerin IgG-izotip çevirme işleminde anahtar rol oynamaktadır. T hücreleri aynı zamanda makrofajları aktive ederek INF- δ salınımını sağlamakta, kompleman uyumlu antikor izotiplerinin üretimini arttırmakta, TNF ve IL-12 salınımını sağlayarak proinflamatuvar cevapları uyarmakta ve CD8 (+) hücre cevaplarını oluşturmaktadır. Yardımcı T hücreler ise IL4, IL5, IL13 salınımını arttırarak IgE ve IgG4' den B hücre üretimini, makrofaj deaktivasyonu, mast hücre ve eozinofilik cevapları uyarmaktadır.

2.4 İlaç Allerjilerinde Klinik Tablolar

2.4.1 Erken Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları (Tip I)

Hemen her ilacın IgE dayalı aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açma potansiyeli vardır. Birincil efektör hücre mast hücrelidir. Mast hücresi histamin, lökotrien C4, D4, E4, eozinofil kemotaktik faktör, nötrofil kemotaktik faktör, mast hücre işaretleyicisi, triptaz ve trombosit aktive edici faktör gibi çok sayıda mediatör salgılar. Bu faktörler düz kas spazmı, bronkospazm, artmış kapiller kaçış, mukozal ödem ve inflamasyon gibi çok çeşitli sistemik etkilere sebep olmaktadır. Klinik bulgular cilt, solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal sistemler başta olmak üzere birçok organ sistemine ait olabilir. İlaçlara bağlı tip I reaksiyonlar akut ürtiker, anjioödem, bronkospazm, anafilaksi gibi klinik tablolarla kendini gösterebilir. Reaksiyon ilaç maruziyetinden genellikle dakikalar sonra, daha az olarak ta saatler sonra meydana gelir. Çeşitli faktörler anafilaksi insidansını etkileyebilir. Uygulama yolu ilaç etkilerinin ciddiyetini etkiler. Reaksiyon ilaçların her türlü verilmiş yolunda meydana gelebilir ancak en sık ve ciddi yan etkiler intravenöz yolla meydana gelir. Antibiyotikler anafilaksiye yol açan en önemli ilaç grubudur. Anafilaksi nadir görülmekte ancak, ilaçlara karşı gelişen anafilaksinin yaklaşık olarak %75'i beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı gelişmektedir³⁷. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde ölümcül anafilaktik vakaların %75'inden antibiyotikler sorumludur³⁸. Akut allerjik reaksiyonda semptomlar histaminin çeşitli organ sistemlerine olan etkileriyle doğrudan orantılıdır. Mast hücrelerinde depolanmış bir nötral proteaz olan serum triptaz seviyeleri anafilaktik epizodun başlamasından yaklaşık 1,5 saat sonra en üst noktasına ulaşır ve reaksiyondan 4 saat sonrasına kadar yüksek kalır³⁹.

2.4.2 Anafilaktoid/Pseudoallerjik İlaç Reaksiyonları

Anafilaktoid ilaç reaksiyonlarına direkt olarak mast hücreleri ve bazofillerden mediatörlerin salınması sebep olur. Klinik semptomlar anafilaksiyi çağırıştırır ancak burada IgE aracılı bir mekanizma yoktur. Bu tür reaksiyonlar çok sayıda ilaç ya da katkı maddesiyle meydana gelebilir; en sık da opiatlar, radyokontrast maddeler ve aspirin buna sebep olur. Reaksiyonlar kaşıntı,

ürtiker, anjioödem, bronkospazm, hipotansiyon, senkop, bulantı, kusma ve vücutta kızarıklık şeklinde ya da bunların kombinasyonları olarak görülür. Bu reaksiyon IgE aracılı olmadığı için deri testinin değeri yoktur. Bu tip hastalara bir dahaki ilaç kullanımında premedikasyon yapılır. Eğer olay radyokontrast maddeye karşı ise düşük moleküler ağırlıklı ya da iyonik olmayan kontrast madde kullanımı yanında önce premedikasyon yapılır. Prednizon 50 mg oral ya da hidrokortizon 200 mg intravenöz 13, 7 ve 1 saat öncesinde ve ilaveten difenhidramin 50 mg oral ya da intravenöz olarak 1 saat öncesinde verilir. Eğer herhangi bir kontrendikasyon yoksa 25 mg efedrin oral olarak eklenebilir. Bu protokol reaksiyon riskini %3-10' a indirir⁴⁰.

2.4.3 Sitotoksik Tip Reaksiyonlar Gell ve Coombs (Tip II)

Sitotoksik reaksiyonlar eritrosit, lökosit ve trombositlere karşı IgG, IgM ve IgA antikorların oluşmasıyla karakterizedir. İlaça bağlı tip II reaksiyonlar immün hemolitik anemi, vaskülit gibi klinik tablolarla kendini göstermektedir. İmmün cevap direk olarak ilaç, ilaç metabolitleri ve kırmızı kan hücrelerine karşıdır. İmmün cevap meydana geldiğinde ve kompleman aktive olduğunda antijenik ve antijenik olmayan hücreler hasar görür. İmmün hemolitik anemiler penisilin, sefalosporin, kinidin, alfa-metil dopa gibi ilaçlarla ilişkilidir. Trombositopeni kinin, kinidin, asetaminofen, sulfonamidler, propiltiourasil gibi ilaçlarla ilişkilidir. Granulositopeni fenotiyazinler, tiourasil, sulfonamidler, antikonvülzanlarla ilişkili olabilir. Bu semptomlarla tipik olarak ilişkili ilaçları bilmek önemlidir. Tedavide ise steroidler kullanılmaktadır.

2.4.4 İmmün Kompleks Reaksiyonları Gell ve Coombs (Tip III)

İlaçlara bağlı tip III reaksiyonlar serum hastalığı, serum hastalığı benzeri vaskülit ile kendini gösterebilir. Serum hastalığı dolaşan immün komplekslerden kaynaklanır. Bu reaksiyon tipinin ilk detaylı tanımı 1900' lerde yapılmış olup at serumu içeren difteri antitoksini ile tedavi edilen hastalarda gözlenmiştir. İnjesiyonu takiben 8-12 gün içinde hastalarda ateş, lenfadenopati, cilt döküntüleri, artralji ve proteinüri gibi bulgular gelişir. Altta yatan mekanizma dolaşan immün kompleksler ve kompleman aktivasyonunun tetiklemesine dayalıdır. Cilt bulguları ise primer olarak ürtiker ve makülopapüler cilt

döküntüleridir. Ellerde, parmaklarda, tırnaklarda palmar ya da plantar cildin dorsolateral bölge ile birleşim yerinde ince bir eritem bandı gözlenir. Serum kompleman seviyeleri düşer. Anormal ürinoliz gözlenir. Serum hastalığı ile serum hastalığı benzeri durumları ayırt etmek önemlidir. Serum hastalığı benzeri sendromda benzer semptomlar görülmekle beraber immün kompleksler, azalmış kompleman seviyeleri ve renal lezyonlar gözlenmez⁷. Çocuklarda sefalosporin grubu antibiyotiklerden sefaklor serum hastalığı benzeri sendromla yakın ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu reaksiyon ilacın hepatik biyotransformasyonundan kaynaklanır⁴¹. Serum hastalığının yönetimi primer olarak semptomatiktir çünkü reaksiyon genellikle kendi kendini sınırlar. NSAİİ ve glukokortikoidler semptomların kontrolünde yardımcı olabilir.

2.4.5 Gecikmiş Tip Reaksiyonlar Gell ve Coombs (Tip IV)

2.4.5.1 Kontakt Dermatit

İlaçlara bağlı gecikmiş tip reaksiyonlar pek çok klinik formda karşımıza çıkabilir. Allerjik kontakt dermatitin klinik bulguları hastanın duyarlılığı, maruziyet dozu, maruz kalınan dozun etkinliğiyle ilgilidir. Klinik cilt lezyonları orta derecede eritemden veziküler yapıda ödematöz eritemli papüllere kadar geniş bir yelpazede görülebilir. Kaşıntı karakteristiktir, duyarlılığa göre derecelenebilir. Dermatit başlangıçta topikal tedavinin olduğu bölgeye sınırlı olup, zaman içinde diğer bölgelere yayılabilir. Topikal tedavinin başlangıç tarihini bilmek önemlidir. Başlangıç duyarlanma 7-20 gün arasında olur. Devam eden dozlara maruziyetten sonra hastanın duyarlılığına ve maruziyet miktarına bağlı olarak 8-120 saat sonra reaksiyon gelişir. Kontakt dermatitin nedeni olarak 3000' in üzerinde farklı bileşik tanımlanmıştır. En sık uygulanan topikal tedaviler penisilin, lokal anestezipler, antihistaminikler ve neomisindir. İlacın kendisine ilave olarak koruyucu ve katkı maddeleri de reaksiyona neden olabilir. Yama testi ile tanı konulabilir. Yama testi açık ya da kapalı olarak uygulanabilir. Şüpheli etken cilde uygulanır. Kapalı yama testinde etken uygulanarak üaeri bir yapıştırıcı ile kapatılır. Yapıştırıcı 48 saat sonra kaldırılır. Okumalar 48, 72 ve 96. saatlerde yapılır. Başlangıç yaklaşım allerjik ajanın uzaklaştırılmasıdır. Eritem ve ciltteki irritasyonun tedavisi için topikal steroid kremler uygulanabilir.

Büller ve yoğun eritem için günde birkaç defa soğuk ıslak kompresler 15-30 dakika süreyle uygulanabilir. Topikal steroidler büllere iyi geçiş göstermez bu nedenle sistemik steroidler daha yaygın inflamasyonda kullanılır. Oral antihistaminikler ise bir diğer tedavi seçeneğidir.

2.4.5.2 Makülopapüler Döküntü

Makülopapüler reaksiyonlar ilaçlara karşı en sık görülen immününolojik reaksiyonlardır. Bu tip reaksiyonlar penisilinler, NSAII' den antiepileptiklere kadar çok çeşitli ilaçla görülebilir. Bu tip reaksiyonların patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamış olup her zaman tekrar uygulamayla tekrarlamazlar. İlaç maruziyeti ile makülopapüler reaksiyon arasındaki süre T hücre aracılı reaksiyonu düşündürmektedir. Penisilin ve sülfonamide bağlı morbiliform reaksiyon gelişen bireylerde bu ilaçlara özgül T hücre klonları izole edilmiştir^{42,43}. Klinik olarak lezyonlar tipik olarak simetrik makül ya da papül tarzındadır. Yüz, avuçlar ve topuklar tipik olarak tutulur. Döküntü viral ekzantemi düşündürür. Tipik olarak gerçek ürtikeryal lezyon gibi değildir. Hasta reaksiyon anında muayene edildiğinde döküntünün ürtikeryal ya da makülopapüler olduğu net olarak ayırt edilebilir. Geçmişe dönük olarak reaksiyon sorgulandığında ise makülopapüler döküntü ile ürtikeri ayırt etmek zor olmaktadır. Bu ayırım önemlidir çünkü ürtiker IgE aracılı olup sözkonusu ilaç eğer desensitizasyon prosedürü uygulanmazsa kontrendikedir, morbiliform döküntüde ilacın gelecekte kullanımı için güçlü bir kontrendikasyon yoktur. Makülopapüler döküntü tipik olarak tedavi başlangıcından 4-10 gün sonra meydana gelir, tedavi bitiminden 2 hafta sonrasına kadar sürebilir. Döküntü tipik olarak 1-2 hafta sürer ve düşük dereceli ateşle kaşıntı eşlik eder. Bu konuda önerilen reaksiyonun ekfoliyatif dermatit, jeneralize eritrodermaya ilerlemesini önlemek için ilacın reaksiyon anında kesilmesidir. Bu hastalarda IgE aracılı reaksiyonlardan farklı olarak cilt prik testleri genellikle negatiftir. Yama testinin ani olmayan tip reaksiyonlarda pozitif prediktif değeri yüksektir. Ancak testin negatif olması tanıyı dışlamaz. Pozitif yama testi ya da intradermal geç okuma mümkünse uygulanmalıdır. Antihistaminiklerin faydası mast hücre cevabı olmadığı için yoktur. Eğer intradermal cilt testi ya da yama testinin yapılması mümkün değilse ve ilacın kullanımı gerekli ise provokasyon testi yapılmalıdır.

2.4.5.3 Eritema Multiforme

Eritema mutiforme ilaçlarla ya da enfeksiyon ajanlarıyla ilişkili bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Vakaların yaklaşık yarısının ilaç uyarımıyla olduğu düşünülmektedir⁴⁴. Mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır ancak lenfositler aracılı olduğu düşünülmektedir. Eritema multiformede kutanöz lezyonlar simetrik olarak distal ekstremitelerden başlayıp proksimale ilerler. Başlıca tutulum yerleri avuçlar, topuklar, el ve ayakların dorsal yüzleridir. Hedef lezyonların merkezi koyu, periferi pembe-mor renktedir. Boyut ve morfoloji değişken olabilir ancak genelde morfoloji bireylerde sabittir. Cilt lezyonları tipik olarak ilaç maruziyetinden 1-2 hafta sonra ortaya çıkar⁴⁵. Çok sayıda ilaç eritema multiforme ile ilişkili olabilir. Bunlardan başlıcaları sülfonamidler, penisilinler, non-steroid anti inflamatuvarlardır. Eritema multiforme eğer SJS ya da TEN' e ilerlemezse tipik olarak 4 hafta sürer. Eritema multiformenin yönetiminde şüpheli ilaç kesilmeli ve herpes simpleks ya da mikoplazma pnömoni gibi etkenler devre dışı bırakılmalıdır. Lezyonlar ilerlem açısından yakından izlenmelidir. Sistemik kortikosteroidlerin kullanımı tartışmalıdır çünkü lezyonların ilerlemesini önledikleri kesin olarak kanıtlanamadığı gibi hastanın bağışıklık sistemini zayıflatabilirler.

2.4.5.4 Eritema Multiforme Major/Steven Johnson sendromu/Toksik Epidermal Nekroliz

Eritema multiforme major, SJS, TEN, eritema multiformenin ciddiyetine göre gelişen benzer hastalıklardır. Eritema multiforme major, ekstremiteleri ve mukoz membranları tutan hedef ve büllöz lezyonlarla seyreden durumdur. SJS yüzde, gövdede, ekstremitte proksimal kısımlarda purpurik maküller ve genellikle birden fazla bölgede mukozal erozyonlar ile karakterizedir. Hedef lezyonlar özellikle ekstremitelerde mevcuttur. Toksik epidermal nekroliz; masif keratinosit apoptozisi sonucunda derinin geniş epidermal katmanlar halinde soyulmasıyla karakterize, kimi zaman ölümlü sonlanabilen, çok ağır bir istenmeyen ilaç reaksiyonudur. Büllöz lezyonlar, mukozal tutulum ve cildin ayrışmasıyla ilişkilidir. Ciltte geniş alanlara yayılım gösteren apoptotik epidermal hücre ölümüne bağlı olarak dermo-epidermal bileşkede ayrışma gelişir. Cilt soyulmuş

gibidir. TEN ve SJS birbirinden cildin ayrışmasıyla ayırt edilir; bu durum SJS' de % 10' un altında, TEN' de ise % 30' un üstündedir⁴⁵. Yaklaşık olara SJS vakalarının % 50' si, TEN vakalarının da % 80' i ilaçlarla ilişkilidir. Ve 100' ün üzerinde ilaç SJS ve TEN ile ilişkilidir. En güçlü ilişkisi olan ilaçlar sulfonamidler, beta-laktamlar, imidazoller ve NSAII' lerdir. Orta risk grubunda ise kinolonlar, aromatik antikonvülzanlar ve allopurinol vardır⁴⁶. Önceleri SJS' nin tedavisinde kortikosteroidlerin yeri iyileşmede gecikme düşüncesiyle tartışmalı iken, daha sonra yapılan çalışmalarda yararlı oldukları gösterilmiştir^{47,48}. Diğer taraftan tedavi semptom odaklıdır. Kaşıntıya yönelik antihistaminikler kullanılabilir. Kutanöz büllere yönelik soğuk ıslak Burow solusyonu uygulanabilir. Papül ve plaklara topikal steroidler uygulanabilir ancak erode alanlara topikal steroid uygulamaktan kaçınılmalıdır. Oküler tutulum bir oftalmolog tarafından izlenmelidir. Buna karşılık TEN' de kortikosteroidler çoğu otorite tarafından önerilmemektedir⁴⁹. Patofizyolojisi yanık hasarına benzediği için tedavi en iyi şekilde multidisipliner yaklaşımla bir yanık merkezinde yapılabilir. Yoğun bakım sıvı elektrolit desteğini, parenteral beslenmeyi, enfeksiyon ve ağrı kontrolünü içermelidir. Bazı çalışmalarda siklosporin, siklofosfamid ve plazmaferezin semptomları iyileştirdiği gözlenmiştir⁵⁰. İntravenöz immunglobulin tedavisinin de Fas reseptörlerini bloke ederek Fas' a dayalı keratinosit ölümünü inhibe ederek belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiştir^{51,52}.

2.4.5.5 İlaç İlişkili Aşırı Duyarlılık Sendromu/Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç döküntüsü (DRESS Sendromu)

Daha önceleri aşırı sendromu olarak adlandırılan DRESS sendromu eksfoliyatif dermatite dönüşebilen morbiliform deri döküntüsü, ateş, lenfadenomegali ve değişik derecelerde iç organ tutulumları ile karakterize durumdur. Eozinofili ve atipik lenfositoz sık görülen hematolojik bulgulardır. İç organ tutulumları kemik iliği, karaciğer, böbrek, santral sinir sistemi, intestinal kanal ve akciğerleri içerebilir. Semptomlar tedavi başlangıcından itibaren 8 hafta içinde gelişebilir. DRESS' in en sık nedenleri aromatik antikonvülzanlar (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) ve sulfonamidlerdir. DRESS' le ilişkili diğer ilaçlar lamotrijin, allopurinol, NSAII' ler, kaptopril, kalsiyum kanal blokörleri, fluoksetin, dapson, metronidazol, minosiklin ve antiretroviral ilaçlardır⁵³. Ayırıcı tanıda TEN,

SJS, hipereozinofilik sendrom ve Still hastalığı sayılabilir. Tanıda tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin seviyesi yardımcıdır. Papiller dermiste eozinofil de içeren lenfositik infiltrasyon vardır. İmmün mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. En büyük rol ilaç detoksifikasyonundadır, yavaş asetilasyon artmış DRESS riski ile ilişkilendirilmiştir.

DRESS tanı kriterleri:

1. İlaç alımından 3 hafta sonra başlayan makülopapüler döküntü
2. İlaç kesilmesine rağmen devam eden sistemik belirtiler
3. Yüksek ateş (>38° C)
4. Lökositoz (>11000) veya atipik lenfosit veya eozinofili
5. Karaciğer fonksiyon bozukluğu (ALT>100) veya böbrek yetmezliği
6. Lenfadenopati
7. HHV-6 reaktivasyonu

Bu 7 kriterin olması tipik DRESS, 5 kriterin varlığı ise atipik DRESS olarak geçmektedir.

DRESS' in tedavisi diğer ciddi reaksiyonlarda olduğu gibi şüpheli ilacın uzaklaştırılmasıdır. Destek tedavileri sıvı ve beslenme desteği, antibiyotikler ve geniş cilt bakımındır. Kortikosteroidlerin rolü tartışmalıdır. Ancak bu konuda yapılan ciddi araştırmalarda iç organ tutulumunda kullanımları önerilmekle birlikte, randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmedikçe kortikosteroidlerin kullanımı rutin olarak önerilmemektedir⁵³.

2.4.5.6 Fiks İlaç Erüpsiyonu

Fiks ilaç erüpsiyonu, neden olan ilaçların tekrar eden alımları sonucunda aynı bölgelerde, genellikle soliter eritematöz parlak ya da koyu kırmızı makül, ödematöz plak ya da büllöz lezyonlar ile karakterizedir. Yüzden fazla ilaç suçlanmakla birlikte özellikle tetrasiklinler, sülfonamidler, sulfonlar, penisilinler, barbitüratlar, pirazolonlar, aspirin, oral kontraseptifler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar sorumlu tutulmaktadır. Sorumlu ajanın ortaya çıkarılmasında deri yama testi ve prik/intradermal testler kullanılmaktadır.

2.4.5.7 Akut Jeneralize Egzantamatöz Püstülozis (AGEP)

Akut jeneralize egzantamatöz püstülozis (AGEP) bir ilaç tedavisi ya da enfeksiyona cevap olarak görülen püstüler lezyonların jeneralize dağılımı ve ciltte soyulmalarla karakterize bir tablodur. AGEP' te hipernatremi, böbrek yetmezliği, hemodinamik instabiliteye sebep olması nedeniyle diğer hayatı tehdit eden yaygın cilt lezyonları ile karakterize TEN gibi tablolardan ayrımının yapılması önemlidir.

TEN ve AGEP benzer öykü, ilişkili ilaçlar ve immünolojiyle prezente olur. Her iki tablo da antibiyotikler, non-steroidal antiinflamatuvarlar ve antikonvülzanlarla ilişkilidir. Ancak TEN daha çok sulfonamidlerle, AGEP ise daha çok aminopenisilinlerle ilişkilidir⁵⁴.

2.5 İlaç Allerjilerinde Hücresel Yanıt ve T-düzenleyici Hücreler

Ülkemizde ve dünyada istenmeyen ilaç reaksiyonlarıyla ilgili hücresel düzeyde yapılan çalışmalar yetersiz düzeydedir. Bizim çalışmamızda deri testleriyle pozitif ilaç reaksiyonu olarak sonuçlanan hastalarda hücresel düzeyde risk faktörleri de ele alınacaktır. Bu risk faktörlerinden biri de allerjik reaksiyonların kontrolünde çok önemli bir rol üstlenen düzenleyici T hücrelerdir. Düzenleyici T hücreler arasındaki dengenin bozulması hafif dermatit tablosundan ölümlle sonlanabilecek olan SJS, TEN gibi çok ağır tablolara yol açabilmektedir. Düzenleyici T hücreler periferik homeostazda ve kontrollü immün cevabın oluşumunda ana rolü üstlenmektedir. İlk olarak Sakakura ve Nishizuka 1969 yılında otoimmün hastalıklarda düzenleyici T hücrelerden bahsetmiştir⁵⁵. CD4+CD25+T hücreleri daha sonraları "Düzenleyici T hücreler" olarak adlandırılmış ve yeni bir T hücre alt grubu olarak ortaya konulmuştur. Zamanla baskılayıcı hücreler (CD8(+)) CD4+CD25+ düzenleyici T hücreleri olarak anılmaya başlanmıştır⁵⁶. Düzenleyici T hücreler CD4+CD25+FOXP3+ olarak timustan köken alarak gelişirler ve dolaşımda CD4+ T lenfositlerin yaklaşık olarak %5-10'u civarında bulunmaktadır. Vücutta gelişen otoantijenlere karşı oluşacak immün yanıtı baskılayarak, otoimmün hastalıkları engellemektedirler⁵⁷. CD4+ ve CD25+ düzenleyici T hücreler ve allerjene özgül interlökin-10 (IL-10) salgılayan tip 1 (TR1) hücreler deneysel modellerde allerjen spesifik efektör hücreleri baskılamaktadır. Son 13

yılda bilim çevrelerinde düzenleyici T hücrelerin, T hücre düzenlenmesinde fonksiyon bozukluğu olan durumlarda tedavi edici uygulamalarda kullanılabilirliği ile ilgili yaklaşım bilim çevrelerinde giderek artan bir heyecana neden olmuştur. Çeşitli araştırmalar düzenleyici T hücrelerin inflamasyonun değişik fazlarında kontrolde önemli rol oynadığını göstermiştir⁵⁸⁻⁶⁰. Düzenleyici T hücreler allerjik Th2 cevabını inhibe etmede ve allerjen spesifik immünoterapide major rol oynarlar^{61,62}. Bunların alt gruplarına baktığımızda CD4+, CD25+, FoxP3 hücrelerdir. Buna ilave olarak CD8+ hücre alt grupları⁶³⁻⁶⁵, CD4-, CD8- T hücreler⁶⁶, IL-10 üreten B hücreler⁶⁷, IL-10 üreten NK hücreler⁶⁸ ve IL-10 üreten dendritik hücreler⁶⁹ ve bazı makrofaj alt grupları baskılayıcı ve düzenleyici olaylarda önemli rol oynamaktadır⁷⁰. IL-4 reseptörü alfa zinciri allerjik olaylarda IgE üretiminde anahtar role sahiptir. IL-10 ise immün düzenleme ve inflamasyonda çeşitli etkilerden sorumludur. IL-10, IL-2 ve interferon gamanın (IFN- γ) Th2 üretimini ve yine Th2 hücreler tarafından IL-4 ve IL-5 üretimini de baskılamaktadır⁷¹. Transforme edici büyüme faktörü (TGF- β) memelilerde bulunur⁷². TGF- β önemli bir çok yönlü sitokin olup immune düzenleyici özellikleri vardır. Ve CD4 hücre kompartmanında immünolojik kişisel-toleransın idamesinde önemli bir rol oynamaktadır.

2.5.1 Düzenleyici T Hücre (Treg) Sınıflandırması

2.5.1.1 Doğal düzenleyici T hücreler

Timusta üretilirler. Bütün T-hücreler, antijen sunan hücrelerden aldıkları sinyallere göre timusta seçilirler. Negatif seçim mekanizması ile hedef hücreler öldürülür, böylece otoimmün T hücre gelişimi önlenmeye çalışılır. Antijen sunucu hücreler ile MHC peptid komplekslerinin yüksek afiniteli T hücre reseptörleri ile etkileşmesi sonucu T hücrelerinin sayısı azalır⁷³. Doğal düzenleyici T hücreler, IL-2 reseptörlerinin alfa zincirlerindeki yüzey ifadelenmesi sayesinde tanımlanmışlardır (CD25). Fakat CD25, düzenleyici T hücreler için özgül değildir. Çünkü yardımcı T hücreler ya da lenfositler de geçici olarak CD25 ifadelenmesi yapma özelliğine sahiptir⁷⁴. Son zamanlarda doğal düzenleyici T hücreler için daha özgül olan "Transkripsiyon faktörü forkhead-box 3" (FOXP3) belirteç olarak kullanılmaktadır. Transkripsiyon faktörü, düzenleyici T hücre fonksiyonu, gelişimi ve dengesi için daha belirleyicidir⁷⁵.

2.5.1.2 Tr1 iTreg Hücreler

IL-10 varlığında antijen ile uyarılmış naif CD4 Th aktivasyon sırasında CD25 ifadenmesi olur, Tr1 hücrelerine dönüşür. IL10 sekresyonu yapabilen Tr1 hücreleri immün baskılayıcı fonksiyonlara aracılık eder⁷⁶.

2.5.1.3 Th3 iTreg Hücreler

İn vitro TGF- β ile uyarılan CD4+ CD25- hücrelerin CD4+CD25+FOXP3+ hücrelere dönüştüğü gösterilmiştir. Adaptif düzenleyici T hücresi olan Th3 aynı zamanda TGF- β salınımı ile de immune baskılayıcı etki gösterir⁷⁷.

Tablo 3 Düzenleyici T lenfosit alt grupları ve özellikleri

Düzenleyici T hücre çeşitleri	Orijini	Fenotip ekspresyonu	Foxp3	Supresyon Mekanizması
CD25- Treg	?	CD4+CD25-	Var	?
DoğalTreg (nTreg)	Timus,(Perifer)	CD4+CD25+	Var	Hücre hücre etkileşimi IL-10 Salınımı TGF- β salınımı CTLA-4
iTreg Tr1-Treg	Perifer	CD4+	Yok	Hücre-hücre etkileşimi IL-10 salınımı
Th3-Treg	Perifer	CD4+	Yok	Hücre-hücre etkileşimi TGF- β salınımı

2.5.1.4 Forkhead Box P3 (FOXP3)

FOXP3, forkhead/sarmal transkripsiyon düzenleyici ailesinin bir üyesidir. Transkripsiyon düzenleyicileri RNA polimerazın DNA'ya bağlanmasına ve transkripsiyonun başlatılmasına aracılık eden proteinlerdir⁷⁸. Sarmal proteinleri hücrenin işleyişinin birçoğunda yer alan, fonksiyonları farklı birçok transkripsiyon faktörünün oluşturduğu bir ailedir⁷⁹. FOXP3, düzenleyici T hücrelerinin gelişimi ve fonksiyonunda önemli role sahiptir. FOXP3 fonksiyonunun bozulduğu durumlarda hem insanlarda hem de farelerde

otoimmün patolojiler gözlenmiştir. Foxp3 geni bulunmayan farelerde yoğun lenfoproliferasyon ile seyreden otoimmün bir sendrom olduğu görülmüştür. Bu farelerde CD4+CD25+T hücre popülasyonu bulunmamakta ve çok sayıda aktif otoreaktif T hücresi bulunmaktadır⁸⁰. FOXP3 ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen halen transkripsiyon faktörü olarak görev almasında etkili olan moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. FOXP3'ün DNA'ya bağlandığı, esas olarak hücre çekirdeğinde yer aldığı bulunmuştur. FOXP3 deki sarmal yapısı proteinin karboksil ucuna oldukça yakın yerleşimli olması nedeniyle diğer FOX proteinlerinden farklıdır. Bu da FOXP3'ün gerçek bir transaktivasyon yapısına sahip olmadığını ve bir transkripsiyon baskılayıcısı olarak görev yaptığını gösterir. FOXP3 ifadenmesi, hücre yüzey CD3 ile çapraz etkileşim sonucu IL-2 üretiminde belirgin azalmaya neden olur⁸¹. Normalde, IL-2 ekspresyonu NFAT'a (aktive T hücrelerin çekirdek faktörü) bağlıdır. Ayrıca FOXP3 ifadenmesini sağlayan hücrelerde NFAT transkripsiyon düzeyinin de belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir. IL-2 promotör bölgesindeki FOXP3 bağlanma yerinin NFAT'ın bağlanma yeri ile aynı olması, bu inhibisyonda olası yarışmalı mekanizmaların etkili olduğunu gösterir⁸².

2.5.2 Düzenleyici T Hücrelerin Etki Mekanizmaları

Tüm timus kökenli doğal ve uyarılmış düzenleyici T hücrelerinin baskılayıcı fonksiyonlarını göstermesi için bir T hücre reseptörü (TCR) tetiklemesine ihtiyacı vardır. Düzenleyici T hücrelerin efektör T hücre aktivasyonunu baskılaması ve fonksiyonu üzerine mekanizması kesin ve net olarak aydınlatılamamıştır. Ancak genel anlamda düzenleyici T hücrelerin baskılayıcı etki mekanizması hücre-hücre kontağı ve sitokin aracılı olmak üzere iki yolla gerçekleştiği belirlenmiştir. CD4+ CD25+ düzenleyici T hücreler efektör T hücre çoğalmasını ve interferon gama (IFN- γ) üretimini direk bu hücrelerle temas ederek gerçekleştirebilmektedir. Efektör T hücre üzerindeki CD80/CD86'nın baskılayıcı hücre yüzeyindeki (düzenleyici T hücre) CTLA-4 ile bağlanması sonucunda baskılayıcı etkili sinyal iletilerek efektör T hücrenin fonksiyonu inhibe edilmiş olur. Düzenleyici T hücrelerin efektör T hücrelerin fonksiyonunu etkilemesinde bir başka mekanizma dendritik hücre (DH) modülasyonu aracılığıylaadır. DH üzerindeki CD80/CD86'nın baskılayıcı hücre üzerindeki CTLA-4 ile baskılanması sonucunda indolamin-2,3-dioksigenaz (IDO)

ifadelenmesi ve aktivasyonu artar^{83,84}. CD4+ CD25+ düzenleyici T hücreler granzim A ifadelenmesini sağlayabilirler. Böylece CD4+ ve CD8+ T hücreleri perforin bağımlı mekanizma üzerinden öldürebilirler. Doğal düzenleyici T peforin/granzim apopitotik yolağını kullanırken adaptif düzenleyici T hücreler Fas/FasL aracılığıyla bunu gerçekleştirir⁸⁵. Bu bilinen mekanizmalar dışında düzenleyici T hücrelerin hücre-hücre kontağı yoluyla nasıl baskılayıcı etki gösterdiği hala araştırılmaktadır. Hücre-hücre kontağı bağımlı sitokin bağımsız mekanizmaya karşılık in vitro çalışmalara göre Tr1 hücreleri ve Th3 hücreleri baskılayıcı aktivitelerini IL-10 ve TGF- β immünsüpresif sitokinlerini üreterek göstermektedirler⁸⁶. Ayrıca IL-2 CD25 ifadelenmesi yapan düzenleyici T hücrelerle birleşmesinin yanında immün reaksiyonun baskılanmasında önemli bir rol oynar. Düzenleyici T hücreler IL-2 dengesini iki yolla azaltır: IL-2 üretiminin inhibisyonu ve/veya yüksek miktarda IL-2 tüketimi ile bunu gerçekleştirirler. TCR stimülasyonundaki CD4+ ve CD8+ T hücrelerin, düzenleyici T hücre aracılı baskılanmasında her iki mekanizma da önemlidir^{87,88}.

2.6 İlaç Allerjilerinde Tanısal Yaklaşımlar

2.6.1 Detaylı Öykü

Bir ilaç reaksiyonunu anlamakta öncelikli araç öyküdür. Bu noktada hastanın kullandığı tüm ilaçların listesine ulaşmak oldukça önemlidir. Yatan hastalarda bu bilgiye ulaşmak mümkün olmakla birlikte ayaktan hastalarda bu her zaman mümkün olmamaktadır. Bu durumda hastanın kullandığı ilaçları zaman/tarih akışına göre sıralayan kartların kullanılması tedavi ile reaksiyon arasındaki ilişkiyi açıklamaya yardımcı olacaktır. Daha önceki ilaç reaksiyon öyküsü de benzer ilaç grubunu değerlendirmede faydalı olabilir.

Reaksiyona neden olan ilacın endikasyonu, dozu, kullanma süresi, kaçınıcı günde, kaçınıcı saatte reaksiyonun geliştiği, reaksiyonun karakteri, o sırada eşlik eden enfeksiyon varlığı, ateş, daha önce aynı veya benzer ilaç kullanma öyküsü, ilaç kesildiğinde reaksiyonun gerileyip gerilemediği, nasıl tedavi edildiği ve tedaviye yanıtı, tedavi değişikliği yapılıp yapılmadığı, yapıldıysa hangi ilaç ile değiştirildiği, aile öyküsü tanı için test yapılıp

yapılmadığı sorgulanmalıdır. İlacın hangi yolla uygulandığı ve uygulanan ilacın cinsi öğrenilmelidir. Reaksiyon tipinin belirlenmesi tanısal yöntemlerin uygun tercihi açısından önemlidir. ENDA' nın (European Network of Drug Allergy, Avrupa İlaç Allerji Ağı) sınıflamasına göre 1 saat ve öncesinde gelişen reaksiyonlar ani tip, 1 saatten sonra gelişen reaksiyonlar ani olmayan tip reaksiyonlar olarak belirlenmiştir. Tip I reaksiyonların çoğu ilk 1 saat içerisinde ortaya çıkmaktadır. Daha az olmakla birlikte 72 saat içinde IgE aracılıklı geç reaksiyonlar görülebilir⁸⁹. Parenteral uygulamalarda reaksiyon gelişme riski çok daha yüksek olmakla birlikte oral uygulamalarda da anafilaksi dahil tip I reaksiyon görülebileceği unutulmamalıdır⁸⁹. İlaç uygulamasının sık aralıklarla yapılması duyarlılığın gelişmesini arttırdığı için risk faktörüdür⁹⁰. Taşıyıcı risk faktörleri de yine önemli unsurlardır. Örneğin kadınlarda istenmeyen ilaç reaksiyonları ve radyokontrast madde duyarlılığı daha fazla görülmektedir^{16,91}. Yine atopik bireylerde radyokontrast madde duyarlılığı daha fazla görülmekle birlikte düşük moleküler ağırlıklı ajanlara karşı duyarlılık artmamıştır^{92,93}. Otoimmün hastalıklarda ise ilaç reaksiyonlarının prevalansı artmaktadır.

Atopi öyküsü ilaç allerjileri için bir risk faktör değildir⁹⁰. Önceden bir ilaca allerjik yanıt veren hasta yapısal olarak farklı da olsa ortak bazı moleküler yapılar içermeleri nedeniyle başka bir ilaca karşı çapraz reaksiyon verme riski taşıyabilir. Sefalosporinlerle penisilinler arasında görülen çapraz reaksiyonlar buna örnek olarak verilebilir. Ancak penisilin allerjisi gelişen hastalarda allerjik reaksiyonlar daha şiddetli olmaktadır⁹⁴. Beta-laktam antibiyotik allerjilerinde cinsiyet, ırk, HLA doku grupları bir risk faktörü değildir⁹⁰. Ancak yapılan bir çalışmada HLA-A2 (% 50) ve HLA-DRW5 (% 83,3) doku grubu taşıyanlarda aminopenisilinlere karşı gecikmiş tip duyarlılığın daha fazla olduğu bulunmuştur⁹⁵. Antibiyotiklere karşı gelişen reaksiyonlarda ailesel yatkınlık söz konusudur. Ailede antibiyotik allerjisi öyküsü olan çocuklarda aile öyküsü olmayanlara göre risk 15 kat artmıştır⁹⁶.

Tablo 4 Reaksiyon tipleri

	Ani tip reaksiyon (mast hücreye dayalı)	Ani olmayan tip reaksiyon (T-hücreye dayalı)
İlaç alımı ile reaksiyon başlangıç süresi	≤ 1 saat	>1 saat
Reaksiyon tipi	Ürtiker, anjioödem, bronkospazm, anafilaksi	Geç başlangıçlı ürtiker, anjioödem, makülopapüler ekzantem, ilacın indüklediği aşırı duyarlılık sendromu, fiks ilaç erupsiyonu

2.6.2 Fizik Muayene

Tam bir fizik muayene ilaç reaksiyonunu kategorize etmekte önemlidir çünkü çoklu organ sistemleri tutulabilmektedir. En sık tutulan organ cilt olup tanıda cilt bulguları önemlidir. En sık cilt bulgusu ise makülopapüler ya da morbiliform erupsiyonlardır. Bunu viral ekzantemden ayırt etmek zordur. Makülopapüler erupsiyon tüm vücut boyunca dağılım gösteren ve sıklıkla yüzü tutan kırmızı/mor makül ve papülleri içermektedir. Bu döküntü türü orta derecede kaşıntılı olabilmektedir. Patogenez tam olarak bilinmemekle birlikte çoğunlukla T hücreye dayalıdır. Ürtiker ise küçük papüllerden geniş plaklara kadar varyasyon gösteren kaşıntılı lezyonlardır. Bu plaklar anjioödemle, derin dermal ve subkutan dokularla ilişkili olabilmektedir. İlaç tarafından indüklenen ürtiker IgE-dayalı anafilaktik reaksiyonlar, serum hastalığı ve direkt histamin salınımını içermektedir. Eritema multiforme minor 'hedef' lezyonlarla karakterize olup bu lezyon büllerle ve mukoz membran tutulumuyla karakterize eritema multiforme majore ilerleyebilir ve bu hastalarda ağız ve boğaz muayenesi önemlidir. TEN cilt katmanlarının soyulmasıyla karakterize epidermal hücre ölümüyle sonuçlanan bir durumdur. Fiks ilaç erupsiyonu tek ya da çok sayıda yuvarlak keskin demarkasyon hattı olan plaklarla karakterizedir. Kaşıntı ve yanma da sıklıkla eşlik etmektedir. Fiks ilaç erupsiyonları pleomorfik , keskin sınırlı eritomatöz papüllerden ya da pigmente alanlardan ödematöz, büllöz,

papüloveziküler, ürtikeryal döküntülere kadar geniş bir dağılım gösterir. Purpura ve peteşi ise kutanöz vaskülitte görülmektedir. Bu lezyonlar genellikle bacaklarda olmakla birlikte yaygın özellikte olabilir. Daha ileri bir değerlendirmede eklemler ve böbreklerin tutulumu da saptanabilir. Detaylı cilt muayenesine ilaveten tam bir fizik muayene ile daha fazla ipucu elde edilebilir. Yaşamsal bulgular izlenmelidir. Taşikardi, takipne ve hipotansiyon anafilaktik şokla birlikte görülebilir. Ateş tek başına ya da başka bulgularla birlikte bir ilaç reaksiyonunu gösterebilir. Fizik muayenenin diğer önemli bileşenleri; lenf nodları, akciğerler, karaciğer, dalak ve eklemlerdir. İlaç reaksiyonunu değerlendirirken bu bölgelerin hepsi mutlaka her hastada incelenmelidir.

2.6.3 Klinik Değerlendirme

Bir ilaç reaksiyonunu değerlendirirken en önemli tanısal prosedürler öykü ve fizik muayenedir. En sık kullanılan testler özgül ilaç testleri ve laboratuvar testleridir. Erken tip cilt testleri ilaç spesifik IgE antikorlarını tespit etmekte en hızlı ve güvenilir yoldur. RAST ile penisilinin major determinantı saptanabilir. Tip 1 cevabı gösteren diğer ölçümler ise in vitro lökotrien sentez ölçümü, bazofil aktivasyonu ve bazofil histamin salınımıdır. Bu testler halihazırda değildir ve özgüllük ve duyarlılık çok iyi tanımlanamamıştır. Gell ve Coombs' a göre tip II ve tip III reaksiyonlar için testler oldukça sınırlıdır. İlaç aracılı hemolizde ilaç spesifik antikorların ardından Coombs testi pozitifliği oldukça gerekli bir görüntüleme yöntemi-eğer mümkünse- olabilir. Tip 4 gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ise yama testleri ve intradermal geç okuma kullanılmaktadır. Lenfosit dönüşüm testi ilaçlara karşı T hücre çoğalmasını in vitro olarak ölçmektedir. Bu testin makülopapüler reaksiyonlarda kullanımına bakılmaktadır ve geniş kullanım alanı yoktur. Serum triptaz düzeyi anafilaktik reaksiyonlardan yaklaşık 1-2 saat sonra salınan mast hücre mediatörüdür. İmmün kompleks düzeyleri ise serum hastalığını belirlemede yardımcı olabilir.

2.7 İn-vivo Testler

2.7.1 Deri Testleri

Prik ve intradermal test beta-laktam antibiyotikler başta olmak üzere birçok ilaç reaksiyonunu değerlendirmede uygulanabilir. Ancak standardize cilt testi sadece penisilin grubu için mevcuttur. Penisilin degradasyonu esnasında çok sayıda metabolit oluşur. Degradasyonun çoğu 'major' determinanta karşı olup, diğer yıkım ürünleri de 'minor' determinant da allerjik reaksiyonlara yol açar. Major determinant 'penicilloyl' metabolitidir. Orijinal minor determinant karışımı benzylopenilloate ve benzylopenilloate' dan oluşur. Major ve minor determinantlar penisilin allerjisinin değerlendirilmesinde uygulanmaktadır⁹⁷.

Prik testte şüphelenilen ilacı konsantrasyonunu içeren solusyon az miktarda cilde uygulanır. Steril bir iğne ya da standart prik test lanseti test solusyonuna batırılarak epidermise uygulanır. Uygulanan alan 15 dakika sonra değerlendirilir. Eğer prik test negatif çıkarsa intradermal test uygulanır. İntradermal testin duyarlılığı daha fazladır.

Prik testte test sıvısının çok az bir miktarı derinin üzerine damlatılır. Allerjen epidermodermal bileşkeye penetre olur. Deride sıvının etkisiyle küçük bir delik oluşur. 15 dakika sonra test bölgesi kızarıklık ve şişlik yönünden kontrol edilir. Test uygulanırken deride duyarlılık meydana gelse de fazla acı veren bir olay değildir. Deri testi penisilin allerjisini tespit etmede sıklıkla kullanılır. Deri testleri kurallarına uygun şekilde yapıldığında oldukça güvenlidir ve kısa sürede çok değerli bilgiler sağlar. Antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar ve steroid gibi ilaçlar test yanıtını bozabileceğinden belli süreler önce kesilmelidir (Tablo 5). Pozitif ve negatif kontroller mutlaka olmalıdır. Güvenlik açısından, intradermal deri testi yapmadan önce çizme veya epidermal delme "prik" testi uygulanmalıdır. Prik test en kolay ve güvenilir deri testi olmasına karşı ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında duyarlılığı oldukça düşüktür. Belirgin kızarıklık oluşmaksızın şişlik oluşmasının klinik önemi yoktur.

Prik test ön kol volar yüze ya da çocuklarda sırt bölgesine uygulanır. Eğer 15-20 dakika içinde test negatif ise bu bölgeye intradermal test uygulanabilir. İntradermal testin prik teste göre duyarlılığı oldukça fazladır ancak yüksek konsantrasyonlarda verilmesi halinde yanlış pozitif sonuç verme ihtimali vardır.

İntradermal deri testinde 0,02-0,05 ml allerjen küçük bir bleb oluşturacak şekilde intradermal olarak uygulanır. 15-20 dakika sonra şişlik ve kızarıklık yönünden kontrol edilir. Prik ve intradermal testte hasta 15-20 dakika sonra değerlendirilir. 0-3 mm.lik şişlik negatif, 3-5 mm' lik şişlik şüpheli, 5-10 mm' lik şişlik pozitif, 10 mm' nin üzeri kuvvetli pozitif olarak değerlendirilebilir. Bu konuda çeşitli kalitatif skorlama sistemleri vardır. ENDA' nın⁹⁸ belirlediği kriterlere göre başlangıç çapı ile 15-20 dakika sonra ölçülen çap arasında 3 mm ve üzerinde fark olmalıdır ve buna kızarıklık/eritem eşlik etmelidir. En iyi dokümantasyon methodu ilk bleb ve 15-20 dakika sonra oluşan reaksiyonun ince uçlu bir kalemle çizilerek şeffaf bir cetvelle ölçümlerinin yapılmasıdır. Test işlemleri bittikten sonra hasta bir saat süre ile oluşabilecek reaksiyonlar açısından gözlenmelidir. Geç tipte reaksiyonların değerlendirilmesi için 24 ve 72. saatlerde intradermal geç okuma yapılmalıdır^{98,99}. Geç reaksiyonlar 6 saat ya da 96 saat sonra oluşabilir. Geç okuma mutlaka bir klinisyen tarafından yapılmalıdır. Geç reaksiyon eritem, eritematöz infiltrasyon, egzama ya da papülasyon, vezikül şeklinde olabilir. Herhangi bir palpabl eritem pozitif reaksiyon olarak kabul edilmelidir. Deri testlerine karşı sistemik reaksiyon nadir vakalarda gözlenmiştir. Test sırasında gelişen ciddi reaksiyonlar genellikle, önerilenden yüksek yoğunlukta ve miktarda solüsyon kullanılması veya prik test yapmadan intradermal test yapılması sonucu ortaya çıkmaktadır⁸⁹. Deri testlerinde endike olan non spesifik irritan reaksiyona sebep olmayan konsantrasyonlardır. Spesifik ilaçlar için ampirik test konsantrasyonlarına literatürde ulaşılabilir^{98,100,101}. 'Optimal test konsantrasyonu' bir ilacın o ilaca maruz kalmamış olanla maruz kalmış ve tolere etmiş olunan ve ilaç aşırı duyarlılığı olan bireyde pozitif sonuçların elde edileceği konsantrasyondur. Test solusyonları-örneğin penisilinler için- günlük olarak intravenöz formundan steril olarak hazırlanmalıdır⁹⁹. Birçok kas gevşetici 3 ay süreyle saklanabilir¹⁰². Birçok ilaç için test solusyonlarının raf ömrü araştırılmamıştır.

Testler acil müdahale yapılabilecek hastane ortamında yapılmalı, acil müdahale için gerekli araçlar hazır bulundurulmalıdır. Antihistaminik veya kortikosteroidlerin kullanılmış olması yanlış negatif sonuç verebileceğinden ilaçların alınmamış olduğundan emin olunmalıdır. Eğer net bilgi alınamamışsa test sırasında pozitif kontrol amacı ile yapılan histamin ile prik test reaksiyon vermez ise hastanın antihistaminik veya kortikosteroid kullanmış olabileceği

düşünülmeli test yapılmamalıdır. Tablo 5' te deri testi duyarlılığını azaltan ilaçlar için deri testi yapılma intervalleri görülmektedir.

Tablo 5 Deri testi duyarlılığını azaltan ilaçlar için deri testi yapılma intervalleri

Ani tip reaksiyonlar	
H1 Antihistaminikler	5 gün
İmipraminler, fenotiyazinler	5 gün
B-adrenerjik ilaçlar	0
Glukokortikoidler	
Uzun dönem, ≤ 10 mg prednizolon ve eşdeğeri	0
Uzun dönem, >10 mg prednizolon ve eşdeğeri	3 hafta
Kısa dönem, ≤ 50 mg prednizolon ve eşdeğeri	3 gün
Kısa dönem, > 50 mg prednizolon ve eşdeğeri	7 gün
Test bölgesine uygulanmış olan topikal kortikosteroidler	7 gün
Ani olmayan tip reaksiyonlar	
Glukokortikoidler	
Uzun dönem, >10 mg prednizolon ve eşdeğeri	3 hafta
Kısa dönem, ≥ 50 mg prednizolon ve eşdeğeri	1 hafta
Kısa dönem, ≤ 50 mg prednizolon ve eşdeğeri	0
Test bölgesine uygulanmış olan topikal kortikosteroidler	2 hafta

2.7.2 Özgül İlaçlar İçin Standardize Deri Testleri

2.7.2.1 Beta-laktam Antibiyotikler

Penisilin deri testi penisilin allerjisinin tespitinde en kesin yol olarak kullanılmıştır. Öykü kesin tanı koydurmaz ancak öyküde penisilin uygulamasıyla hemolitik anemi, interstisyel nefrit ve SJS, TEN gibi ekfoliyatif dermatit tanımlayan hastaların kesinlikle bir daha penisilin kullanmamaları gerekmektedir. Penisilin mast hücrelerinden IgE degranülasyonuna yol açmaları için serum proteinlerine bağlanması gerekir. Fizyolojik ortamda beta laktam halkası stabil olmadığı için kolaylıkla açılarak serum proteinlerine ve hücre membran proteinlerine bağlanır. Proteine bağlanan penisilin moleküllerinin %95'i olan bu gruba major belirleyici (benzyl penisiloiil=BPO) denir. Penisilin başka metabolik yollardan da minor belirleyiciler (MDM) oluşturur. Bunlar az miktarda meydana gelir ancak çoğu anafilaktik reaksiyonlardan sorumlu olurlar. Deri testinde kullanılmak üzere aktif major belirteç üretmek için multipl penisilloil belirleyicileri sentetik olarak düşük immünojenik polilizin taşıyıcı molekülle birleştirilerek penisiloiil-polilizin (PPL) oluşturulur. Minör belirleyiciler labil olduğundan ve mutivalan formda kolayca üretilemediğinden, bunun yerine doğal benzilpenisilin, onun alkali hidroliz ürünü olan benzilpenisilloat ve asit hidroliz ürünü olan benzilpenisilloat ile birlikte 'minor belirleyici mixture' (MDM) adı altında karışım halinde bulunur. Testin yüksek negatif tahmin edilen değeri özellikle anlamlıdır. Çünkü penisiline alerjisi olduğu düşünülen fakat deri testi negatif çıkan hastaların % 98' inde antibiyotiğin güvenle verildiğini göstermektedir. Pozitif deri testi için ise pozitiflik oranı % 7-% 76 arasında değişmektedir. Öykü pozitif ancak cilt testi negatif olan olgularda reaksiyon gelişme oranı % 1-3' tür; bunlar da genellikle ürtikeryal reaksiyon ve hafif kutanöz reaksiyon şeklinde olur; hiç anafilaktik reaksiyon gözlenmemiştir.

İn vivo testler bir kişinin IgE aracılı akut ilaç allerjik reaksiyon riski taşıyıp taşımadığını belirlemektedir. İn vitro testler düşük duyarlılıkları nedeni ile deri testlerinin yerini alamazlar⁶⁷. İn vivo testlerde kullanılan determinantlar sentetik olarak immünojenitesi zayıf olan penisilin taşıyan proteinlere bağlanmıştır. Bu şekilde majör ve minör determinant spesifik IgE antikorunun belirlenmesinde

deri testi reaktifi olarak kullanılan benzilpenisilol polilizin (PPL) elde edilmiştir. Minör determinantlar değişken olduğu için deri testi genellikle benzil penisilin G, benzil pensilinin alkali hidroliz ürünü olan benzil penicilloate ve asit hidroliz ürünü olan benzil penicilloate karışımı minör determinant mixture (MDM) ile yapılmaktadır. Birçok çalışmada beta laktam alerjisini kanıtlamada deri testlerinin belirlenmiş konsantrasyonlarda duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle gerekli oldukları vurgulanmıştır^{100,103-108}. Sefalosporinler için standardize deri testleri yoktur. Sefalosporinler ile deri testi net bir determinantları olmadığından sefalosporin grubu antibiyotiklerin serum fizyolojik ile dilüe edilerek uygulanması ile yapılmaktadır. Test sırası, düşük konsantrasyonlu içerikten, öncelikle prik testler yapılarak başlanmalı, test negatif ise intradermal testler ile yine en düşük konsantrasyondan başlanarak devam edilmelidir. Sonuç pozitif olana kadar konsantrasyon arttırılarak devam edilmelidir.

Deri testi daha önce sefalosporin ya da penisiline karşı şüpheli allerjik reaksiyon veren kişilere uygulanmalıdır. Anafilaktik penisilin allerjisi öyküsü veren hastalara test yapılmadan alternatif antibiyotiklere geçilebilir¹⁰⁹ yalnız sefalosporin seçilecek ilaç ise öncesinde mutlaka deri testi yapılmalıdır.

Penisilin allerji öyküsü veren ve hem PPL hem de MDM ile yapılan deri testleri negatif saptanan kişilere terapötik dozda penisilin uygulandığında IgE'ye bağlı reaksiyonlar nadir görülür ve hemen daima hafif seyreder. Genel olarak bazı ilaçlarla, özellikle penisiline karşı erken tip reaksiyonlarda reaksiyonun üzerinden zaman geçtikçe penisilin deri testinin duyarlılığı azalır. Bu nedenle negatif sonuçlar alınması halinde, provokasyonları da içerecek şekilde ikinci bir değerlendirme önerilmektedir¹¹⁰. Bununla birlikte bazı hastalarda penisilin spesifik IgE antikoru devam eder. Penisilin allerjisi pozitif, fakat deri testi negatif bulunan hastalar, olaysız bir penisilin uygulanması sonrası tekrar duyarlı hale gelebilirler. Bu nedenle bu hastalarda bir sonraki penisilin uygulaması öncesi deri testlerini tekrarlamak gerekir¹⁰⁹.

Beta-laktam antibiyotiklerden ampisilin amoksisilin'e bağlı allerjik reaksiyonların bir kısmında, majör ve minör determinantlar yerine, bu antibiyotiklerin yan zincirlerine karşı oluşan IgE antikoru suçlanmaktadır. Bu nedenle doğal ampisilin ve amoksisilin (20µg/ml) ile deri testi uygulanması ve

deri testi negatif kişilere ampisilin ve/veya amoksisilin ilk dozunun hastane ortamında doktor gözetiminde verilmesi önerilmektedir¹⁰⁹.

Penisilin dışı beta laktamlardan ana sefalosporinlere bakıldığında penisilin deri testleri IgE aracılı reaksiyonlarda inanılır oldukları kanıtlanmıştır¹¹¹⁻¹¹³. Sefalosporin deri testleri sefalosporin grubu antibiyotiklerin serum fizyolojik ile sulandırılmış karışımları ile yapılabilmektedir. Deneysel çalışmalarda sefalosporinler ve penisilinler arasında önemli derecede immünolojik çapraz reaksiyonlar gösterilmiştir¹¹⁴. Klinik olarak, penisiline allerjik kişilerde sefalosporinler değişik düzeylerde tolere edilmektedir¹¹⁵. Sefalosporin allerjisinin kesin tanısı için sefalosporin haptentik determinantlarının tanımlanması ve sefalosporin deri testi ayıraçlarının üretilmesi gerekmektedir¹¹⁶. Sefalosporin alt grupları arasında da diğer beta-laktam antibiyotikler ile yaptıkları çapraz reaksiyon arasında farklar bulunmaktadır. Birinci kuşak sefalosporinler yapı olarak penisilinlere daha fazla benzediklerinden çapraz reaksiyonun 2. ve 3. kuşak sefalosporinlere göre daha fazla görüldüğü düşünülmektedir. Bunun sebepleri ilk üretilen sefalosporinlerin içinde eser miktarda penisilin olması ve birinci kuşak sefalosporinlerle penisilinlerin yapısal benzerliği olabilir. Sefalosporinlerle penisilinler arasında anafilaktik olabilen ciddi çapraz reaksiyonlar da görülmüştür. Bu nedenle herhangi bir penisilin reaktifi ile pozitif deri testi reaksiyonu veren hastalara etkili alternatif antibiyotikler bulunduğu sürece sefalosporin verilmemesi uygun olur^{109,117}. Eğer kullanılacak ise de mutlaka sefalosporinler ile deri testleri yapılmalıdır. Sefalosporinlerle deri testlerinde ilk basamak olarak penisilin determinantları ile başlanmalıdır. Test pozitif ve mutlaka sefalosporin kullanılacak ise sefalosporin ile desensitizasyon yapılmalıdır⁹⁰. Bu yaklaşımın tersi de düşünülmelidir. Sefalosporin allerjisi olan çocuklarda penisilin tercih edilmeden önce mutlaka deri testleri yapılmalı penisilin allerjisi olmadığı gösterilmelidir.

2.7.2.2 Beta-laktam Olmayan Antibiyotikler

Karbapenemler beta-laktam halkası ve yanında beş üyeli halkadan oluşan bisiklik nükleus içermektedir. Yapı olarak penisilinlere benzerler. Bir karbapenem olan imipenem ile penisilin minör determinantları arasında oldukça sık çapraz duyarlılık vardır ve penisilin determinantları ile yapılan deri

testi pozitif olan hastalara imipenem verilmesi önerilmemektedir^{118,119}. Prototipi aztreonam olan monobaktamlar ise monosiklik halka yapısı göstermektedirler. Aztreonam zayıf immünojenik olup, minimal çapraz reaksiyon göstermekte ve diğer beta-laktam antibiyotiklere allerjisi olanlarda iyi tolere edilmektedir¹²⁰.

Tablo 6 Antibiyotiklerle deri testlerinde maksimum iritan olmayan konsantrasyonlar

Antibiyotikler	Prik test maksimum konsantrasyon	İntradermal maksimum konsantrasyon	Yama test konsantrasyon
Penisilin G	10.000 IU/ml	10.000 IU/ml	% 5 ve % 10 vazelin
PPL	5×10^{-5} mMol/L	5×10^{-5} mMol/L	-
MDM	2×10^{-2} mMol/L	2×10^{-2} mMol/L	-
Ampisilin	20-25 mg/ml	20-25 mg/ml	% 5 vazelin
Amoksisilin	20-25 mg/ml	20-25 mg/ml	% 5 ve % 10 vazelin
Sefotaksim, Seftriakson, Seftazidim, Sefoksitin, Sefuroksim, Sefazolin	2 mg/dl, 20 mg/ml, 100 mg/ml	2 mg/dl, 20 mg/ml	% 5 ve % 10 vazelin 200 mg/ml SF içinde
Diğer sefalosporinler	2 mg/ml	2 mg/ml	% 5 ve % 10 pet 200 mg/ml SF içinde
Amoksisilin/klavulonat	20/4 mg/ml	20/4 mg/ml	-
Sulbaktam	25 mg/ml	25 mg/ml	-
İmipenem/silastatin	0.5/0.5 mg/ml	0.5/0.5 mg/ml	-
Meropenem	1 mg/ml	1 mg/ml	-
Aztreonam	2 mg/ml	2 mg/ml	-
Klaritromisin	10 mg/ml, 2.5 mg/ml	0.5 mg/ml	% 1, % 5, % 10 vazelin
Ko.trimoksazol	80 mg/ml	1/1000 sulandırma	% 5 vazelin
Metronidazol	125 mg/ml	?	?
Gentamisin	40 mg/ml	1/10 sulandırma	% 20 vazelin
Levofloksasin	25 mg/ml	1/1000 sulandırma	% 30 vazelin (ticari), % 10 vazelin (saf)
Vankomisin	50 mg/ml	1/10.000 sulandırma	%0.005 su

2.7.2.3 Anesteziye Kullanılan İlaçlar ve Kas Gevşeticiler

Anestezi esnasında gelişen erken tip reaksiyonlarla ilgili olarak bu tip reaksiyonların risklerini azaltmak için ve güvenli alternatifleri bulabilmek için deri testleri önerilmektedir¹⁰². Kas gevşeticilerle ilgili olarak gönüllülerle yapılan intradermal testler için iritan olmayan konsantrasyonlar geniş ölçekli çalışmalarla belirlenerek ENDA tarafından önerilmiştir. Bu ilaçlar için en az 8 mm çapında şişlik ve blebin en az iki katına çıkması pozitif reaksiyon olarak değerlendirilir¹⁰². Süksinil kolin en yüksek riske sahip olmaktadır¹²¹.

2.7.2.4 İyotlu Kontrast Maddeler

Yakın zamanlı Avrupa’ da yapılan çok merkezli bir çalışmada iyotlu kontrast maddelere karşı ani ve ani olmayan tip reaksiyonlar için yapılan prik, intradermal ve yama testlerden intradermal testlerin özgüllüğü % 96’ nın üzerinde bulunmuştur¹²². Deri testleri alternatif güvenli seçenekleri bulmada önemli olabilir.

2.7.2.5 Heparinler

Heparinlere karşı en sık aşırı duyarlılık reaksiyonları subkutan uygulamadan bir süre sonra gelişen nadiren makülopapüler egzanteme de dönüşebilen eritematöz plaklardır. Deri testleri ve provokasyon testleri heparinlere aşırı duyarlılık reaksiyonlarını değerlendirmede gerekli tanısal araçlardır.

2.7.2.6 Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar

NSAI’ lere karşı olan kutanöz reaksiyonların çoğu allerjik olmayan aşırı duyarlılık patojen mekanizmasına dayalıdır. Bu nedenle birden fazla analjezik ilaca karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olanlarda ortak yol olan COX baskılanması üzerinden etki etmeleri nedeniyle prik, intradermal testlerle anlamlı sonuç beklenmemektedir. Buna rağmen, pirazolonlara karşı olan ani tip reaksiyonlar, IgE aracılı olup, tanı deri testleriyle konur^{123,124}. Diğer taraftan pirazolonlar, diklofenak, piroksikam, asetaminofen gibi bazı NSAI’ lere karşı ani olmayan reaksiyonlarda, hücre aracılı mekanizmalar etkili olmakta ve intradermal geç okuma ve yama test gerekli olmaktadır¹²⁵⁻¹²⁷.

2.7.2.7 Antikonvülzanlar

Antikonvülzanlar ya da antiepileptikler-özellikle aromatik olanlar-kutanöz reaksiyonlardan DRESS' e kadar çeşitli reaksiyonları provoke edebilirler^{100,128}. Yama testler bu grup ilaçların tanısında oldukça değerlidir. Yama testte karbamazepinin % 69,2' e varan pozitifliği saptanmıştır¹²⁹. Osawa ve arkadaşları¹³⁰ tarafından antikonvülzan tedaviyle ilişkili kutanöz döküntü gelişen 23 hastaya yama test uygulanmış ve intradermal test duyarlılığının yama testten daha düşük olduğu saptanmıştır.

2.7.2.8 Kortikosteroidler

Kortikosteroidler erken ve geç tip reaksiyonlara sebep olabilirler. Tanısal yaklaşım bu nedenle prik, intradermal ve yama testleri içerir. Kortikosteroidlere kontakt dermatitin değerlendirilmesinde yama testin duyarlılığı oldukça iyidir¹³¹. Buna karşılık sistemik kortikosteroidlerle ilişkili ani olmayan tip reaksiyonlarda allerjik test duyarlılığı oldukça düşüktür. Padial ve arkadaşlarının¹³² yaptığı bir çalışmada makülopapüler ekzantem ve geç başlangıçlı ürtiker gibi gecikmiş tipte reaksiyonların değerlendirildiği 38 hastanın sadece 2' sinde intradermal geç okuma ve yama testte pozitiflik saptanmış olup bunlardan 32 tanesi provokasyonu kabul ederek 21 tanesinde reaksiyon gelişmiştir.

2.7.3 Deri Yama Testi

İlaçların topikal hatta sistemik uygulanması sonucunda gelişen kontakt dermatit, fiks ilaç döküntüsü , DRESS, AGEP gibi klinik tabloların değerlendirilmesinde yama test kullanılır. Yama testte ' Finn Chamber' denilen hipoallerjik bantlardan ve alüminyum çukurcuklardan oluşan test materyali kullanılmaktadır. 'IQ Chamber' da bu amaçla kullanılmaktadır. Yama test tedavi uygulanmamış ve temizlenmemiş cilde uygulanmalıdır. Güneşlenmenin üzerinden 4 hafta geçmiş olmalıdır çünkü ultraviyole ışınlar sonuçları etkileyebilir¹³³. İntradermal testten farklı olarak uygulanan ilacın steril olması şart değildir. Bu testte allerjen içeren küçük bant derinin üzerine yapıştırılır. 48 saat sonra bant çıkarılır ve deri kontrol edilir. Yama testte allerjen % 0,9 NaCl ya da distile su ile dilue edilir ya da taşıyıcı olarak vazelin kullanılır. Eğer ilaç sıvı formda ise taşıyıcı olarak distile su, katı ise yumuşak vazelin tercih edilir. Fotoyama test ise yama testin modifikasyonu olup fotoallerjik ya da fototoksik

reaksiyondan şüphelenildiğinde uygulanır. Ultraviyole radyasyon 5-10 J/cm² şeklinde cilde uygulanır. Okuma 48, 72, 96. saatlerde yapılır. Sonuçları karşılaştırabilmek için morfolojik skora sistemi kullanılmaktadır (Tablo 7). Yama teste allerjenin epidermise zayıf penetrasyonundan dolayı yanlış negatiflik oranı fazladır. Bu nedenle su, vazelin, alkol gibi taşıyıcılar kullanılmaktadır. Hazır yama test materyalleri mevcut olmakla birlikte, ilaçların piyasa formlarının çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanması söz konusudur. Bir çok ilacın piyasada mevcut olan formu % 30 konsantrasyonda hazırlanmakta, saf ilaç mevcutsa genel olarak % 10 konsantrasyonlar tercih edilmektedir. Fakat bazı ilaçlar, örneğin karbamazepin için % 1, % 5 ve % 10 konsantrasyonlarda yama test uygulanmaktadır. Kolşisin için % 10 konsantrasyonda 29 negatif kontrolün % 80' inde yanlış pozitif sonuçlar bildirilmiştir. Kaptopril, klorokin, omeprazol ve cytotec için yanlış pozitiflikler saptanmıştır¹³⁴. Yine selekoksib için % 10 üstü konsantrasyonda iritan reaksiyonlar bildirilmiştir¹³⁵. Ancak yanlış pozitiflik oranı yanlış negatiflik oranına göre daha azdır¹³⁴. Yama test istenmeyen kutanöz ilaç reaksiyonlarını uyarabilir¹⁰⁰. Yama test ilacın herhangi bir piyasa formu ile uygulanabilir. Ancak ilacın katkı maddesi ya da bileşeni ile bildirilmiş pozitif reaksiyonlar da vardır. Örneğin yara iyileşmesinde kullanılan bir krem içindeki avokado yağı ya da antiseptik içindeki iyot ile pozitif yama test reaksiyonları saptanmıştır¹³⁴. Yama testin duyarlılığı intradermallere göre daha düşük olarak bildirilmekle beraber intradermal testleri negatif olduğu halde yama testlerin pozitif olduğu vakalar bildirilmiştir.

Tablo 7 Yama teste morfolojik skora sistemi

Klinik Görünüm	Skor	Yorum
Zayıf eritem	? yada +?	Şüpheli reaksiyon
Eritem, infiltrasyon, papül oluşumu	+	Zayıf pozitif reaksiyon
Eritem, infiltrasyon, papül, vezikül	++	Güçlü pozitif reaksiyon
Yoğun eritem, infiltrasyon, papül, kümeleşmiş vezikül	+++	Ekstrem pozitif reaksiyon
	-	Negatif reaksiyon
	IR	Değişik irritatif reaksiyonlar
	NT	Test edilmemiş

“+, ++, +++” değerler pozitif cilt test reaksiyonu ve “-” değer negatif cilt reaksiyonu

2.7.4 İlaç Provokasyon Testleri

ENDA ve EAACI (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology Organisation, Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi) tarafından bildirilen tanımıyla 'ilaç provokasyon testi' ilaç aşırı duyarlılık tanısını koymak amacıyla ilacın kontrollü şekilde uygulanmasıdır¹¹². Bazı durumlarda hastanın özellikle alternatif yoksa bir ilaca reaksiyon gösterip göstermediğinin tespiti esastır ya da öyküsü çok kuvvetli olduğu halde allerjik testlerle sonuç negatif bulunmuştur. Hastaya böylelikle güvenli ilaç sunumu hedeflenebilir ya da çapraz reaksiyon gösteren ilaç dışlanabilir. İlaç provokasyon testi zararlı olabilir bu nedenle söz konusu bireye yönelik kar-zarar dengesi iyi kurulmalıdır.

ENDA tarafından şüpheli ilaca yönelik provokasyon yapılması için 2 ana endikasyon bildirilmiştir:

1. Öyküsü açık olmayan ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarını dışlamak ve özgül olmayan semptom tarifleyen hastalar (örn; lokal anestezi altında vagal semptom gelişmesi)
2. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonu düşündürülen ancak allerjik testleri negatif ya da tam konulamamış olan ya da mümkün olmayan bireylerde tanıyı netleştirmek

İlacın günlük alınması gereken maksimum dozuyla direkt provokasyon yapılması çok şüpheli ilaçlar ve meydana gelen klinik belirtiler arasındaki ilişkiyi kesinleştirmek ve dışlamak için elde kalan tek ve en mükemmel methodur. İlaç provokasyon testleri, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında 'altın standart' tir ancak reaksiyonun kontrol edilemeyecek şekilde relaps gösterme riski nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Daha önce ilaç allerjisi dökümanente edilmiş 452 hastaya provokasyon testi yapıldığında, hastaların % 21'inin plaseboyla da yakınmalarının olduğu ve % 87' sinin allerjik olduğunu ifade ettikleri ilacı test sırasında sorunsuz olarak kullandıkları görülmüştür¹³⁶⁻¹³⁸. Pozitif ilaç provokasyon testi alerjeni uzaklaştırmak gerektiğini gösterir ancak negatif provokasyon testi ilaç alerjisini kesin olarak dışlamayabilir. İlaç provokasyon testleri NSAII' lere karşı olan aşırı duyarlılık reaksiyonlarında kullanılmaktadır. Gerçekte bunların çoğu allerjik aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı değildir ve deri testleri ya da in vitro testler tanıda anlamlı sonuç vermemektedir (139,140). ENDA' nın bildirisine göre ilaç provokasyon testleri hamile kadınlarda, akut

enfeksiyon, kontrolsüz astım ya da alta yatan başka etkenlere bağlı olarak ko-morbiditenin arttığı hastalarda kontrendikedir¹⁴¹. Bununla beraber hasta için söz konusu ilaç gerekliyse bu durumun dışına çıkılabilir (örn; nörosfiliz ve penisilin tedavisi). İlaç reaksiyonu hayatı tehdit eden immün sitotoksik reaksiyonlar, anafilaksi, vaskülitik sendromlar, büllöz reaksiyonlar, SJS, TEN, AGEP, DRESS ise ilaç provokasyonu yapılmamalıdır¹⁴². İlaç provokasyon testleri sırasında bazı ilaçların kullanılması test yanıtını maskeleyebilmeleri nedeniyle kontrendikedir (Tablo 8). ENDA tarafından ACE baskılayıcılarının da kullanılması önerilmemektedir¹⁴¹. Yine bronşiyal aşırı reaktiviteye yol açmaları nedeniyle beta-2 agonistler ve teofilin kullanımı ilaç provokasyon testleri esnasında önerilmemektedir. Bu sırada tüm yeniden canlandırma şartları sağlanmış olarak hasta izlenmelidir. Hemen her yolla ilaç uygulanabilir ancak olası bir reaksiyonun daha kolay kontrol altına alınabilmesi için öncelikle tercih edilen- eğer mümkünse- oral uygulamadır. Genel bir kural olarak ilaç provokasyon testi, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonunun üzerinden 4 hafta geçmeden uygulanmamalıdır. Doz aralığı ve zamanlama reaksiyon tipi, ilaç uygulama ile reaksiyon başlangıcı arasındaki süre ve reaksiyonun ciddiyeti ile ilgilidir. İlaç provokasyon testinden sonra gelişebilecek reaksiyon öngörülebilir değildir. ENDA' ya¹⁴¹ göre düşük dozla başlanmalı, doz artımı tedrici olarak ve dikkatle yapılmalı ve ilk gelişen objektif semptomda test durdurulmalıdır. Saatler ve günler içinde emin adımlarla ilerleyerek (genellikle 4-5 kat arttırılarak) tedavi edici doza ulaşılır. Erken tip reaksiyonlarda başlangıç dozu 1/10000-1/10 arasında değişir. Genellikle başlangıç dozu tedavi dozunun 1/100' üdür. Eğer ilk reaksiyon şiddetli ise 1/1000 ile 1/10000 dozda başlanır. Doz aralığı en az 30 dakika olmalıdır; genellikle 1 saat aralarla aralıklarla doz arttırılır ve bütün işlemin 4-5 dozda tamamlanması hedeflenir. Provokasyon testleri desensitizasyondan ayrılmalıdır; artan dozlar her iki durumda farklıdır. Doz sayısı desensitizasyonda daha fazladır. Önceki reaksiyon gecikmiş ise dozlar arası süre, ilacın alımıyla reaksiyonun geliştiği zaman arası kadardır ve genellikle 1/100, 1/10, 1/1 olacak şekilde arttırılarak günlük maksimum doza tamamlanır. Mesaad ve arkadaşları¹⁴³ tarafından çeşitli ilaçlar için artan dozlar şeklinde gerekli bilgi erişkin populasyon için oluşturulmuştur (Tablo 9-10).

Tablo 8 Provokasyon testleri esnasında kullanımı kontrendike olan ilaçlar

İlaç	Erken tip reak.	Geç tip reak.	Serbest interval	Sonuç
H1-antihistaminikler	+	-	3-7 gün	Reaksiyonu maskeler
Antidepresanlar (imipramin, fenotiyazin)	+	-	5 gün	Reaksiyonu maskeler
Beta-2 agonistler -Kısa etkili -Uzun etkili	+ +	- -	6-8 saat 1-2 gün	Reaksiyonu maskeler
Beta-blokörler -Per oral -Gözyaşı damlaları	+ +/-	+ -	1-2 gün 1-2 gün	Reaksiyonu agreve eder
Kortikosteroidler -Kısa-etkili, düşük doz (< 50 mg) - Kısa-etkili, yüksek doz (>50 mg) -Uzun-etkili	+/- +/- +/-	- + +	3-5 gün 1 hafta 3 hafta	Reaksiyonu maskeler
İpratropium bromür	+	-	6-8 saat	Reaksiyonu maskeler
Lökotrienler	+	-	> 1 hafta	Reaksiyonu maskeler
Uzun etkili teofilin	+	-	1-2 gün	Reaksiyonu maskeler
ACE inhibitörleri	+	+	1 gün	Reaksiyonu agreve eder

Tablo 9 Antibiyotik grubu ilaçlarda provokasyon protokolleri

İlaç	Sınıf	Dozlar	Veriliş yolu	Erişkin dozu
Amoksisilin	Penisilin	1,5,25,100,500,1000	oral	1000-2000 mg
Ampisilin	Penisilin	1,5,25,100,500,1000	oral	2000 mg
Sefaklor	Sefalosporin	1,5,25,125,500	oral	750 mg
Sefazolin	Sefalosporin	1,5,25,100,500,2000	intravenöz	1500-3000 mg
Sefuroksim	Sefalosporin	1,5,20,80,400	oral	500 mg
Seftazidim	Sefalosporin	1,5,25,100,500,2000	intravenöz	3000 mg
Sefiksim	Sefalosporin	1,5,25,100,225	oral	400 mg
Seftriakson	Sefalosporin	1,5,25,100,500,1000	intravenöz	1000-2000 mg
Azitromisin	Monobaktam	1,5,25,75,500	oral	500 mg
Klaritromisin	Makrolid	1,5,25,100,500,1000	oral	1500-2000 mg

Tablo 10 NSAİI grubunda provokasyon protokolleri

İlaç	Doz	Veriliş yolu	Erişkin dozu
Diklofenak	1,5,20,80	Oral	100-150 mg
İbuprofen	1,5,20,80,150,300	Oral	200-1200 mg
Meloksikam	1,3, 7,5	Oral	7,5-15 mg
Aspirin	1,5,20,50,100,200,500	Oral	500-3000 mg
Parasetamol	1,10,50,100,250,500,1000	Oral	500-4000 mg

2.8 İn-vitro Testler

2.8.1 RAST (Radio Allergo Sorbent Test)

RAST ile penisilinin major determinantı olan penisiloile karşı IgE antikorunu tespit edilmektedir. Yalancı pozitiflik ve negatiflik nedeniyle güvenilir RAST testlerin sayısı oldukça kısıtlıdır. Penisilin G, amoksisilin ve ampisiline spesifik IgE ölçümü için de yöntemler geliştirilmiştir⁹⁰.

2.8.2 CAST-ELİSA Lökotrien Üretim Testi

Ani tip reaksiyonda özellikle efektör hücre olan bazofil/mast hücre degranülasyon ürünleri tanısız anlamda araştırılmıştır. Rutin olmamakla birlikte histamin, triptaz gibi mediatörler de salınabildiği gösterilmiştir. Bazofil/mast hücre mediatörleri arasında en sık sisteinil lökotrien (sLT) salınımı araştırılmıştır. Bir çok çalışmada aspirin ve benzeri NSAİİ'lerin immünolojik olmayan yolla bazofil aktivasyonuna neden olarak sLT salınımına yol açtıklarını göstermiştir. Bu yöntem CAST (Hücre sel antijen uyarım testi) adı altında ticari bir ürün olarak da bulunmaktadır. Ancak diğer bazı in vitro çalışmalar bu konuda çelişkili sonuçlar vermektedir. Bugün gelinen noktada CAST testinin ilaç allerjilerinin tanısında sınırlı bir yeri olduğu kabul edilmektedir. Bu testte hastaların lökositleri ilaçla aktive edildiğinde ortaya çıkan lökotrien (LTC₄, D₄, E₄) salınımını değerlendirmektedir. Ancak bir çalışmada bu maddenin salınımının yalnızca anafilaksi olan vakalarda görüldüğü bildirilmiştir. Nadir yayınlarda bu yöntemin tanıda yararlı olabileceği belirtilmektedir⁸⁹.

2.8.3 T Lenfosit Transformasyon Testi

Bu testte, hastanın T lenfositlerinin, test ortamında ilaçla karşılaştığında gösterdiği çoğalma ölçülmektedir. Çoğalmanın fazla olması lenfositlerin daha önce ilaca karşı duyarlandığını göstermektedir. Duyarlılığı %60-70, özgüllüğü %79-93 civarında bildirilmektedir. Bu test Tip I dışındaki allerjik reaksiyonların değerlendirilmesinde de kullanılabilir⁸⁹.

2.8.4 Mast Hücre Proteaz Triptaz Testi

Vücutta triptazın tek kaynağı mast hücreleridir. Bu nedenle triptaz ölçümü akut ilaç allerji reaksiyonlarında çok kullanışlı bir testtir¹⁴⁴.

2.8.5 Bazofil Aktivasyon Testi (Akım Sitometri Stimulasyon Testi-FAST)

Erken tip ilaç reaksiyonlarının tanısında en büyük atılım akım hücre sayımı ile bazofil yüzey işaretleyicilerinin değerlendirildiği çalışmalar ile atılmıştır. Bu bağlamda CD63, CD203c ve CD69 gibi bazofil yüzey markerları aspirin, beta laktam antibiyotikler, genel anestetik maddelere allerjilerin tanılarında incelenmiştir. Aspirin duyarlılığı tanısı için ilk çalışmalar umut verici sonuçlar sağlamakla birlikte son çalışmalar bu bulguları desteklememiştir. Penisilin allerjisi tanısında CD63 ve CD203C'nin değerlendirildiği diğer bir çalışmada CD203c daha duyarlı bulunmuştur. Bununla birlikte akım hücre sayımı ile bazofil fonksiyonlarının değerlendirilmesi ilaç allerjilerinin tanısında henüz sınırlı bir öneme sahiptir. Bu testte in vitro uyarılma sonrası hastanın kanında ortaya çıkan CD63 taşıyan bazofillerin yüzdesi, akım hücre sayımı yöntemi ile bakılmaktadır. Testin duyarlılığı %50 gibi düşük bir değer olmakla birlikte özgüllüğü %93 olarak bildirilmiştir^{89,145}.

2.8.6 İdrarda N-metilhistamin ölçümü

Histamin, mast hücreleri ve bazofillerden reaksiyondan sonra dakikalar içinde salınmakta ve N-metilhistamine metabolize olmaktadır. N-metilhistamin düzeyi idrarda ölçülebilmektedir. Fakat idardaki N-metilhistamin düzeyi hastadan, kullandığı başka ilaçlardan, diyetten etkilenebileceği için ilaca bağlı allerjik reaksiyonu tanımlamada önerilmemektedir¹⁴⁵.

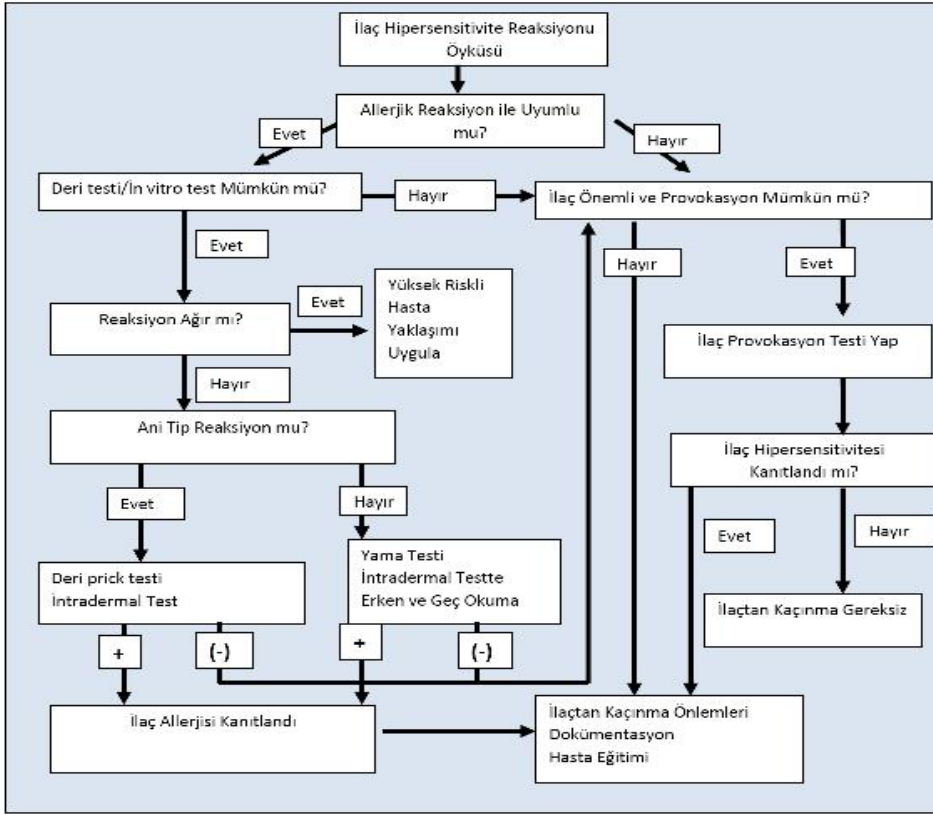
2.9 İlaç Allerjilerinde Algoritmik Tanı Yaklaşımı

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü ile gelen olgularda ilk önce reaksiyonun allerjik reaksiyon öyküsüne uyumlu olup olmadığı sorgulanmalıdır. Eğer uyumlu ise deri testi ya da invitro testlerden hangisi mümkünse o test yapılmalıdır. Deri testi/ in vitro test mümkünse ve eğer ilaç reaksiyonu ağırsa

yüksek riskli hasta yaklaşımı uygulanmalıdır. Reaksiyon ağır değilse reaksiyonun tipine göre test protokolü belirlenmelidir. Ani tip reaksiyonlarda deri prik ve intradermal testin erken okuması, ani olmayan tip reaksiyonlarda ise yama ve intradermal testin geç okuması yapılmalıdır. Eğer bu testlerden biri pozitif bulunursa söz konusu ilaç/lardan kaçınılmalıdır. Eğer bu testler negatifse ve provokasyon testi kontrendike değilse provokasyon testi yapılmalıdır. Eğer ilaç reaksiyonu allerjik reaksiyon ile uyumlu değilse ama ilaç önemli ise ve provokasyona kontrendikasyon teşkil eden bir durum yoksa ilaç provokasyon testi yapılmalıdır. Provokasyon testinin sonucuna göre ilaç aşırı duyarlılığı kanıtlandıysa ya da provokasyon testinin yapılması kontrendike ise ilaçtan kaçınılmalıdır. Provokasyon testi negatif ise ilaçtan kaçınmak gereksizdir (Şekil 2)¹⁴⁶.

Şekil 2 İlaç Allerjilerinde Algoritmik Tanı

İlaç Allerjilerinde Algoritmik Tanı(ENDA,2002)



2.10 İlaç Allerjilerinde Yönetim ve Tedavi

İlaçlara karşı allerjik reaksiyonların yönetimi şu ana prensiplere dayanır;

1. Aktif immünopatolojik mekanizmanın belirlenmesi
2. Sorumlu ilaçların tespiti ve kesilmesi
3. Akut reaksiyonun tedavisi
4. Desensitizasyon/prenmedikasyon
5. Daha sonraki reaksiyonların önlenmesi

Anafilaksi, erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun en ağır klinik formu ve en önemli tıbbi acillerden birisidir. Önceden tahmin edilemeyen, ani başlangıçlı, hızlı seyirli ve bazen ölümlü sonuçlanabilen bir tablodur. Anafilaksi tüm sistemleri etkiler. Havayolu obstrüksiyonu ve vasküler kollaps ile dakikalar içinde ölümlü sonuçlanabilir. Anafilaksi tedavisinde, hastanın vital bulgularının süratle değerlendirilmesi ve gerekli ilaçların zamanında uygulanması çok önemlidir. Anafilaksi tedavisinin kişiye özelleştirilmesi, yani hastada en acil çözülmesi gereken sorun ne ise öncelikle ona yönelik tedavilerin yapılması gerektiği de unutulmaması gereken diğer bir önemli konudur. Ayrıca, teorikte maddeler halinde anlatılan tedavi yaklaşımlarının, pratikte çoğu kez birçok aşaması birarada uygulanması gereklidir. Genel hatlarıyla tedavide amaç salınmış olan mediatörlerinin etkilerini gidermek, vital fonksiyonları desteklemek ve daha sonraki mediatör salınımını önlemektir. Hastanın ilk değerlendirilmesinde hava yolu, solunum ve dolaşım hızla değerlendirilir. Solunum yolu açık değil ise hızla entübasyon yapılmalı, gerekirse krikotirotomi yapılmalıdır. Solunum yolu açıldıktan sonra maske veya nazal kanül ile %100 oksijen verilmelidir. Gerekirse balon maske ile solutulmalıdır. Damar yolu açılmalı eğer damar yolu açılmıyorsa kemik içi yol kullanılmalıdır. 20 mg/kg kristaloid sıvı verilmeli gerektiğinde tekrarlanmalıdır. Adrenalinin derhal verilmesi hastanın morbidite ve mortalitesini azaltmada kritik öneme sahiptir.

** Rutin uygulamada cilt altı (SC) veya kas içi (İM) yol tercih edilir. Uygulanacak doz erişkin hasta için 0.3-0.5 mg.'dır. (1:1000 dilüsyonda, 1 ml'lik adrenalin ampulden 0.3 mg uygulamak için 0.3 ml vermek gerekir). Çocuklarda adrenalin dozu 0.01 mg/kg, maksimum doz 0.3 mg.'dır. Bu başlangıç dozları gerektiğinde

(klinik cevabın yetersiz olması), kan basıncı ve nabız kontrolü ile 10-15 dakika aralıklarla 2-3 kez tekrarlanabilir. IM yol ile verilmesi daha hızlı ve yüksek konsantrasyon sağlar. Gerekirse 5-15 dk ara ile üç tekrar verilebilir.

** Ciddi hipotansiyon ve şok tablosu varsa, adrenalin İV olarak uygulanmalıdır. Uygulanacak doz, reaksiyonun şiddetine ve alınan klinik cevaba göre belirlenmeli ve adrenalin öncelikle seyreltilmelidir.

Medikal tedavide ikinci sırada H1 ve H2 reseptör antagonistleri kullanılır. Adrenalin gibi hayat kurtarıcı nitelikte olmamakla birlikte, anafilakside belirgin semptomatik düzelme sağlar. Histamin etkisine bağlı semptomlar hem H1 hem de H2 reseptörler üzerinden olduğundan ve sinerjistik etki nedeniyle anafilaksi tedavisinde H1 ve H2 antihistaminiklerin birlikte kullanılması önerilmektedir. H1 reseptör antogonisti olan difenhidramin 1-2 mg/kg, en çok 50 mg/doz IV veya kemik içi yoldan verilmeli gerekirse 4-6 saat ara ile tekrarlanmalıdır. Bir H2 reseptör antagonisti olan ranitidin 0,75-1 mg/kg/doz , en çok 50 mg/doz IV veya kemik içi yol ile verilmelidir¹⁴⁷. H1 ve H2 reseptör antagonistleri birlikte kullanılırsa sinerjistik etki oluştururlar. Bronkospazmı olan olgularda salbutamol 0,15 mg/kg/doz 2 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak nebülizatör ile 20 dakikada verilmelidir. Gerekirse tekrarlanabilir. Eğer bronkospazm tedavilere rağmen düzelmezse aminofilin 4-6 mg/kg 20 dakikada gidecek şekilde intravenöz yolla uygulanabilir. Kortikosteroidlerin ise erken dönemde etkileri yoktur. Özellikle geç dönem etkilerinden özellikle de bifazik anafilaksiden korunmak için önerilir. Metil prednizolon 1-2 mg/kg veya hidrokortizon 5 mg/kg 4-6 saatte bir intravenöz ya da kemik içi yolla verilebilir.

Beta blokör kullanan hastalarda: Hastanın beta blokör kullanıyor olması, anafilaksi tedavisinde çok önemli bir problemdir. Standart tedavi uygulamalarına direnç vardır. Bu tür hastalarda refrakter hipotansiyon, bradikardi ve semptomların sık sık nüksetmesi gözlenir. Beta blokör kullanmakta olan hastaların tedavisinde atropin ya da glukagon kullanılabilir.

Kardiyopulmoner resüsitasyon ve ileri destek tedaviler. Yapılan tüm tedavilere rağmen bazen reaksiyon kontrol altına alınamaz ve hastada solunum ve dolaşım arresti gelişebilir. Bu durum göz önüne alınarak kardiyopulmoner resüsitasyon, entübasyon ve ileri destek tedavileri için yapılması gerekenler hazır bulundurulmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Anafilaksi tedavisi sonrası takip: Hafif reaksiyonlarda hasta tamamen stabil duruma geldikten sonra 2 saat kadar gözlem altında tutularak taburcu edilebilir. Ancak ağır anafilaksiler sonrası hasta hospitalize edilmeli ve bifazik anafilaksi ya da geç reaksiyonlar açısından takip edilmedir. Bu süre 24 saatten az olmamalıdır. Hasta taburcu edilirken 5-7 gün süreyle oral antihistaminik tedavi, gerekiyorsa oral kortikosteroid tedavi başlanmalıdır.

Desensitizasyon : Desensitizasyon asıl olarak Tip I IgE aracılı mekanizma ile meydana gelen ilaç allerjilerinde uygulanır. Bunun yanı sıra immünolojik olmayan yolla mast hücre/bazofil degranülasyonu yapan ilaçlar ile de başarılı desensitizasyon sonuçları bulunmaktadır. Diğer immün mekanizmaların (Tip II, III, IV) rol aldığı ilaç reaksiyonlarında desensitizasyon önerilmemekle birlikte ani olmayan tip reaksiyonlardan makülopapüler döküntüler ile bazı çok nadir fiks ilaç erüpsiyonu olan olgularda başarılı desensitizasyon yapılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Mayıs 2009-Mart 2011 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi pediatri acil ve genel polikliniklerine başvuran hastalardan ilaç kullanımı sonrası allerjik reaksiyon öyküsü veren ve çocuk servislerinde yatarken ilaç reaksiyonu şüphesi olan 1 ay-18 yaş arasında çocuklar alınmıştır. Reaksiyon tipi ve özellikleri hasta/ebeveynlerin tanımına ya da medikal kayıtlara göre tanımlanmıştır. Çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler hem çocuklara hem de ailelerine anlatılmış, sözlü ve yazılı onamları alınmıştır. Tüm hastaların ayrıntılı öyküleri alınmış ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldıktan sonra gelişebilecek tüm allerjik reaksiyonlara karşı müdahale edilebilecek ilaç ve tıbbi gereçlerin ve yeniden canlandırılma şartlarının bulundurulduğu hastane ortamında yama, deri ve provokasyon testleri uygulanmıştır. Ciddi reaksiyon öyküsü olan tüm olgulara deri testleri esnasında ve tüm provokasyon testi yapılan olgulara damar yolu açıldıktan sonra testlere başlanmıştır. İlaç allerjisi şüphesi ile çalışmaya alınan hastalarda gerçek ilaç allerjisi sıklığını araştırmak amacıyla ENDA tanısal algoritmik çalışması yapılmıştır (Şekil 2)¹⁴⁶.

ENDA tanısal algoritmik çalışmasına göre sırasıyla aşağıdaki basamaklar uygulanmıştır:

1. ENDA ilaç allerjisi anket formu uygulaması
2. Deri prik ve intradermal testleri
3. Deri yama testi
4. İlaç provokasyon testleri

Bu çalışma sonucunda allerji tespit edilen hastalarda ve kontrol grubunda akım sitometrik immün hücre çalışması ile düzenleyici T lenfositlerin sıklığı araştırılmış ve karşılaştırılmıştır. Akım sitometrik inceleme tanısal algoritme dahil değildir.

3.1 İlaç Allerjisi Anket Formu Uygulaması

Başlangıçta çocuk/ebeveynlerden ayrıntılı bir öykü alınmıştır. Ailelerinde ve kendilerinde allerji öyküsü olup olmadığı, allerjik hastalıkların belirtileri tek tek sayılarak sorulmuştur. Özellikle ilaç, aşı, gıda, polen, toz, böcek sokmaları vb. gibi maddelerle karşılaştıklarında allerjik hastalıkların bulgularının görülüp görülmediği sorgulanmıştır. Herhangi bir sistemik hastalığın olup olmadığı, cerrahi işlem esnasında gelişen aşı reaksiyonu sorgulanmıştır. Bunun için ENDA' nın belirlediği "ilaç allerjisi anamnez formu" kullanılmıştır (Ek 1). Reaksiyonun geliştiği sıradaki başta cilt bulguları olmak üzere tüm sistemik bulgular ayrıntılı sorgulanmıştır. Cilt bulgularının karakteri, dağılımı, artma/azalma eğiliminde olup olmadığı, form değişikliği gösterip göstermediği, kaşıntının eşlik edip/etmediği detaylı olarak sorgulanmıştır. O esnada geçirmekte olduğu viral/gribal enfeksiyon, ateşin eşlik edip etmediği, ışığa duyarlılığın olup olmadığı, egzersiz, stres gibi tetikleyici faktörler sorgulanmıştır. Reaksiyonun geliştiği sırada kullanılan tüm ilaçların jenerik isimleri, katkı maddesi içerip içermediği, günlük dozlar, verilmiş yolları ve tedavi süreleri, dozla reaksiyon arasındaki süre sorgulanmıştır. Daha önce aynı ilacın kullanılıp kullanılmadığı; kullanıldıysa herhangi bir semptomu sebep olup olmadığı, olduysa ne tür bir reaksiyon olduğu sorgulanmıştır. Akut ilaç reaksiyonu anında tedavi uygulanıp uygulanmadığı, uygulandıysa ne gibi tedavilerin verildiği, ilacın kesilip kesilmediği, ilaç değişikliği yapıp yapılmadığı, yapıldıysa sözkonusu ilaca tolerans gelişip gelişmediği detaylı olarak sorgulanmıştır. Olguların rutin kan tahlilleri yapılarak tam kan sayımı, periferik eozinofili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, inhalan ve besin spesifik immümglobulin E düzeyleri, total immümglobulin E düzeylerine ve eğer anjioödem tablosu varsa kompleman düzeyleri, izole anjioödem olgularında kompleman esterez inhibitör düzeyine bakılmıştır. İlaç allerjisi şüphesiyle değerlendirmeye alınan tüm olgularda, ilacın son dozunun alımıyla reaksiyonun ortaya çıkışı arasındaki süre olan 'reaksiyon aralığı' öykü ve/veya kayıtlardan saptanarak ENDA sınıflandırma sistemine göre reaksiyon aralığı 1 saat ve altında olanlar ani tip, 1 saatten sonra olanlar ise ani olmayan tip olarak sınıflandırılmıştır.

3.2 Deri Prik ve İntradermal Testleri

Kullanılan malzeme:

1. Histamin fosfat (Stallargene) (pozitif kontrol)
2. Serum fizyolojik (% 0,9 NaCl) (negatif kontrol)
3. Prik deri testi iğnesi (Stallargene)
4. 26 numaralı insülin iğnesi
5. İlaç allerjenleri: a) PPL, MDM (Diater, Madrid)

b) İntravenöz ilaç preparatları

c) Oral ilaç preparatları

Ani tip reaksiyon öyküsü ile değerlendirilen olgulara öncelikle deri prik test, testin negatif olarak okunması halinde intradermal deri testi uygulanmıştır. Ani olmayan reaksiyon öyküsü ile değerlendirilen olgularda ise önce yama testi, yama testinin negatif olarak okunması halinde deri prik ve intradermal testler yapılmıştır. Deri prik testi cildin perkütan olarak bir damla allerjen solüsyonu içinden delinmesiyle yapılmıştır. Test materyelleri önkol volar yüze uygulanmıştır. İşlemden 15-20 dk sonra yeterli histamin cevabı varsa (eritemle birlikte en az 5 mm ödem plağı), negatif kontrolün ödem çapı ve ilaç allerjeni için hem eritem hem ödem çapı değerlendirmesi yapılmıştır. Negatif kontrol sonucunun negatif olmasına dikkat edilmiştir. Allerjen uygulama yerinde eritemin eşlik ettiği ödem plağının ortalama çapı negatif kontrolün ödem çapına göre 3 mm' nin üstündeyse reaksiyon pozitif kabul edilmiştir. Ortalama çapın bulunması için en geniş çapla, buna ortasından dik olan çapın ortalaması alınmıştır. Önce prik testler uygulanmış, prik testler negatif ise test edilecek en düşük dilüsyondan başlanarak intradermal test uygulanmıştır. Test edilen dilüsyonun 15-20. dakikada negatif olduğu gözlenmedikçe bir üst konsantrasyona geçilmemiştir. Anafilaksi, SJS, TEN, vaskülit veya DRESS gibi hayatı tehdit edici ilaç reaksiyonu öyküsü olanlarda ise prik teste maksimum konsantrasyonun 1/100-1/1000' i ile, intradermal testte ise 1/1000-1/10000' i ile teste başlanmıştır.

Intradermal testte önkol volar yüze 26 numaralı insülin iğnesi kullanılarak, 0.02-0.05 ml steril allerjen solüsyonu 3 mm çapta bir baloncuk oluşturacak şekilde intradermal olarak verilmiştir. Enjeksiyonla oluşturulan alanın sınırları çizilmiştir. 15-20. dk sonra ilaç allerjeni ile gelişen reaksiyonun da sınırları çizilip şeffaf banda geçirilmiş ve çaplar ölçülmüştür. Bu çap enjeksiyon alanının ilk çapına göre 3 mm ve üstünde artış gösteriyorsa ve eritem plağı eşlik ediyorsa reaksiyon pozitif kabul edilmiştir. Ani olmayan reaksiyon öyküsü olanlarda ayrıca 24, 48 ve 72. saatlerde intradermal testte geç okuma yapılmıştır. Eritem ve papülasyon/endürasyonun çapının değerlendirmesi yanı sıra morfolojik tanımlama da yapılmıştır. Endürasyonla birlikte eritem varlığında test pozitif kabul edilmiştir. Deri prik ve intradermal testler için kullanılacak allerjenler taze olarak testlerin yapılacağı gün hazırlanmıştır. Parenteral (iv) ilaçlar % 0.9 NaCl ile sulandırılmıştır. Test solüsyonları steril koşullarda hazırlanmıştır. Sadece tablet veya toz olarak bulunan ilaçlar ezilip toz haline getirildikten sonra % 0.9 SF ile sulandırılıp prik testte kullanılmış ancak intradermal testte kullanılmamıştır. Test konsantrasyonları mg ilaç/ml sulandırıcı şeklinde hesaplanmıştır.

Tüm prik ve intradermal testlerde pozitif kontrol olarak histamin fosfat (10 mg/ml), negatif kontrol olarak da serum fizyolojik (% 0,9 NaCl) kullanılmıştır.

Kullanılan ilaç allerjenleri standardize değilse ilaca allerjisi olmayan en az 15 çocuk kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Beta-laktam allerjisi şüphesi olan hastalarda minör ve major determinant solüsyonlarını içeren KİT-DAP adlı hazır kitler kullanılmıştır (Diater, Madrid, İspanya).

Penisilin ve sefalosporinler için deri testleri şu aşamalar takip edilerek uygulanmıştır: Hastalara önce major determinant karışımı benzilpenisilol polilizin (PPL), minör determinant karışımı benzilpenisilin, benzilpenisilloik asit, benzilpenisilloat (MDM), benzil penisilin, amoksisilin ve şüpheli ilaçla prik deri testleri yapılmış ve bunların negatif bulunması durumunda ikinci aşamada aynı antijenler ile düşük konsantrasyonlardan başlamak üzere intradermal testler yapılmıştır. Eğer tanımlanan reaksiyon hafif vasıfta ise prik testlerde maksimum iritan olmayan konsantrasyonlar ile testlere başlanmıştır. İntradermal testlerde ise PPL ve MDM determinantlarının 1/100' ü oranında dilüe edilerek testlere başlanmıştır. Anafilaksi, SJS, TEN, vaskülit veya DRESS gibi hayatı tehdit edici

ilaç reaksiyonu öyküsü olanlarda ise prik teste maksimum konsantrasyonun 1/100-1/1000' i ile, intradermal testte ise 1/1000-1/10000' i ile teste başlanmıştır. Testin herhangi bir aşamasında pozitiflik olması halinde bir üst konsantrasyona geçilmemiştir. Testte pozitiflik bulunana kadar maksimum iritan olmayan konsantrasyona kadar çıkılmıştır. Ani olmayan tipte reaksiyonları değerlendirmek amacıyla 24, 48 ve 72. saatlerde de intradermal testte geç okumalar yapılmıştır. Yapılan işlemlerin herhangi birinden sonra her hangi birinde pozitif sonuç alınan vakalar penisiline duyarlı olarak kabul edilmiştir. Test konsantrasyonları için beta laktam haptenlerinin prik ve intradermal testleri için önerilen maksimum iritan olmayan konsantrasyonları kullanılmıştır^{148,149} (Tablo 11,12).

Tablo 11 Beta-laktamlarla prik/intradermal testlerde kullanılan maksimum iritan olmayan deri testi konsantrasyonları¹⁴⁸

Hapten	Doz	Ünite
PPL	1.07x10 ⁻²	mMol/L
MDM	1,5	mMol/L
Amoksisilin	20-25	mg/ml
Benzilpenisilin	10.000	IU/ml
Amoksisilin-klavulonat	20/4	mg/ml
Ampisilin	20-25	mg/ml
Sulbaktam	25	mg/ml
İmipenem/cilastatin	0.5/0.5	mg/ml
Meropenem	1	mg/ml
Aztreonam	2	mg/ml

Tablo 12 Sefalosporinlerle prik/intradermal testlerde kullanılan deri testi konsantrasyonları¹⁴⁹

Hapten	Doz	Ünite
Sefuroksim	2, 10, 20	mg/ml
Seftriakson	2, 10, 20	mg/ml
Sefotaksim	2, 10, 20	mg/ml
Seftazidim	2, 10, 20	mg/ml
Sefazolin	2, 20, 30	mg/ml
Diğer sefalosporinler	2	mg/ml

Analjezik-antipiretik grubu ilaçlar için; tek analjezik ile ürtiker, anjioödem, anafilaksi, bronkospazm öyküsü olanlarda prik ve intradermal testler yapılmıştır. Ürtiker, anjioödem gibi hafif-orta şiddetteki reaksiyonlarda prik ve intradermal testlerin negatif çıkması halinde provokasyon testleri yapılmıştır. Anafilaksi gibi hayatı tehdit edici tablolarda provokasyon testleri yapılmamıştır. Birden fazla analjezik alerjisi olanlarda eğer reaksiyon erken başlangıçlı olarak tanımlanmışsa söz konusu ilaçlarla direkt provokasyon testleri yapılmıştır. Ürtiker dışı geç reaksiyonlarda önce yama sonra intradermal geç okuma ve ardından provokasyon testleri esaslarına uygun olacak şekilde yapılmıştır. Eğer tanımlanan reaksiyon hafif vasıfta ise prik testlerde maksimum non-irritan konsantrasyonlar ile testlere başlanmıştır. İntradermal testlerde ise söz konusu antipiretik-analjezik 1/100' ü oranında dilüe edilerek testlere başlanmıştır. Anafilaksi, SJS, TEN, vaskülit veya DRESS gibi hayatı tehdit edici ilaç reaksiyonu öyküsü olanlarda ise prik teste maksimum konsantrasyonun 1/100-1/1000' i ile, intradermal testte ise 1/1000-1/10000' i ile teste başlanmıştır. Testin herhangi bir aşamasında pozitiflik olması halinde bir üst konsantrasyona geçilmemiştir. Testte pozitiflik bulunana kadar maksimum nonirritan konsantrasyona kadar çıkılmıştır. Geç tipte reaksiyonları değerlendirmek amacıyla 24, 48 ve 72. saatlerde de test okumaları yapılmıştır. Yapılan işlemlerin herhangi birinden sonra her hangi birinde pozitif sonuç alınan vakalar NSAİI duyarlı olarak kabul edilmiştir. Test konsantrasyonları için analjezik-antipiretiklerde prik, intradermal testler için önerilen maksimum irritan-olmayan konsantrasyonlar kullanılmıştır (Tablo 13).

Tablo 13 Analjezik-antipiretiklerle prik/intradermal testlerde kullanılan deri testi konsantrasyonları

NSAİİ	Prik	İntradermal
Metamizol	40 mg/ml ve 400 mg/ml	0.4 mg/dl ve 4 mg/dl
Parasetamol	100 mg/ml	1 mg/ml, 10 mg/ml, 100 mg/ml
Ibuprofen	60 mg/dl in SF veya ibufen şurup 1/10 sulandırılmış	yok
Aspirin	-	-
Nimesulide	-	-
Ketoprofen	-	-
Selekoksib	-	-
Piroksikam	-	-

3.3 Yama Testleri

Tüm ilaçlar için ani olmayan tip reaksiyonlarda deri prik/intradermal testlerden önce yama testleri yapılmıştır. Yama testleri intradermal testlerden daha güvenli olmaları nedeniyle DRESS, SJS, AGEP, TEN gibi olgularda ilk işlem olarak uygulanmış; negatifse prik ve intradermal testlere geçilmiştir.

Yama testinde kullanılan gereçler:

1. Yama testi üniteleri (Finn Chamber: Aluminyum çukurcuklar içeren yapışkan bant)
2. Yumuşak vazelin
3. Serum fizyolojik (% 0,9 NaCl)
4. İşaret kalemi
5. Şüpheli ilaçlar
6. Havan

Yama testi ünitesi (Finn Chamber) masa üzerine koyularak koruyucu sağ veya sol köşesinden kaldırılmıştır. Koruyucunun aşağıya doğru kıvrılarak bütün odacıkların uygun konuma gelmesi sağlanmıştır. Test materyalleri sağ üst köşeden başlanarak, test ünitelerindeki sığ odacıkların içlerine konulmuştur.

Test ünitesi hastanın sırtına uygulandığı zaman, sağ üst köşenin sol üst köşe olacağına dikkat edilmiştir. Olası bir karışıklığı tümüyle ortadan kaldırmak için yama testi ünitesinin sol üst köşesi, henüz koruyucu tabakasından ayrılmadan işaretlenmiştir.

Sıvı formlardaki allerjenler uygulanırken, odacık içine filtre kağıdı yerleştirilerek üzerine bir damla alerjen (yaklaşık 25 mikrolitre) damlatılmıştır. Kağıdın aşırı ıslanmamasına ve böylelikle sıvının akmamasına dikkat edilmiştir. Allerjen/vazelin % 5, 10 ve 30 konsantrasyonlarda oranı ml/ml ya da gr/gr cinsinden hesaplanmıştır.

Katı formlardaki allerjenler olarak ilaçların tablet formları ve iv preparatların flakonlar içindeki toz formları kullanılmıştır. Katı haldeki tablet formları havana dövülerek homojenize hale getirilmiştir. Ardından yumuşak vazelinle iyice homojenize olacak şekilde olacak şekilde karıştırılmıştır. Test yapılan ilaçların piyasada mevcut olan formları maksimum iritan olmayan konsantrasyonlarına uygun şekilde %5, %10 ve %30 konsantrasyonlarda

hazırlanmış; hastalara ve kontrol gruplarına uygulanmıştır. Allerjen/vazelin oranı gr/ml cinsinden hesaplanmıştır. Burada maksimum iritan olmayan konsantrasyonlar esas alınmıştır. Çoğu ilacın piyasa formu için maksimum iritan olmayan konsantrasyon olarak % 30 konsantrasyon önerilmekle beraber bazı ilaçlar için bu oran farklılık gösterebilmektedir. SJS, DRESS gibi olgularda ise teste % 0,1 konsantrasyon ile başlanmış olup tedricen artış yapılarak; % 10 konsantrasyona kadar çıkmıştır. Tablo 14' de antibiyotikler için yama testi konsantrasyonları görülmektedir. Tablo 15' de analjezik/antipiretik ve antiepileptikler için yama testi konsantrasyonları görülmektedir.

Test materyali sırt bölgesine yapıştırılmıştır. Bu işlem yapılırken skapula ya da omurga üzeri gibi hareketli bölgelere yapıştırılmamasına dikkat edilmiştir. Böylelikle test materyalinin yerinin değişmesi ve/veya yerinden ayrılmasının önüne geçilmiştir.

Uygulama sonrası test materyalinin çevresi işaretlenip odacıklar numaralandırılmıştır.

Test bölgesinin banyo, terleme, aşırı fiziksel aktivite gibi nedenlerle ıslanmaması ve bantların yerlerinden ayrılmasına neden olabilecek etkinliklerde bulunulmaması gerektiği konusunda hastalar uyarılmıştır.

Mersin bölgesinin sıcak iklimi nedeniyle bantların yerlerinden ayrılma olasılığı yüksektir; önlem olarak hipoallerjenik bantlarla materyaller iyice sabitlenmiştir.

Yama test esnasında negatif kontrol olarak sıvı allerjenler için taşıyıcı materyal olan serum fizyolojik ya da katı allerjenler için taşıyıcı materyal olan vazelin kullanılmıştır.

48 saat sonra test materyali çıkarılarak test alanı kalemle işaretlenmiştir ve 30 dakika sonra değerlendirme yapılmıştır.

Yalnızca 48. saatte yapılacak değerlendirme kabul edilmemiştir bu nedenle test bölgesi 72 veya 96. saatte tekrar değerlendirilir. Geç ortaya çıkacak reaksiyonların saptanabilmesi için 72. veya 96. saatte ikinci ve üçüncü değerlendirmeler de yapılmıştır. Tablo 16' da yama testi değerlendirme ölçütü görülmektedir.

İritan reaksiyonlar genellikle 48. saat sonunda en belirgin durumdadır. Burada, keskin sınırlı ve çok hafif düzeyde infiltrasyon kendini gösteren lezyonların varlığı söz konusudur. Eritem ve folliküler papüllerden, püstül, bül ve

nekrozlara dek giden irritan reaksiyonlar tanımlanmıştır. Materyalin uygulandığı bölgeye sınırlı buruşuk deri görünümü de tipik bir bulgudur. İritan reaksiyonların çoğu, test bantları deriden uzaklaştırıldıktan sonra hızla geriler.

Tablo 14 Antibiyotiklerde kullanılan yama testi konsantrasyonları¹⁵⁰⁻¹⁵³

Antibiyotik	Yama test konsantrasyonları(saf ilaç)
Penisilin G	% 10 vazelin
Amoksisilin	% 10 vazelin
Ampisilin	% 10 vazelin
Dikloksasilin	% 10 vazelin
Sefotaksim, sefradin, sefaleksin	% 10 vazelin, 200 mg/ml SF içinde
Diğer sefalosporinler	% 10 vazelin, 200 mg/ml SF içinde
Klaritromisin	% 10 vazelin

Tablo 15 Antiepileptikler ve analjezik antipiretiklerde kullanılan yama testi konsantrasyonları¹⁵⁴

Antiepileptikler	Yama test konsantrasyonları
Karbamazepin	% 1, %5, %10, %20
Fenitoin	%5, %10
Lamotrijin	% 1, %10
Fenobarbital	%5, %10
Topiramet	% 30
Analjezik-antipiretikler	
Metamizol	% 1, % 10,% 20 vazelin
Parasetamol	% 10 vazelin
Ibuprofen	% 2 , % 5 vazelin
Aspirin	% 10 vazelin
Nimesulide	% 10 vazelin
Ketoprofen	% 1, % 5,% 10 vazelin
Selekoksib	% 1, % 10 vazelin
Piroksikam	% 1 vazelin

Tablo 16 Yama testi değerlendirme ölçütü

	DEĞERLENDİRME	KLİNİK YORUM
0	Reaksiyon yok	Kontakt alerji yok
+/-	Hafif eritem	Kuşkulu reaksiyon
+	Eritem, infiltrasyon ve ödem	Olası kontakt alerji
++	Eritem, infiltrasyon ve vezikülasyon	Alerjik kontakt dermatit
+++	Vezikülobüllöz ve/veya ülseratif reaksiyon	Alerjik kontakt dermatit (kesin)
IR	İrritasyon	Kontakt alerji yok

3.3.1 Genel Önlemler

Her hastaya bilgilendirme ve onam formu imzalatılmıştır.

Testin 1 hafta öncesinde, sırtta uygulanan topikal kortikosteroidlerin kesilmiş olmasına, ayrıca hastanın sistemik kortikosteroid ya da immünsupresif kullanmıyor olmasına dikkat edilmiştir.

Son üç hafta içinde (uygulama bölgesine) UV tedavisi yapılmamış olmasına dikkat edilmiştir.

Bazı allerjenlere aşırı duyarlılığı olan az sayıda olguda, çok ender olarak yama testi uygulanmasından birkaç saat sonra başlayan şiddetli kaşıntı, yama ve eritem gelişebilmektedir. Bu gibi durumlarda test materyallerinin uzaklaştırılmasına dikkat edilmiştir.

Bantlar uzaklaştırılırken, yerleri bir kalemle işaretlenmiştir. Test sonrasında 48, 72 ve 96. saatlerde, sonuçların daha sağlıklı değerlendirilmesi açısından, sırtın yakın plan dijital fotoğrafları çekilmiştir.

Alüminyuma bağlı kontakt allerji son derece nadirdir. Bizim de kullandığımız "Finn chamber" kullanılarak yapılan yama testlerinde, tüm alanlarda anüler görünümlü pozitif reaksiyonların varlığı bu durumu akla getirilmiştir. Metal içermeyen materyallerin (IQ chamber) varlığıyla bu durum çözümlenir.

Çok ender olarak standart materyallerle de kontakt ürtiker gelişebilmektedir. Bu nedenle yama testi uygulamasından sonra hastalar yaklaşık 20 dakika bekletilmiştir ve kaşıntı yakınması olanlar, kontakt ürtiker yönünden değerlendirilmiştir.

Yama testlerinde tüm ilaçlar için 15 kişilik kontrol grubu kullanılmıştır. Kontrol vakası olarak o ilacı son 6 ayda alıp herhangi bir reaksiyon olmayanlar ve/veya o ilacı hiç almamış olanlar alınmıştır.

3.4 Provokasyon Testleri

Prik/intradermal ve/veya yama testleri negatif çıktıysa provokasyon testleri yapılmıştır. Hastanın anafilaksi, SJS, TEN, vaskülit veya DRESS gibi hayatı tehdit edici ilaç reaksiyonu öyküsü varsa provokasyon testleri-eğer

sözkonusu ilacın kullanımı elzem değilse-yapılmamıştır. Provokasyon testlerinde verilen dozların toplamı o çocuk için maksimum günlük doza eşit veya civarında olacak şekilde yapılmıştır. Önceki reaksiyon ani tip reaksiyon ise reaksiyonun ciddiyetine göre yaşa göre günlük terapötik dozun 1/10000 ile 1/10' u arasında bir dozla başlanmıştır. Doz arttırımı 1 saat aralarla, 4-5 defada günlük maksimum doza tamamlanacak şekilde yapılmıştır. Önceki reaksiyon geç başlangıçlı reaksiyon ise tedavi edici dozun 1/100' ü konsantrasyon ile başlanmış; sonra 1/10 ve tam doz verilmiştir. Doz araları ilaç alımı ile reaksiyonun gelişmesi arasındaki süre kadar belirlenmiştir. Mesaad ve arkadaşları¹⁴³ tarafından çeşitli ilaçlar için artan dozlar şeklinde gerekli bilgi erişkin populasyon için oluşturulmuştur.

3.5 Akım Sitometrik İmmün Hücre Çalışması

Tüm bu testler sonunda, testlerden herhangi birinde pozitif sonuç elde edilen hastalarda düzenleyici T lenfositlerin çalışılması amacıyla kuru tüplere ve Fikollü tüplere kan alınmıştır. Kanlar pozitif test saptanmasından hemen sonra alınmıştır. Bu hastalarda CD4, CD8, CD25, FoxP3, IL-10, TGF- β düzeylerine bakılmıştır. CD4, CD8, CD25, FoxP3 için Ficoll' lü tüplere 5-6 ml kan alınmış ve akım sitometri cihazında çalışılmıştır. FoxP3, IL-10, TGF- β için kuru tüplere 4-5 ml kan alınmış ve ELİSA yöntemiyle çalışılmıştır. Çalışma ya alınan hasta ve kontrol grubuna ait bireylerin periferik venöz kanları BD (Becton Dickinson) Vacutainer CPT™ (4 mL) sodyum sitratlı fikollü tüplere alınarak analizler aynı gün içerisinde Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında BD Facs Calibur akım sitometri cihazında gerçekleştirilmiştir. CD4 ifadelenmesi; CD4 ve CD8 ifadelenme oranları değerlendirilmiştir. CD4 pozitif hücrelerde CD4+CD25+FOXP3+ ifadelenmeleri yüzde değer olarak saptanmıştır. Bu çalışma için aşağıdaki özellikleri taşıyan 18 çocuk kontrol grubu olarak alınmıştır.

Kontrol Grubu:

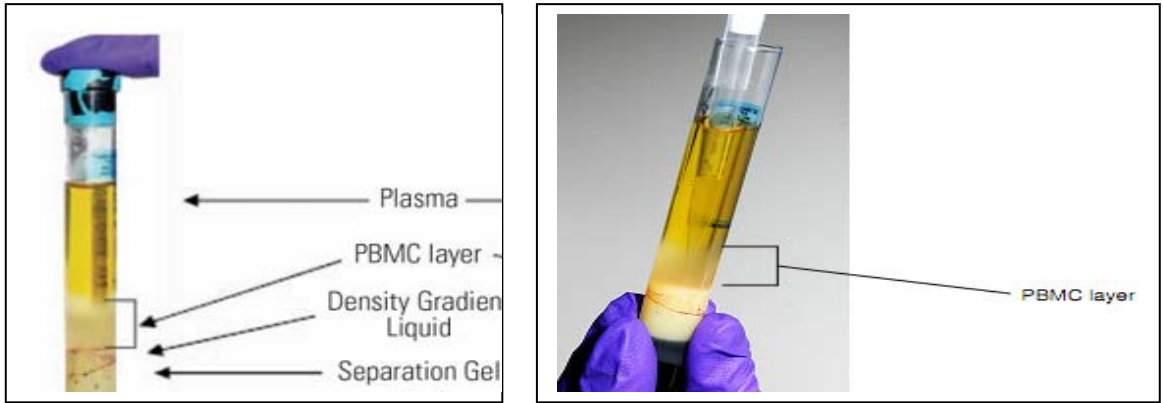
1. Herhangi bir sistemik hastalığı olmamak
2. Bilinen ilaç alerjisi olmamak
3. Atopisi olmamak
4. Yaş, cinsiyet uyumlu olmak

Hasta ve kontrol grubunun sonuçları karşılaştırılmıştır.

3.5.1 Periferik Kan Mononükleer Hücre İzolasyonu

Fikollü tüplere alınan kan örneklerinin örnek tüpünün içerisindeki antikoagulan maddeyle (sodyum sitrat) yeterince temas edebilmesi için kan alınır alınmaz 8-10 defa alt üst edilerek karıştırılmıştır. Fikol; kanı bileşenlerinden (eritrosit ve lökositlerinden) ayırmak için kullanılır. Nötraldir. Fikollü tüpe alınan kan örneği 3000 rpm'de 30 dakika santrifüj edilmiştir. Dansite gradient santrifüj temel prensibine dayanan bu yöntemle tüpün üstünde kalan plazma tabakası tüpten uzaklaştırılıp ardından ayırma jelinin üzerindeki beyaz renkli mononükleer hücre tabakası pipet yardımıyla alınarak falkon tüpüne ayrılmıştır (Şekil 3). Akım sitometrik analiz öncesi hücre sayısı 10 milyon/ml olacak şekilde BD Pharmingen Stain Buffer (FBS) ile dilüe edilmiştir.

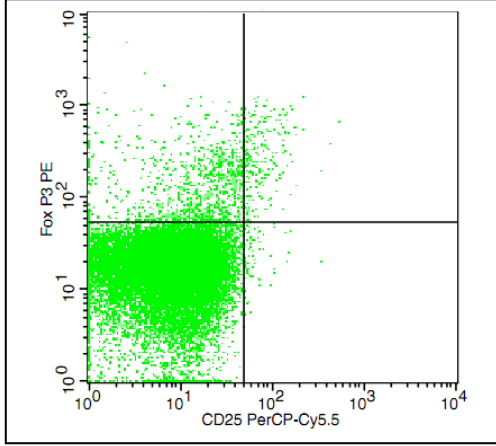
Şekil 3 Mononükleer hücre izolasyonu



3.5.2 Akım Sitometrik Değerlendirme

Akım sitometri birçok sistemin birleşmesinden oluşmuştur. Bunlar; örnek toplayıcı ve taşıyıcı sistem, akış sistemi (sheath fluid), ışık kaynağı (laser kaynağı), sferik ve çapraz silindirik filtreler, odaklama aynaları, sinyal dedektörleri (optik ve elektrik sinyal), ve bilgisayardan (data toplanması, saklanması, sunumu ve analizi) oluşur. Şekil 4' de bir olgunun akım sitometri sonucu görülmektedir.

Şekil 4 Sağ üst; CD4+CD25+FOXP3+ Düzenleyici T hücrelerin yüzdesini göstermektedir (% 0.93)



Quad	Events	% Gated	% Total
UL	1006	3.95	1.10
UR	237	0.93	0.26
LL	24145	94.83	26.39
LR	73	0.29	0.08

Tüm bu testler için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi' nden etik kurul onayı alınmıştır.

3.6 İstatistiksel Çalışma

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, sayısal verilerin normal dağılım koşuluna uygunluğunu test etmek için Shapiro-wilk testi uygulandı ve grup karşılaştırmalarında bu test sonucuna göre parametrik ya da non-parametrik testleri uygulandı.

Özet istatistik tablolarında, verilerin dağılımına göre ortalama \pm standart sapma ya da medyan ve kartil değerleri verildi.

İki bağımsız grubu karşılaştırmak için Student t Testi, 3 ya da daha fazla grubu karşılaştırmak için tek yönlü varyans analiz metodu ve çoklu karşılaştırmalar için de Tukey HSD testi kullanıldı.

İki kategorik değişken arasında bağımsız bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek için ön koşullara göre Ki-Kare ya da Fisher Exact test kullanıldı.

Yapılan tüm karşılaştırmalarda Tip 1 hata değeri 0.05 olarak belirlenmiş ve istatistik program olarak da SPSS 11.5.1 for Windows programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Genel Demografik ve Klinik Bulgular

Çalışma Mayıs 2009-Mart 2011 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servislerinde yatarken şüpheli ilaç reaksiyonu gelişen veya çocuk acil servis ve polikliniklerine ilaç reaksiyonu şüphesi ile başvuran ve ilaç aşırı duyarlılığı düşünülen toplam 97 çocuk olgu üzerinde yapılmıştır. Bu olguların % 27,8' i (27) hastanede saptanmış, % 72,2' si (70) ilaç reaksiyonu öyküsüyle polikliniklere başvurmuştur. Bu olgulara ait toplam 180 şüpheli ilaç allerjisi reaksiyonu değerlendirilmiştir. Çocukların yaşları 8 ay ile 17 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaş $6,97 \pm 4,25$ ' tir. Çalışmaya alınan çocukların % 47,5'u (46) kız; % 52,5'u (51) erkektir (Tablo 17).

Tablo 17 Olguların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	N	Yaş	
		Ortalama	SD
Kız	51	7.083	4.3080
Erkek	46	6.853	4.2317
Toplam	97	6.970	4.2500

Olguların ilaç reaksiyon öyküsünün % 61,5' u (60) zayıf , % 38,5' u (37) güçlü vasıftadır. Zayıf öykü, aile tarafından aktarılan ve herhangi bir deneyimli sağlık personeli tarafından görülmeyen reaksiyon öyküsü olarak tanımlanmıştır. Güçlü öykü ise deneyimli sağlık personeli (pediatrist, çocuk allerji uzmanı, dermatolog) tarafından görülen reaksiyon öyküsü olarak tanımlanmıştır.

En sık çocuk allerji polikliniğine başvuruda bulunulmuştur (Tablo 18).

Tablo 18 Başvuruda bulunulan poliklinik ya da reaksiyonun gözlendiği servis

	N	%
Acil servis	20	20,6
Allerji plk.	52	53,6
ÇSH plk.	10	10,3
ÇSH servis	6	6,2
ÇYBÜ	1	1,0
Ç.enfeksiyon servis	1	1,0
Ç.gastroenteroloji polk.	2	2,1
Ç.nefroloji polk.	1	1,0
Ç. Nöroloji polk.	2	2,1
Sağlam çocuk polk.	2	2,1
Toplam	97	100

Reaksiyonun oluşması ile değerlendirilmesi arasındaki ortalama süre 5 ay olup minimum 1 ay, maksimum 14 ay olarak belirlenmiştir (Tablo 19).

Tablo 19 Tüm gruplarda reaksiyon gelişmesi ile değerlendirilmesi arasındaki süre

Reaksiyon-test zaman farkı (ay)				
Minimum	Maksimum	Median	%25	%75
1,00	14,00	5,00	2,00	8,00

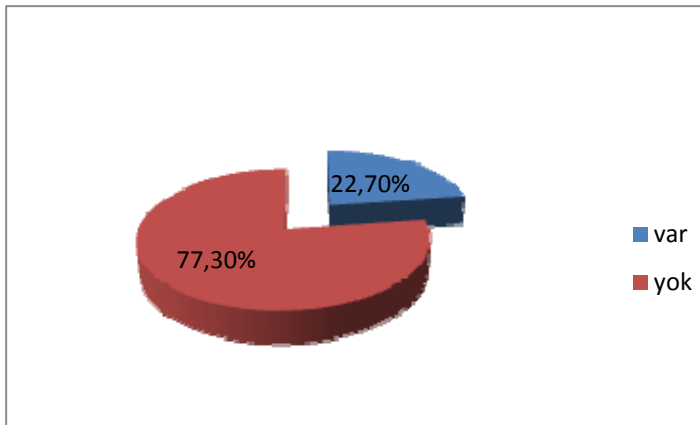
Reaksiyonun oluşması ile değerlendirilmesi arasındaki ortalama süre Tablo 20' de her grup için ayrı ayrı belirtilmiştir.

Tablo 20 Her grup için reaksiyon gelişmesi ile değerlendirilmesi arasındaki süre

	Reaksiyon-test zaman farkı (ay)				
	Minimum	Maksimum	Median	% 25	% 75
grup					
beta-laktam	1,00	14,00	5,00	2,00	8,00
NSAİİ	1,00	12,00	5,00	1,00	7,00
Lokal anestezi ve anti-epileptik	1,00	9,00	1,00	1,00	3,00
Steroid	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Mukolitik	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
Kemoterapotik	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Anti-Histaminik	8,00	11,00	9,50	8,00	11,00

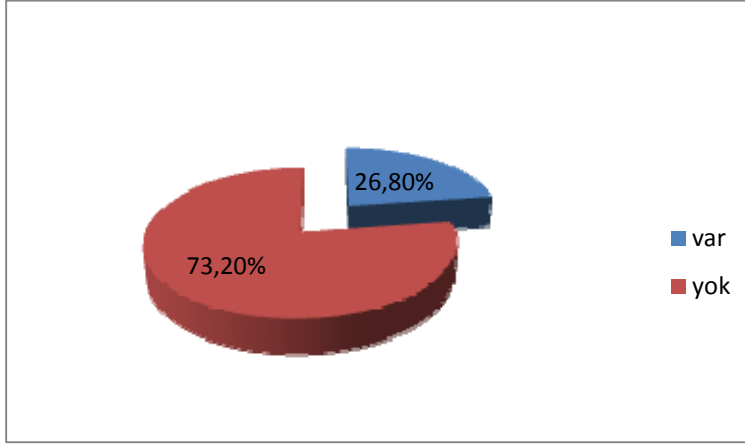
Ailede ilaç allerji öyküsü I. (anne, baba, kardeşler) ve II. derece (hala, dayı, teyze) akrabalarda gelişen ilaç reaksiyon öyküsü olarak tanımlanmıştır. İlaç allerjisi şüphesiyle değerlendirmeye alınan hastaların % 22,7' sinde (22) ailede ilaç allerjisi mevcuttu (Grafik 3).

Grafik 3: Ailede ilaç allerji öyküsü



Astım, allerjik rinit, atopik dermatit ve/veya besin alerjisi olan olgular atopik olarak tanımlanmıştır. İlaç alerjisi şüphesiyle değerlendirilen hastaların 26,8' inde (26) atopik hastalık öyküsü mevcuttu (Grafik 4).

Grafik 4: Bireysel Atopik Hastalık Öyküsü



Olguların % 59,8' i (58) ilaç reaksiyonu esnasında viral bir enfeksiyon geçirmekteydi. Olguların % 67' sine (65) ateş eşlik etmekteydi .

İlaç kullanımı sırasında gelişen reaksiyonlar sistem tutulumuna göre değerlendirildiğinde, % 96,9' unda cilt bulguları; % 3,2 'sinde gastrointestinal sistem bulguları (karın ağrısı, kusma); % 6,2' sinde respiratuvar bulgular (bronkospazm, siyanoz); % 6,2' sinde kardiyovasküler sistem bulguları (taşikardi, hipotansiyon) görülmektedir.

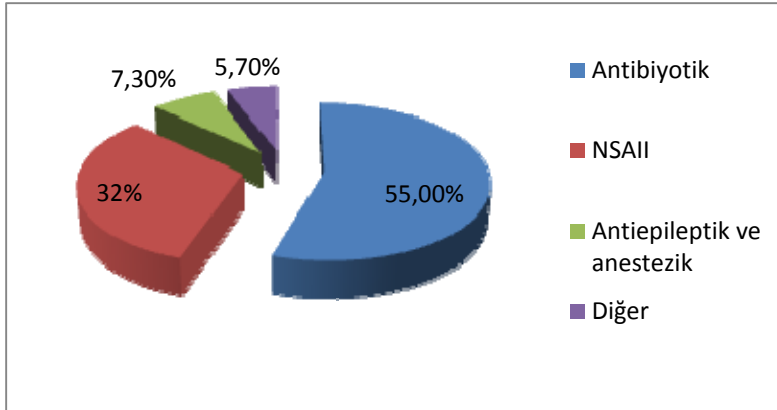
Bulgulara göre değerlendirme yapıldığında olguların ilk başvuru/değerlendirme anında % 47,4 ' ünde (46) ürtiker, % 21,7' sinde (21) ürtiker+anjioödem, % 17,5' unda (17) makülopapüler ekzantem, % 8,3' ünde (8) anafilaksi mevcuttur. Sadece kaşıntı ile başvuran 1 olgu vardır. SJS bir, DRESS bir olguda mevcuttur (Tablo 21). Kaşıntı tüm olguların % 46,1' inde (45) mevcuttur.

Tablo 21 İlaç kullanımıyla ilişkili klinik tablolar

	N	%
Ürtiker	46	47,4
Ürtiker+anjioödem	21	21,7
Anjioödem	2	2,1
Makülopapüler raş	17	17,5
Sadece kaşıntı	1	1,0
Anafilaksi	8	8,3
Steven Johnson Sendromu (SJS)	1	1,0
İlacın indüklediği hipersensitivite sendromu (DRESS)	1	1,0
Toplam	97	100

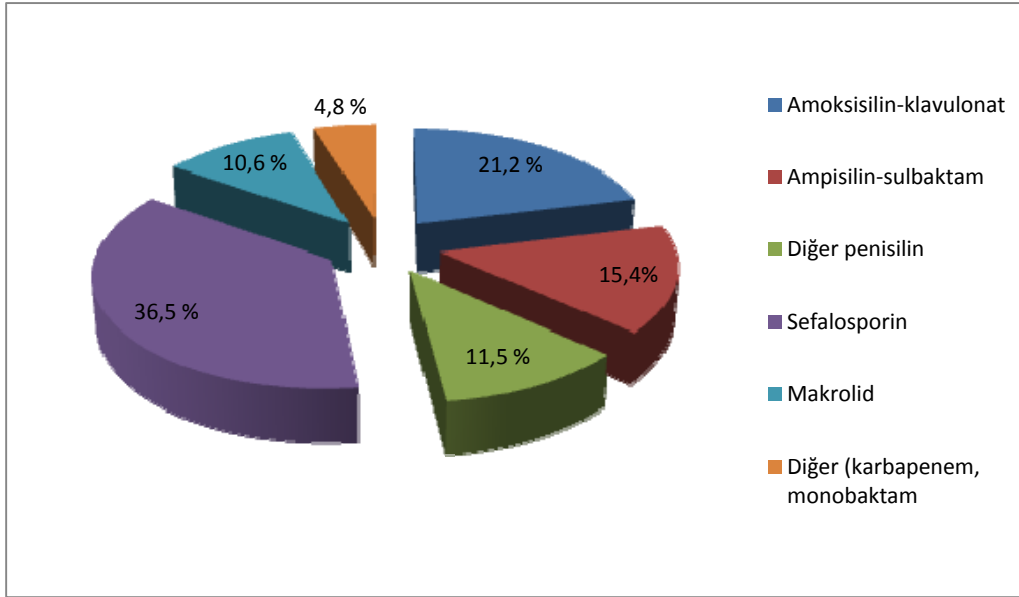
Olgular en sık antibiyotik allerjisi (%55), ikinci olarak analjezik-antipiretik allerjisi, üçüncü olarak da antiepileptik allerjisi şüphesi ile değerlendirilmiştir (Grafik 5).

Grafik 5 İlaç Alerjisi Şüphesi Olan İlaçların Dağılımı



Bu grupların içinde en sık şüphe edilen ilaçların, antibiyotik grubunun % 21,2' sinde (22) amoksisilin-klavulonat, % 15,4' ünde (16) ampicilin-sulbaktam; % 16,4'ünde (17) seftriakson (Grafik 6); analjezik-antipiretik grubunun % 47,4' ünde (27) ibuprofen, % 31,6' sında (18) asetaminofen, % 14' ünde (8) metamizol, antiepileptik grubunda % 71,3' ünde (5) lamotrijin olduğu saptanmıştır.

Grafik 6 Antibiyotik grubunda başvuru ilaç sıklığına göre dağılım



Kullanma Őekillerinin dağılımına bakıldığında ilaçların; % 83,4' ünün oral, % 13,4' ünün intramuskuler, % 3,2' sinin ise intravenöz olarak uygulandığı görülmüştür.

İlaç allerjisi Şüphesiyle değerlendirmeye alınan tüm olgularda, ilacın son dozunun alımıyla reaksiyonun ortaya çıkışı arasındaki süre olan 'reaksiyon aralığı' öykü ve/veya kayıtlardan saptanarak ENDA sınıflandırma sistemine göre reaksiyon aralığı 1 saat ve altında olanlar ani tip, 1 saatten sonra olanlar ise ani olmayan tip olarak sınıflandırıldı. İlaç gruplarına göre bunların dağılımı tablo 22' de görülmektedir.

Tablo 22 İlaç allerjisi şüphesiyle değerlendirilen olguları ilaç gruplarına ve reaksiyon sınıfına göre dağılımı

Grup			n	%
Antibiyotik	Tip	AT	54	51,9
		AOT	50	48,1
		Toplam	104	100,0
Analjezik	Tip	AT	40	70,2
		AOT	17	29,8
		Toplam	57	100,0
Antiepileptik	Tip	AOT	10	100
Lokal ve genel anestezi	Tip	AT	2	100
Steroid	Tip	AOT	2	100,0
Mukolitik	Tip	AOT	2	100,0
Kemoterapotik	Tip	AOT	1	100,0
Anti-histaminik	Tip	AT	1	50,0
		AOT	1	50,0
		Toplam	2	100,0

AT: Ani tip AOT: Ani olmayan tip

4.2 Antibiyotiklere Bağlı İlaç Allerjisi Şüphesi Olan Olguların Değerlendirilmesi

Antibiyotik grubunda 31 (% 46,2) kız, 36 (% 53,8) erkek olup toplam 67 olgu mevcuttur. Bu olgulardan % 59,7' sinin (40) sadece 1 antibiyotiğe, % 25,4' ünün (17) 2 antibiyotiğe, % 14,9' unun (10) 3 antibiyotiğe karşı reaksiyon öyküsü vardır. Bu olgulara ait toplam şüpheli 104 ilaç allerjisi reaksiyonu değerlendirilmiştir. Olguların yaş ortalamaları $6,8 \pm 4,3$ tür. Ailede ilaç allerji öyküsü olan 15 (% 22,3) olgu vardır. Atopisi olan 22 (% 32,8) olgu vardır. Antibiyotik grubunda ani tip reaksiyonlarda olgular en sık ürtiker (% 62,9), ikinci sıklıkla ürtiker+anjioödem (% 25,9) ile başvurmuştur. Ani olmayan tip reaksiyonlarda olgular en sık geç başlangıçlı ürtiker (% 50,0), ikinci sıklıkla

makülopapüler raş (%28,0) ile başvurmuş/izlenmiş olup tablo 23' de her ilaca karşı gelişen reaksiyonlar ayrı ayrı verilmiştir.

Tablo 23 Antibiyotik türlerine karşı gelişen klinik tablolar

Reaksiyon	Ani tip				Ani olmayan tip					
	UR	AJ	UA	A	UR	AJ	UA	M	MP	SJS
Penisilinler										
amoksisilin	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
amoksisilin klavulonik asit	8	0	2	0	5	0	1	0	5	1
ampisilin sulbaktam	6	0	1	2	6	0	0	0	1	0
benzil penisilin	4	0	3	0	2	0	1	0	0	1
Toplam	18	0	6	2	13	0	2	0	7	2
Sefalosporinler										
sefaklor	1	0	1	0	2	0	0	0	1	0
sefazolin	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0
seftriakson	5	0	3	2	2	0	2	0	2	1
sefiksim	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
sefpodoksim	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
sefprozil	0	0	0	0	2	0	1	0	2	0
sefuroksim	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
sefaleksim	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Toplam	10	0	6	3	9	0	4	0	5	1
Karbapenemler										
ertapenem	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Monobaktamlar										
aztreonam	1	0	2	0	0	0	1	0	0	0
Makrolidler										
klaritromisin	4	0	1	1	3	0	0	0	1	0
eritromisin	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	5	0	1	1	3	0	0	0	1	0

UR:ürtiker AJ:anjioödem A:anafilaksi UA: ürtiker+anjioödem M:maküler döküntü
MP:makülopapüler döküntü SJS:Steven Johnson Sendromu

4.2.1 Antibiyotikler ile Prik, İntradermal, Yama ve Provokasyon Testi Sonuçları

Şüpheli reaksiyonlarda 101 prik test, 82 intradermal testin erken okuması, 23 intradermal testin geç okuması, 33 yama testi, 69 provokasyon testi yapıldı. Ani tip reaksiyonlarda prik test, intradermal testin erken okuması yapıldı. Deri testlerinin negatif olarak yorumlanması halinde eğer herhangi bir kontrendikasyon yoksa provokasyon testleri yapıldı. Ani olmayan tip reaksiyonlarda yama test, prik test, intradermal testin erken okuması, intradermal testin geç okuması yapıldı. Deri testlerinin negatif olarak yorumlanması halinde eğer herhangi bir kontrendikasyon yoksa provokasyon testleri yapıldı.

A) Penisilin grubu antibiyotiklere allerji şüphesi olan olguların % 52' si (26) ani tip, % 48' i (24) ani olmayan tip reaksiyon olarak değerlendirildi. Penisiline karşı ani reaksiyon şüphesi ile değerlendirilen olgularda yapılan erken okuma prik ve intradermal testlerde PPL 26 olgudan 1' inde (% 3,9), MDM 26 olgudan 4' ünde (% 15,4), benzil penisilin 26 olgudan 1' inde (% 3,9), ampisilin 10 olgudan 1' inde (% 10), ampisilin sulbaktam 10 olgudan 1 (% 10) olguda pozitif bulunmuştur. Prik ve intradermal testin erken okumasında 26 olgudan 8' inde (%30,8) test sonucu pozitif olarak değerlendirilmiştir. Provokasyon testlerinde benzil penisilin 4 olgudan 1' inde (%25,0) , amoksisilin klavulonat 9 olgudan 2' sinde (%22,2) olguda pozitif bulunmuştur. Ani tip reaksiyonlarda 16 olgudan 3' ünde (%18,8) penisilin grubu antibiyotiklere karşı şüpheli ilaç reaksiyonu provokasyon testleriyle kanıtlanmıştır (Tablo 24).

Ani olmayan reaksiyon şüphesi ile değerlendirilen olgularda yapılan erken okuma prik ve intradermal testlerde MDM 22 olgudan 1' inde (% 4,5), amoksisilin 22 olgudan 3' ünde (% 13,6), ampisilin 6 olgudan 1 (% 16,7) olguda pozitif bulunmuştur. İntradermal testin erken okumasında 22 olgudan 5' inde (% 22,7) test sonucu pozitif olarak değerlendirilmiştir. Prik ve intradermal testin geç okuması ve yama testler tüm olgularda negatif bulunmuştur. Provokasyon testlerinde benzil penisilin 4 olgudan 1' inde (% 25), amoksisilin 9 olgudan 1' inde (% 11,1), ampisilin-sulbaktam 5 olgudan 1' inde (% 20) olguda pozitif bulunmuştur. (Tablo 24). Ani olmayan tip reaksiyonlarda 13 olgudan 3' ünde (% 23,8) testte penisilin grubu antibiyotiklere karşı şüpheli ilaç reaksiyonu

provokasyon testleriyle kanıtlanmıştır. Resim 2' de penisilin deri testi yaptığımız bir olgu görülmektedir.

Tablo 24 Penisilin grubu antibiyotiklere allerji şüphesi olan olgularda test yapılan allerjenlere pozitifliğin dağılımı

Pozitif sonuçlar	Ani tip reaksiyonlar		Ani olmayan tip reaksiyonlar			
	Prik/IDT erken okuma	Prov. test	Prik/IDT erken okuma	IDT geç okuma	Yama testi	Prov. test
Penisilinler						
PPL	1/26(3,9)	Yapılamaz	0/22(0)	0/11(0)	Yapılamaz	Yapılamaz
MDM	4/26(15,4)	Yapılamaz	1/22(4,5)	0/11(0)	Yapılamaz	Yapılamaz
benzil penisilin	1/26(3,9)	1/4(25)	0/22(0)	0/11(0)	0/15(0)	1/4(25)
amoksisilin	0/26(0)	0/9(0)	3/22(13,6)	0/11(0)	0/15(0)	1/9(11,1)
amoksisilin klavulonat	0/10(0)	2/9(22,2)	0/12(0)	0/11(0)	0/15(0)	0/9(0)
ampisilin	1/10(10)	0/9(0)	1/6(16,7)	0/11(0)	0/15(0)	0/6(0)
ampisilin sulbaktam	1/10(10)	0/9(0)	0/6(0)	0/11(0)	0/15(0)	1/5(20)
En az 1 allerjene karşı pozitif reak.	8/26(30,8)	3/16(18,8)	5/22(22,7)	0/11(0)	0/15(0)	3/13(23,8)

*Sonnular test pozitif olgu/test yapılan olgu sayısı (%) olarak verilmiştir.

B) Sefalosporin grubu antibiyotiklere allerji şüphesi olan olguların % 50' si (19) ani tip, % 50' si (19) ani olmayan tip reaksiyon olarak değerlendirildi. Sefalosporinlere karşı ani reaksiyon şüphesi ile değerlendirilen olgularda yapılan erken okuma deri testlerinde PPL 19 olgudan 1' inde (% 5,3), benzil penisilin 19 olgudan 1' inde (% 5,3), sefaklor 2 olgudan 1'inde (% 50) pozitif bulunmuştur. Prik ve intradermal testin erken okumasında 19 olgudan 3' ünde (% 15,8) test sonucu pozitif olarak değerlendirilmiştir. Provokasyon testlerinde seftriakson 7 olgudan 1' inde (% 14,3), sefaleksin 1 olguda pozitif bulunmuştur. Ani tip reaksiyonlarda 13 olgudan 2' sinde (% 15,4) testte sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı şüpheli ilaç reaksiyonu provokasyon testleriyle kanıtlanmıştır(Tablo25).

Sefalosporinlere karşı ani olmayan reaksiyon şüphesi ile değerlendirilen olgularda yapılan erken okuma deri testlerinde MDM 18 olgudan 1' inde (% 5,5)

seftriakson 7 olgudan 1' inde (% 14,3) pozitif bulunmuştur. Prik ve intradermal testin erken okumasında 18 olgudan 2' sinde (11,1) test sonucu pozitif olarak değerlendirilmiştir. Prik ve intradermal testin geç okuması ve yama testler tüm olgularda negatif bulunmuştur. Provokasyon testlerinde sefaklor 2 olgudan 1' inde (% 50), seftriakson 5 olgudan 1' inde (% 20) pozitif bulunmuştur. Ani olmayan tip reaksiyonlarda 13 olgudan 2' sinde (% 15,4) testte sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı şüpheli ilaç reaksiyonu provokasyon testleriyle kanıtlanmıştır (Tablo 25). Resim 2' de sefaklor ile prik testi pozitif okunan olguda psödopot oluşumu görülmektedir.

Tablo 25: Sefalosporin grubu antibiyotiklere allerji şüphesi olan olgularda test yapılan allerjenlere pozitifliğin dağılımı

	Ani tip reaksiyonlar		Ani olmayan tip reaksiyonlar			
	Prik/IDT erken okuma	Prov. test	Prik/IDT erken okuma	IDT geç okuma	Yama testi	Prov. test
Sefalosporinler						
PPL	1/19(5,3)	Yapılamaz	0/18(0)	0/9(0)	Yapılamaz	Yapılamaz
MDM	0/19(0)	Yapılamaz	1/18(5,5)	0/9(0)	Yapılamaz	Yapılamaz
benzil penisilin	1/19(5,3)	-	0/18(0)	0/9(0)	0/14(0)	-
sefaklor	1/2(50)	0/2(0)	0/3(0)	0/3(0)	0/2(0)	1/2(50)
sefazolin	0/3(0)	0/3(0)	0/1(0)	0/1(0)	0/1(0)	0/1(0)
seftriakson	0/10(0)	1/7(14,3)	1/7(14,3)	0/7(0)	0/5(0)	1/5(20)
sefiksim	0/2(0)	0/2(0)	0/1(0)	0/1(0)	0/1(0)	0/1(0)
sefpodoksim	0/1(0)	0/1(0)	-	-	-	-
sefprozil	-	-	0/5(0)	0/5(0)	0/3(0)	0/4(0)
sefuroksim	-	-	0/2(0)	0/2(0)	0/2(0)	0
sefaleksim	0/1(0)	1/1(100)	-	-	-	-
En az 1 allerjene karşı pozitif reak.	3/19(15,8)	2/13(15,4)	2/18(11,1)	0/9(0)	0/14(0)	2/13 (15,4)

*Soniclar test pozitif olgu/test yapılan olgu sayısı (%) olarak verilmiştir.

C) Makrolid grubundaki antibiyotiklere allerji şüphesi olan 11 olgudan 6'sı (% 54,5) ani tip, 11 olgudan 5'i (% 45,5) ani olmayan tip reaksiyon olarak değerlendirildi. Makrolid grubundaki 11 olgudan 3'ünde (% 27,2) öykü erken okuma prik ve intradermal testlerle doğrulanmıştır. Pozitif bulunan olguların tümü ani tip reaksiyon öyküsüyle başvurmuştur. Prik ve intradermal testin geç okuması, yama testler ve provokasyon testleri tüm olgularda negatif olarak sonuçlanmıştır (Tablo 26).

Tablo 26 Makrolid grubu antibiyotiklere allerji şüphesi olan olgularda test yapılan allerjenlere pozitifliğin dağılımı

Reaksiyon	Ani tip reaksiyonlar		Ani olmayan tip reaksiyonlar			
	Prik/IDT erken okuma	Prov. test	Prik/IDT erken okuma	IDT geç okuma	Yama testi	Prov. test
Makrolidler						
klaritromisin	3/5(60)	0/1	0/5	0/2	0/3	0/5
eritromisin	Yapılamadı	Yapılamadı	-	-	-	-
En az 1 allerjene karşı pozitif reak.	3/6(50)	0/1	0/5	0/2	0/3	0/5

*Soruçlar test pozitif olgu/test yapılan olgu sayısı (%) olarak verilmiştir.

D) Diğer antibiyotikler grubunda; ertapeneme karşı ani olmayan tip reaksiyon öyküsü olan bir olguda deri prik, intradermal erken ve geç okuma, yama ve provokasyon testleri negatif olarak sonuçlanmıştır. Aztreonama karşı ani tip reaksiyon öyküsü olan 3 olguda deri prik, intradermal erken okuma, provokasyon testleri, ani olmayan tip reaksiyon öyküsü olan 1 olguda ise yama, deri prik, intradermal erken ve geç okuma ve provokasyon testleri negatif olarak sonuçlanmıştır.

4.2.2 Tüm Antibiyotik Grupları Genel Test Sonuçları

Penisilin grubu ilaçlarla ani tip reaksiyon öyküsü ile başvuran olguların penisilin allerjisi 26 olgudan 8'inde (% 30,8) erken okuma prik ve intradermal

testleri ile, 16 olgudan 3' ünde provokasyon testleri ile doğrulanmıştır. Deri+provokasyon testleri ile toplam 26 olgudan 11' inde (% 42,3) penisilin allerjisi doğrulanmıştır . Penisilin grubunda ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile başvuran 22 olgudan 5' inde (% 22,7) erken okuma prik ve intradermal testler ile, 13 olgudan 3' ünde (% 23,8) provokasyon testleri ile penisilin allerjisi doğrulanmıştır. Erken okuma intradermal testler ve provokasyon testleri ile 24 olgudan 8' inde (% 33,3) penisilin allerjisi kanıtlanmıştır. İntradermal testin geç okuması ve yama testleri tüm olgularda negatif bulunmuştur. Tüm olgularda penisiline karşı allerjik reaksiyon 50 olgunun 19' unda (% 38) kanıtlanmıştır (Tablo 27).

Sefalosporin grubunda ani tip reaksiyon öyküsü ile başvuran 19 olgunun 3' ünde (% 15,8) deri testleri ile, 13 olgunun 2' sinde (% 15,4) provokasyon testleri ile sefalosporin allerjisi doğrulanmıştır. Erken okuma intradermal testler+provokasyon testleri ile toplam olarak 19 olgunun 5' inde (% 26,3) sefalosporin allerjisi kanıtlanmıştır. Sefalosporinlere karşı şüpheli ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile başvuran olguların erken ve geç okuma prik ve intradermal testler ile 18 olgunun 2' sinde (% 11,1), provokasyon testleri ile 13 olgunun 2' sinde (% 15,4) doğrulanmıştır. Erken okuma intradermal testler ve provokasyon testleri ile toplam olarak 24 olgunun 4' ünde (% 16,7) sefalosporin allerjisi kanıtlanmıştır. İntradermal testin geç okuması ve yama testleri tüm olgularda negatif bulunmuştur.Tüm olgularda sefalosporinlere karşı allerjik reaksiyon 38 olgudan 9' unda (% 23,7) testlerle kanıtlanmıştır (Tablo 27).

Makrolid grubunda ani tip reaksiyon öyküsü ile başvuran 6 olgudan 3' ünde (% 50) makrolid allerjisi kanıtlanmıştır. Bu olgularda provokasyon testleri negatif bulunmuştur. Ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile değerlendirilen olguların intradermal testin erken ve geç okuması, yama ve provokasyon testleri tüm olgularda negatif bulunmuştur.Tüm olgularda makroidlere karşı allerjik reaksiyon 3 (% 27,2) olguda kanıtlanmıştır (Tablo 27).

Diğer ilaçlar grubunda ani ve ani olmayan reaksiyon öyküsü ile değerlendirilen tüm olgularda prik/intradermal testlerin erken ve geç okuması, yama ve provokasyon testleri negatif bulunmuştur.

Bütün antibiyotiklerde şüpheli antibiyotik allerjisinin ani tip reaksiyonlarda deri testleriyle 55 olgudan 14' ünde (% 25,5), provokasyon testleriyle 35 olgudan 5' inde (% 14,3), ani olmayan tip reaksiyonlarda deri testleriyle 43

olgudan 7' sinde (% 16,3), provokasyon testleriyle 32 olgudan 5' inde (% 15,6) antibiyotik allerjisi kanıtlanmıştır. Tüm olgular içinde 104 olgudan 31' inde (% 29,8) antibiyotik allerjisi testlerle kanıtlanmıştır.

Tablo 27 Antibiyotiklerde ani ve ani olmayan reaksiyon tiplerine göre test sonuçları

Reaksiyon	Ani tip reaksiyonlar			Ani olmayan tip reaksiyonlar				Bütün reaksiyonlar
	DPT/IDT erken okuma	Prov. test	Kanıtlanmış allerji	Yama test	DPT/IDT erken ve geç okuma	Prov. test	Kanıtlanmış allerji	
Penisilinler	8/26 (30,8)	3/16 (18,8)	11/26 (42,3)	0/15 (0)	5/22 (22,7)	3/13 (23,8)	8/24 (33,3)	19/50 (38)
Sefalosporinler	3/19 (15,8)	2/13 (15,4)	5/19 (26,3)	0/14 (0)	2/18 (11,1)	2/13 (15,4)	4/24 (16,7)	9/38 (23,7)
Makrolidler	3/6 (50)	0/3 (0)	3/6 (50)	0/3 (0)	0/2 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	3/11 (27,2)
Diğer antibiyotikler (monobaktam/ karbapenem)	0/4 (0)	0/3 (0)	0/4 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/5 (0)
Bütün antibiyotikler	14/55 (25,5)	5/35 (14,3)	19/55 (34,5)	0/33 (0)	7/43 (16,3)	5/32 (15,6)	18/54 (33,3)	31/104 (29,8)

*Sonuçlar test pozitif olgu/test yapılan olgu sayısı (%) olarak verilmiştir.

Antibiyotik grubu ilaçlara karşı allerjik reaksiyon şüphesi olan ürtiker olgularının % 27,2' si (16), ürtiker+anjioödem olgularının % 31,8' i (7), anafilaksi olgularının % 50' si (3), makülopapüler döküntü olgularının % 35,7' sinde (5) antibiyotik allerjisi erken okuma prik ve intradermal testler ve provokasyon testleri ile doğrulanmıştır.

Tüm testlerde (104) antibiyotik allerjisi doğrulanma oranı ise % 29,8 (31) olarak belirlenmiştir (Tablo 28).

Tablo 28 Antibiyotik allerjisi şüphesi olan olgularda klinik tabloya göre pozitif test sonuçları

	Yama testi	Prik/ID erken ve geç okuma	Provokasyon testi	Doğrulanmış alerji (n%)
Ürtiker	0/33(0)	14/59(23,7)	2/59(3,4)	16/59 (27,2)
Ürtiker+anjioödem	0/33(0)	5/22(22,7)	2/22(9,1)	7/22 (31,8)
Anafilaksi	-	2/6(33,3)	1/6(16,7)	3/6 (50)
MPR	0/33(0)	0/14(0)	5/14(35,7)	5/14 (35,7)
Steven Johnson Sendromu	0/33(0)	-	-	0/3 (0)
Toplam	0/33(0)	21/101 (20,8)	10/69 (17,4)	31/104 (29,8)

*Sonuçlar test pozitif olgu/test yapılan olgu sayısı (%) olarak verilmiştir.

Resim 1: Sefaklor ile prik testte psödopot oluşan hasta



Resim 2: Penisilin deri testi yapılan bir olgu



4.3 Analjezik-antipiretiklere bağlı İlaç Allerjisi Şüphesi olan Olguların Değerlendirilmesi

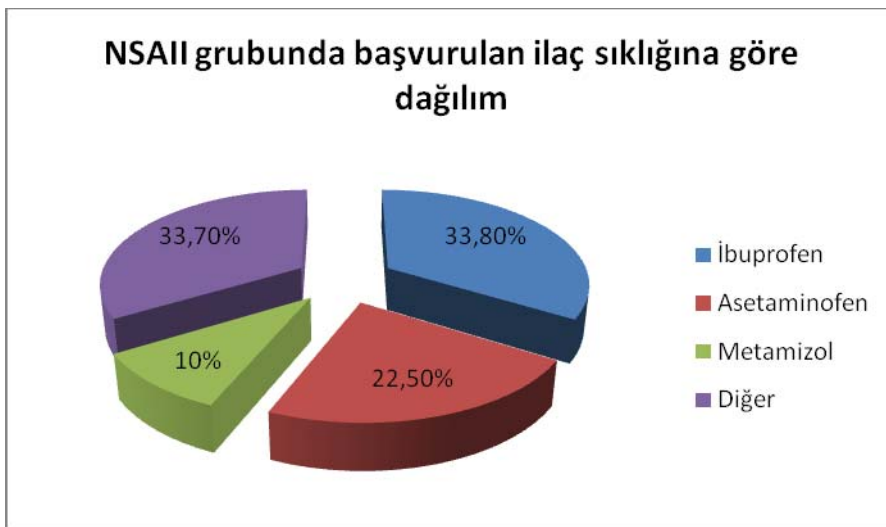
Analjezik-antipiretik grubu ilaçlara karşı allerjik reaksiyon şüphesi olan 21 (% 53,8) kız, 18 (% 46,2) erkek olup toplam 39 olgu mevcuttur. Yaş ortalamaları $7,5\pm 4,5'$ tur. Bu olgulardan 22' sinin (% 56,4) sadece 1 analjeziğe, 16' sinin (% 41,0) 2 analjeziğe, 1 (% 2,6) olgunun 3 analjeziğe karşı reaksiyon öyküsü vardır. Bu olgulara ait toplam şüpheli 57 ilaç allerjisi reaksiyonu değerlendirilmiştir. Ailede ilaç allerji öyküsü olan 10 (% 25,6) çocuk olgu vardır. Atopisi olan 8 (% 20,5) olgu vardır.

Reaksiyonun gelişmesi ile testin yapılması arasındaki ortalama süre 5 aydır.

Analjezik-antipiretik grubu ilaçlara karşı allerjik reaksiyon şüphesi olan toplam 39 olgunun % 70'2 si(40) ani tip, % 29,8' i (17) ani olmayan tip reaksiyondur.

Analjezik grubunda en sık % 33,8 oranında ibuprofene (27), ikinci sırada % 22,5 oranında asetaminofene (18), üçüncü sırada ise % 10 oranında metamizole (8) karşı reaksiyon öyküsü tariflenmektedir (Grafik 7).

Grafik 7: Analjezik grubunda başvuru olan ilaç sıklığına göre dağılım



Tablo 29' da analjezik-antipiretiklere karşı ani tip reaksiyon öyküsü ile başvuran/izlenen olgularda en sık ürtiker (% 50), ikinci sıklıkta ürtiker+anjioödem (% 35) mevcuttur. Analjezik-antipiretiklere karşı ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile başvuran/izlenen olgularda en sık ürtiker (% 52,9), ikinci sıklıkta makülopapüler raş (% 35,3) olduğu görülmektedir (Tablo 29).

Tablo 29 Analjezik türlerine karşı gelişen klinik tablolar

Analjezik	Ani tip				Ani olmayan tip					
	UR	AJ	UA	A	UR	AJ	UA	M	MP	SJS
İbuprofen	10	2	7	0	5	0	1	0	2	0
Asetaminofen	8	1	3	0	3	0	0	0	3	0
Metamizol	2	1	2	1	1	0	0	0	0	1
Asetilsalisilik asit	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Diklofenak	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Salisilazosulfapiridin	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

UR:ürtiker AJ:anjioödem A:anafilaksi UA: ürtiker+anjioödem M:maküler raş MP:makülopapüler raş SJS:Steven Johnson Sendromu

4.3.1 Analjezikler ile Prik, İntradermal, Yama ve Provokasyon Testi Sonuçları

Ani tip reaksiyon öyküsü ile değerlendirilen olgulara prik/intradermal erken okuma; eğer deri testleri negatifse ya da herhangi bir kontrendikasyon yoksa provokasyon testleri uygulanmıştır.

Ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile değerlendirilen olgulara öncelikle yama testi uygulanmıştır. Yama testi negatif olarak sonuçlanmışsa prik/intradermal erken ve geç okumalar yapılmıştır. Eğer deri testleri negatifse ya da herhangi bir kontrendikasyon yoksa provokasyon testleri uygulanmıştır.

Eğer olgular birden fazla analjeziğe karşı ani tip reaksiyon öyküsü ile değerlendiriliyorsa bu olgulara prik/intradermal testler uygulanmaksızın direkt olarak provokasyon testleri yapılmıştır.

Analjezik grubunda ani tip reaksiyon öyküsü ile başvuran olgularda erken okuma prik/intradermal testlerle 3 olgudan 1' inde (% 33,3) asetaminofen allerjisi, 6 olgudan 2' sinde (% 33,3) metamizol allerjisi kanıtlanmıştır. Provokasyon testleri ile 19 olgudan 5' inde (% 26,3) ibuprofen allerjisi, 12

olgudan 2' sinde (%16,7) asetaminofen, 3 olgudan 1' inde (%33,3) metamizol allerjisi kanıtlanmıştır. Ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile değerlendirilen 8 olgudan 1' inde (% 12,5) olguda ibuprofen allerjisi provokasyon testleri ile doğrulanmıştır. Erken ve geç okuma prik/intradermal testler ve yama testleri teste katılan tüm olgularda negatif olarak değerlendirilmiştir.

Ani tip reaksiyon ile değerlendirilen tüm olgularda erken okuma prik/intradermal testlerle 15 olgudan 3' ünde (% 20), provokasyon testleri ile 36 olgudan 8' inde (% 22,2), deri+provokasyon testleriyle 40 olgudan 11' inde (% 27,5) analjezik allerjisi kanıtlanmıştır. Ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile başvuran 17 olgudan 1' inde (% 5,9) olguda provokasyon testleri ile analjezik allerjisi kanıtlanmıştır.

Ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile başvuran 17 olgudan 1' inde (% 5,9) analjezik allerjisi testlerle kanıtlanmıştır. Ani ve ani olmayan reaksiyon öyküsü ile değerlendirilen tüm 57 olgu içinde 12 (% 21,1) olguda analjezik allerjisi deri+provokasyon testleriyle kanıtlanmıştır (Tablo 30).

Tablo 30 Analjeziklerde ani ve ani olmayan reaksiyon tiplerine göre test sonuçları

Reaksiyon tipi	Ani tip reaksiyon			Ani olmayan tip reaksiyon				Tüm reaksiyonlarda kanıtlanmış allerji
	DPT+ID erken okuma	Prov. test	Kanıtlanmış allerji	Yama testi	DPT+ID erken +geç okuma	Prov. test	Kanıtlanmış allerji	
İbuprofen	0/6 (0)	5/19 (26,3)	5/19 (26,3)	0/8 (0)	0/8 (0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	6/27 (22,2)
Asetaminofen	1/3 (33,3)	2/12 (16,7)	3/12 (25)	0/6 (0)	0/6 (0)	0/6 (0)	0/6 (0)	3/18 (16,7)
Metamizol	2/6 (33,3)	1/3 (33,3)	3/6 (50)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	3/8 (37,5)
ASA	0/1 (0)	0/1 (0)	0/2 (0)	-	-	-	-	0/2 (0)
Diklofenak	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	-	-	-	-	0/1 (0)
Salisilazosul fapiridin	-	-	-	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)
Bütün analjezikler	3/15 (20)	8/36 (22,2)	11/40 (27,5)	0/17 (0)	0/17 (0)	1/17 (5,9)	1/17 (5,9)	12/57 (21,1)

*Sonuçlar test pozitif olgu/test yapılan olgu sayısı (%) olarak verilmiştir.

Analjezik kullanımına bağılı ürtiker ile başvuran olguların % 13,8' i (4), ürtiker+anjioödem ile başvuran olguların % 40' ı (6), anafilaksi ile başvuran olguların % 50' si (1), makülopapüler raş ile başvuran olguların % 16,7' sinin (1) analjezik allerjisi deri ve provokasyon testleri ile doğrulanmıştır (Tablo 31).

Bütün analjeziklerde şüpheli analjezik allerjisinin deri testleriyle doğrulanma oranı % 7,1 (4), provokasyon testleriyle doğrulanma oranı % 14,8 (8) olarak belirlenmiştir. Tüm testler için ise bu oran % 21,1 (12) olarak bulunmuştur.

Tablo 31 Analjezik allerjisi şüphesi olan olgularda klinik tabloya göre pozitif test sonuçları

Klinik tablo	Erken okuma prik/intradermal testleri	Provokasyon testleri	Yama testi	Doğrulanmış alerji (n%)
Ürtiker	2/29(6,9)	2/29(6,9)	0/9(0)	4/29(13,8)
Anjioödem	0/4(0)	0/4(0)	-	0/4(0)
Ürtiker+anjioödem	1/15(6,7)	5/15(33,3)	0/1(0)	6/15(40)
Anafilaksi	1/2(50)	-	-	1/2(50)
Makülopapüler raş	0/6(0)	1/6(16,7)	0/6(0)	1/6(16,7)
Eritema multiforme	-	-	0/14(0)	0/1(0)
Toplam	4/56(7,1)	8/54(14,8)	0/30(0)	12/57(21,1)

*Sonuçlar test pozitif olgu/test yapılan olgu sayısı (%) olarak verilmiştir.

4.4 Antiepileptik Grubu İlaçlara Bağılı İlaç Allerjisi Şüphesi Olan Olguların Değerlendirilmesi

Antiepileptik grubu ilaçlara karşı şüpheli reaksiyon öyküsü olan 4 (% 57,1) kız, 3 (% 42,9) erkek olmak üzere toplam 7 (% 7,2) olgu mevcuttur. Yaş ortalamaları 8,0±3,5' tur. Ailede ilaç allerji öyküsü olan 1 (% 14,3) çocuk olgu vardır. Atopisi olan 1 (% 14,3) olgu vardır.

Olguların 4' ünde (% 57,1) tek, 3' ünde (% 42,9) 2 antiepileptik ilaca karşı reaksiyon öyküsü vardır. Toplam 10 şüpheli antiepileptik grubu ilaç reaksiyonu ilaç allerjisi şüphesiyle değerlendirilmiştir. Olguların tümü de ani olmayan reaksiyon öyküsüyle değerlendirilmiştir.

4.4.1 Antiepileptik Grubu İlaçlar ile Yama ve Provokasyon Testi Sonuçları

Antiepileptik olgularının tümü ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile başvurmuş/izlenmiştir. Bu olgulara yama testin ardından hastaya yama testi sonucu negatif bulunmuşsa ya da herhangi bir kontrendikasyon yoksa provokasyon yapılmıştır. Lamotrijine karşı allerjik ilaç reaksiyonu olduğu 1 (%20) olguda yama testi ile kanıtlanmıştır. Şekil 3 ve 4' de bu olgunun sırt bölgesinde % 20 ve % 30 konsantrasyonda lamotrijin uygulanması sonucunda testin 48. saatinde papül oluşumu görülmektedir. Diğer tüm olgularda yama testi negatif olarak değerlendirilmiştir.

Bir (% 20) olguda lamotrijinle, bir olguda okskarbamazepinle provokasyon testleri pozitif bulunmuştur. Tüm olgular içinde 1 (% 10) olguda antiepileptik allerjisi yama testi ile, 2 (% 25) olguda antiepileptik allerjisi provokasyon testleri ile kanıtlanmıştır. Tüm olgular içinde 3 (% 30) olguda antiepileptik allerjisi olduğu yama ve provokasyon testleriyle kanıtlanmıştır (Tablo 32).

Resim 3: Yama testi pozitif bir olgu



Resim 4: Yama testi pozitif bir olgu



4.5 Genel ve Lokal Anestezik Grubu İlaçlar ile Prik, İntradermal, Yama ve Provokasyon Testi Sonuçları

Genel/lokal anestezik ilaca karşı şüpheli reaksiyon öyküsüyle 2 olgu değerlendirilmiştir. Her iki olguda ani başlangıçlı reaksiyon öyküsüyle değerlendirilmiştir. Bu olgulara erken okuma prik/intradermal testler; eğer sonuç negatif ise provokasyon testleri yapılmıştır. Bir kas gevşetici/genel anestezik madde olan süksinilkoline karşı anafilaksi öyküsü olan 2 olgudan 1' inde (% 50) genel anestezik allerjisi intradermal testle kanıtlanmıştır (Tablo 32).

4.6 Diğer İlaçlar ile Prik, İntradermal, Yama ve Provokasyon Testi Sonuçları

İmmün-baskılayıcı ajanlara karşı şüpheli ilaç reaksiyonu olan 3 olgudan biri ani tip, ikisi ani olmayan tip reaksiyonla başvurmuş/izlenmiştir. Ani tip reaksiyon öyküsü ile değerlendirilen olgulara prik/ intradermal erken okuma; eğer deri testleri negatifse ya da herhangi bir kontrendikasyon yoksa provokasyon testleri uygulanmıştır. Ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile

değerlendirilen olgulara öncelikle yama testi uygulanmıştır. Yama testi negatif olarak sonuçlanmışsa prik/ intradermal erken ve geç okumalar yapılmıştır. Eğer deri testleri negatifse ya da herhangi bir kontrendikasyon yoksa provokasyon testleri uygulanmıştır. Ani tip reaksiyon öyküsüyle değerlendirilen bir olguda prik, intradermal ve provokasyon testleri negatif olarak sonuçlanmıştır. Siklosporine karşı ani olmayan tip reaksiyon öyküsü olan bir olguda (% 50) intradermal test pozitif olarak sonuçlanmıştır. Tüm olgular içinde bu oran % 33,3 olarak bulunmuştur (Tablo 32).

Mukolitiklere karşı şüpheli ilaç reaksiyonu olan 2 (%1,6) olgunun ikisi de ani olmayan tip reaksiyon öyküsüdür. Bu olgulara yama, prik ve provokasyon testleri basamaklı yaklaşımla uygulanmıştır. Her iki olguda da yama testleri negatif olarak sonuçlanmıştır. Olgulardan biri Steven Johnson sendromu olup bu olguya provokasyon yapılmamıştır. Diğer olguda ise provokasyon testi negatif olarak sonuçlanmıştır (Tablo 32).

Antihistaminik grubu ilaçlara karşı reaksiyon öyküsüyle başvuran olgulardan birinde setirizine karşı ani olmayan tip reaksiyon, birinde hidrosizin'e karşı ani tip reaksiyon öyküsü vardır. Ani tip reaksiyon öyküsü ile değerlendirilen olguya erken okuma prik/intradermal testler; eğer deri testleri negatifse provokasyon testi yapılmıştır. Ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile değerlendirilen olgulara öncelikle yama testi uygulanmıştır. Yama testi negatif olarak sonuçlanmışsa prik/ intradermal testin erken ve geç okumaları yapılmıştır. Eğer deri testleri negatifse ya da herhangi bir kontrendikasyon yoksa provokasyon testleri uygulanmıştır. Hidrosizine karşı ani tip reaksiyon öyküsü olan olguda (% 50) hidrosizine karşı allerjik reaksiyon provokasyon testi ile kanıtlanmıştır (Tablo 32).

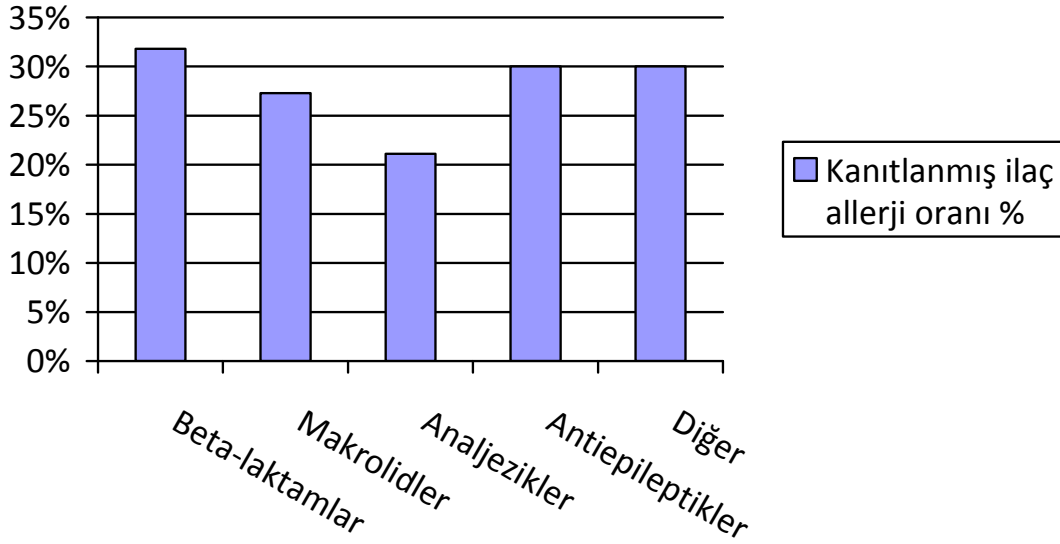
Tablo 32 Antiepileptik, anestezi ve diğ er ilaçlarda reaksiyon tiplerine göre pozitif test sonuçları

	Ani tip		Ani olmayan tip			Kanıtlanmış allerji
	DPT/IDT erken okuma	Prov. test	Yama testi	Deri testi	Prov. test	
Antiepileptikler						
Lamotrijin	-	-	1/5(20)	-	1/4(25)	2/5 (40)
Okskarbamazepin	-	-	0/1(0)	-	1/1	1/1
Valproik asit	-	-	0/3(0)	-	0/2(0)	0/3(0)
Fenitoin	-	-	0/1(0)	-	0/1(0)	0/1(0)
Tüm antiepileptikler	-	-	1/10(10)		2/8(25)	3/10 (30)
Genel/lokal anestezi						
Süksinilkolin	1/1	-	-	-	-	1/1
Prilokain	0/1(0)	0/1(0)	-	-	-	0/1(0)
Antihistaminikler						
Hidroksizin	-	1/1	-	-	0/1(0)	1/1
Setirizin	-	-	0/1(0)	-	0/1(0)	0/1(0)
İmmün baskılayıcılar						
Metilprednizolon	0/1(0)	0/1(0)	0/1(0)	0/1(0)	0/1(0)	0/2(0)
Siklosporin	-	-	0/1(0)	1/1	-	1/1
Mukolitikler						
N-asetil sistein	-	-	0/2(0)	0/1(0)	0/2(0)	0/2(0)

*Sonuçlar test pozitif olgu/test yapılan olgu sayısı (%) olarak verilmiştir.

Genel değerlendirme yapıldığında ilaç allerjisi şüphesi olan 180 olgunun ancak 49' unda (% 27,2) ilaç allerjisi testler ile doğrulanmıştır. Beta laktamlarda 88 olgunun 28' inde (% 31,8), makrolid grubu antibiyotiklerde 11 olgunun 3' ünde (% 27,3), analjezik-antipiretiklerde 57 olgunun 12' sinde (% 21,1), antiepileptiklerde 9 olgunun 3' ünde (% 30), diğ er ilaçlarda 10 olgunun 3' ünde (% 30) ilaç allerjisi kanıtlanmıştır (Grafik 8).

Grafik 8: Tüm gruplarda kanıtlanmış ilaç allerji oranı



4.7 Akım Sitometresi ile İnceleme

Testlerden herhangi birinde pozitiflik saptanan 18 olguda CD4, CD8, CD4/CD8, T-düzenleyici hücre (CD4+CD25+FoxP3), IL-10, TGF-beta oranları kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Kontrol grubundaki hastalar yaş, cinsiyet uyumlu, atopisi, kronik hastalığı olmayan, sağlıklı vasıftadır. Her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Tablo 33' de düzenleyici T hücre ve sitokinlerin oranları görülmektedir.

Tablo 33 Düzenleyici T hücrelerin oranlarının hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

	GRUP	N	Ort.	SD	P değerleri
CD4 %	Hasta	18	34,8822	9,54118	0,194
	Kontrol	18	30,9250	8,33612	
CD8 %	Hasta	18	35,9861	7,73512	0,725
	Kontrol	18	35,1150	6,99477	
CD4%/CD8%	Hasta	18	1,0395	,42238	0,449
	Kontrol	18	,9370	,37840	
TREG%	Hasta	18	1,9689	1,07760	0,501
	Kontrol	18	2,3183	1,28647	
TGF_Beta	Hasta	18	8,7405	17,35972	0,628
	Kontrol	18	16,3976	24,85414	
IL_10	Hasta	18	1069,5194	681,12186	0,796
	Kontrol	18	1005,8756	783,52464	

4.8 İlaç Allerjilerinde Tanımlanmış Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Kanıtlanmış ilaç allerjisi durumuna göre olguların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Kız çocukların % 28,3'ünde; erkek çocukların ise % 41,2'inde ilaç allerjisi kanıtlanmıştır.

Tablo 34' de yaş gruplarına göre olguların dağılımları görülmektedir.

Tablo 34 Yaş gruplarına göre olguların dağılımı

Yaş aralığı	n	%
<= 2	19	19,6
2- 5 arası	21	21,6
5-10 arası	29	29,9
>= 10	28	28,9
Total	97	100,0

Kanıtlanmış ilaç allerjisine bakıldığında yaş grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 35).

Tablo 35 Yaş gruplarına göre kanıtlanmış ilaç allerjisi

Yaş grupları	Kanıtlanmış ilaç allerji		Toplam
	negatif	Pozitif	
<= 2	11(%57,9)	8(%42,1)	19(%19,6)
2- 5 arası	13(%61,9)	8(%38,1)	21(%21,5)
5-10 arası	22(%75,9)	7(%24,1)	29(%29,9)
>= 10	17(%60,7)	11(%39,3)	28(%28,9)
Toplam	63(%64,9)	34(%35,1)	97(%100)

Total IgE ve periferik eozinofil ortalamalarına bakıldığında ilaç allerjisi kanıtlanmış olgularla negatif bulunan olgular arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 36).

Tablo 36 İlaç allerjisi pozitif/negatif bulunan olgularda periferik eozinofili ve total IgE ortalamaları

	Kanıtlanmış ilaç allerjisi	N	Ortalama	Standart sapma
eozinofili	pozitif	34	3,679	3,1325
	negatif	63	3,157	2,4931
Total_IgE	pozitif	34	279,676	446,5623
	negatif	63	168,459	229,8064

Ailede ilaç allerji öyküsü (I. ve II. derece akrabalar) ile kanıtlanmış ilaç allerjisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p=0,007$). Ailelerinde ilaç allerji öyküsü olan olguların % 59,1' inde ailelerinde ilaç allerjisi öyküsü olmayan olguların % 28' inde ilaç allerjisi kanıtlanmıştır..

Ailede atopi (I. derece akrabalar; anne, baba, kardeşte astım, allerjik rinit, atopik dermatit, besin allerjisi) varlığı ile kanıtlanmış ilaç allerjisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p=0,116$). Ailelerinde atopi görülen olguların % 50,' sinde, ailelerinde atopi görülmeyen olguların % 31.2' sinde ilaç allerjisi kanıtlanmıştır ($p=0,116$).

Bireysel atopi varlığı ile kanıtlanmış ilaç allerjisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p=0,547$). Bireysel atopisi olan olguların % 40' ında, bireysel atopisi olmayan olguların % 33,3' ünde ilaç allerjisi kanıtlanmıştır ($p> 0,05$).

Öykünün zayıf/güçlü olması ile kanıtlanmış ilaç allerjisi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,028$). Öykünün güçlü olduğu olguların % 48,6' sında, öykünün zayıf olduğu olguların % 26,7' sinde ilaç allerjisi kanıtlanmıştır.

Şüpheli ilaç reaksiyonu sırasında viral enfeksiyon geçirenlerle geçirmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p> 0,05$). Viral enfeksiyon geçirmekte olan olguların % 67,6' sında, viral enfeksiyon geçirmeyen olguların % 55,6' sında ilaç allerjisi kanıtlanmıştır (Tablo 37).

Tablo 37 İlaç Allerjilerinde Tanımlanmış Risk Faktörlerinin İlaç Allerjisi Pozitif/Negatif Olgulara göre Karşılaştırılması

		Kanıtlanmış İlaç Allerjisi		p
		Negatif	Pozitif	
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kız	33(% 71,7)	13(% 28,3)	0,183
	Erkek	30(% 58,8)	21(% 41,2)	
Ailede İlaç Allerji Öyküsü	Yok	54(%72,0)	21(%28,0)	0,007
	Var	9(%40,9)	13(%59,1)	
Ailede Atopi	Yok	58(%68,8)	24(%31,2)	0,116
	Var	11(%50,0)	14(%50,0)	
Bireysel Atopi	Var	48(%66,7)	24(%33,3)	0,547
	Yok	15(%60)	10(%40)	
Öykü	Zayıf	44(%73,3)	16(%26,7)	0,028
	Güçlü	19(%51,4)	18(%48,6)	
Viral enfeksiyon	Yok	28(%44,4)	35(%55,6)	0,247
	Var	11(%32,4)	23(%67,6)	

Bireylerde kanıtlanmış ilaç allerjisi üzerine çeşitli risk faktörlerinin etkili olup olmadığını değerlendirmek amacıyla düzenlenen lojistik regresyon modeline göre, “Ailede ilaç allerjisi” ve “Öykünün güçlü/ zayıf olması” etkili olduğu gözlemlenmiştir. Allerji pozitifliği açısından ailede ilaç allerjisi olanlar olmayanlara göre 4,420 (% 95 GA: 1,434 – 13,624) kat (p=0,010) ve öykü güçlü olanlar olmayanlara göre 3,504 (% 95 GA: 1,278 – 9,607) kat (p=0,015) risk altındadır. Bireylerin yaşı, cinsiyeti, bireysel atopileri, ailede atopileri ne olursa olsun ailede ilaç allerjisi varsa, kendilerinde allerji pozitifliği oluşma riski artmaktadır. Aynı şey öykünün güçlü olması için de geçerlidir (Tablo 38).

Tablo 38 İlaç Allerjilerinde Tanımlanmış Risk Faktörlerinin Kanıtlanmış İlaç Allerjisi ile Çok Değişkenli Analiz Modeline Göre İlişkisi

		Kanıtlanmış İlaç Allerjisi		Risk faktörlerinin kanıtlanmış ilaç allerjisi ile ilişkisi (p)
		Negatif	Pozitif	
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kız	33(% 71,7)	13(% 28,3)	0,379
	Erkek	30(% 58,8)	21(% 41,2)	
Ailede İlaç Allerji Öyküsü	Yok	54(%72,0)	21(%28,0)	0,010
	Var	9(%40,9)	13(%59,1)	
Ailede Atopi	Yok	58(%68,8)	24(%31,2)	0,117
	Var	11(%50,0)	14(%50,0)	
Bireysel Atopi	Var	48(%66,7)	24(%33,3)	0,319
	Yok	15(%60)	10(%40)	
Öykü	Zayıf	44(%73,3)	16(%26,7)	0,015
	Güçlü	19(%51,4)	18(%48,6)	
Yaş grupları	<= 2	11(%57,9)	8(%42,1)	0,722
	2- 5 arası	13(%61,9)	8(%38,1)	
	5-10 arası	22(%75,9)	7(%24,1)	
	>= 10	17(%60,7)	11(%39,3)	

5.TARTIŞMA

Beklenmeyen ilaç reaksiyonları günlük hayatta sık karşılaşılan bir problem olup tedavi seçeneklerini ve maliyeti oldukça etkilemektedir. Ülkemizde özellikle çocuklarda bu konudaki veriler sınırlı sayıdadır. İlaç reaksiyonlarındaki en büyük sorunlardan biri allerjik reaksiyonların tanısındaki güçlüklerdir. Hem erişkin hem de çocuklarda eksik veya fazla tanı söz konusudur. Yaptığımız çalışma hem dünyada hem Türk çocuklarında nadir özellikte, geniş çaplı, prospektif bir ilaç reaksiyonlarını değerlendirme çalışmasıdır. Standart bir tanısal algoritim izlenerek ilaç reaksiyonlarının doğru şekilde sınıflandırılması ve buna bağlı olarak hastaların doğru şekilde tanı alması hedeflenmiştir.

Hastanemizde 2009-2010 yılları arasında, çocuk polikliniklerinde 54709 hasta görülmüştür; 1670 hasta yatarak izlenmiştir. Polikliniklerde görülen hastalarda istenmeyen ilaç reaksiyonu şüphesi ile başvuran olguların insidansı % 0,2; yatarak izlenen hastalarda şüpheli ilaç reaksiyonu gelişme insidansı % 9,6 olarak bulunmuştur. İtalya' da bir çocuk hastanesinde yapılan insidans çalışmasında ise polikliniklere başvuran hastalarda istenmeyen ilaç reaksiyonu ile başvurma insidansı % 1,46, yatan hastalarda istenmeyen ilaç reaksiyonu gelişme insidansı % 9,4 olarak saptanmıştır. Bu değerler MEDLINE ve EMBASE veritabanları taranarak 17 çalışmanın değerlendirilmesiyle yapılmıştır¹⁵⁵. Bu durum sağlık personeli tarafından değerlendirilen olgularda ilaç allerji öyküsünün daha kuvvetli olmasına bağlı olarak istenmeyen ilaç reaksiyonunun daha doğru tanınması ile açıklanabilir. Lazarou ve arkadaşlarının 2216000 yatan hastada yaptığı çalışmada ciddi istenmeyen ilaç reaksiyonlarının insidansı % 6,7, ölümcül istenmeyen ilaç reaksiyonlarının insidansı ise % 0,32 olarak bildirilmiştir¹⁶. Pirmohamed ve arkadaşlarının İngiltere' de yaptığı prospektif çalışmada istenmeyen ilaç reaksiyonlarının prevalansı % 6,5 olarak bulunmuştur¹⁵⁶. Çalışmamızda en sık ilaç allerji şüphesiyle başvuru grup antibiyotikler olup, ikinci sıklıkla analjezik-antipiretikler ve üçüncü sıklıkta da antiepileptikler yer almaktadır.

Antibiyotik allerjisinde herhangi bir organın tutulumu olabilir; cilt ise ilk sıradadır. Bizim çalışmamızda da cilt tutulumu (% 96,9) ilk sıradadır. Boston İlaç

Sürveyans Programı Birliği' nin verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri' nde 1975-1982 yılları arasında izlenen yatan hastalardaki ilaç ilişkili kutanöz döküntünün % 2,2' si amoksisilin (51,4 reaksiyon/1000 hasta), trimetoprim-sulfametoksazol (33,8/1000) ve ampisilinden (33,2/1000) kaynaklanmaktadır¹⁹. Bizim çalışmamızda da en sık amoksisilin (% 21,2), ikinci sıklıkta ise ampisilin (% 15,4) ilaç reaksiyonu şüphesiyle değerlendirilen ajanlar olmuştur. Yakın zamanda Fransa' da yapılan 6 aylık bir prospektif çalışmada yatan hastalarda kutanöz ilaç döküntülerinin prevalansı % 0,36 olarak saptanmış olup bunların % 55' ini antibiyotikler oluşturmaktadır¹⁵⁷.

İlaçlara bağlı istenmeyen reaksiyonların sıklığı ilaçların toplumda kullanma sıklığı ile paralellik göstermektedir .Antibiyotik grupları içinde de en sık kullanılanlar beta-laktamlar olduğu için bunlara karşı allerjik reaksiyonlar birinci sıklıktadır¹⁵⁸.

Beta-laktam antibiyotiklerde allerjinin ilk bildirildiği antibiyotik benzilpenisilin olmuştur; zaman içinde amoksisilinle birlikte diğer penisilinlerin ve sefalosporinlerin de reaksiyonlara yol açtığı görülmüştür¹⁵⁹.

5.1 Antibiyotikler

5.1.1 Beta-laktam Grubu Antibiyotikler

Penisilin ona karşı allerjisi olan hastaların kullanmasının kontrendike olduğu ilk basamak antibiyotiktir¹⁶⁰. Yatan hastaların % 10' u tarafından penisilin allerjisi bildirilmektedir. Penisiline karşı allerjik olayların sıklığı % 2' dir¹⁶¹. Fatalite oranı ise 1 ölüm/50000-100000 tedavidir¹⁶².

Deri ve oral provokasyon testlerine dayalı çalışmalar beta-laktam allerjisi öyküsü ile değerlendirilen olguların ancak % 2-60' ının gerçek ilaç allerjisi olduğunu göstermiştir^{141,163-166}. Bizim çalışmamızda tüm beta laktam antibiyotikler bir arada değerlendirildiğinde tüm testler sonucunda doğrulanma oranı % 31,8 olarak bulunmuştur.

Tüm betalaktam antibiyotikler içinde penisilinler en sık ve en iyi çalışmaların yapıldığı gruptur¹⁶⁷.

Bunun sebebi bu ilaçların halen çocukluk yaş grubunda yaygın kullanımımızdır.

Penisilinler ve sefalosporinler özellikle IgE bağımlı reaksiyonlara neden olmaktadır¹⁶⁸.

Çalışmamızda penisilin grubu antibiyotiklere allerji şüphesi olan olguların % 52' si (26/50) ani tip, % 48' i (24/50) ani olmayan tip reaksiyon olarak değerlendirilmiştir. Penisilin grubu ilaçlarla ani tip reaksiyon öyküsü ile başvuran olguların erken okuma prik ve intradermal testler ile doğrulanma oranı % 30,8 (8/26), provokasyon testleri ile doğrulanma oranı % 18,8 (3/16) olarak belirlenmiştir. Ani tip reaksiyonların deri+provokasyon testleri ile toplam doğrulanma oranı % 42,3 (11/26) olarak bulunmuştur. Langley ve arkadaşlarının yaptığı bir çocukluk çalışmasında penisilinlere karşı ani reaksiyon öyküsü veren olgulara yapılan intradermal testlerle penisilin allerjisi % 5,5 oranında doğrulanmıştır¹⁶⁹. Olgulara yapılan provokasyon testleri ise negatif olarak sonuçlanmıştır.

Mendelson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise penisilinlere karşı ani tip reaksiyon nedeniyle değerlendirilen 240 olgudan prik ve intradermal testleri negatif bulunanları 10 günlük oral penisilin tedavisi verilmiş; 4 hafta sonra yapılan erken okuma prik/intradermal testlerle % 8,8' inin penisilin allerjisi deri testleriyle doğrulanmıştır¹⁷⁰.

Çalışmamızda penisilin grubunda ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile başvuran olguların erken okuma prik ve intradermal testler ile doğrulanma oranı % 22,7 (5/22), provokasyon testleri ile doğrulanma oranı % 23,8 (3/13) olarak bulunmuştur. Ani olmayan tip reaksiyonlarda erken okuma intradermal testler ve provokasyon testleri ile toplam olarak bu oran % 33,3 (8/24) olarak bulunmuştur. İntradermal testin geç okuması ve yama testleri tüm olgularda negatif bulunmuştur. Romano ve arkadaşlarının aminopenisilinlere karşı ani olmayan tip reaksiyon öyküsü olan 82 olgu üzerinde yaptığı bir çalışmada ise penisilin allerjisinin erken okuma deri testleri ile doğrulanma oranı % 4,9, geç okuma deri testleri ile doğrulanma oranı ise yine % 4,9 olarak bulunmuştur¹⁷¹.

Çalışmamızda penisilin allerjisinin testlerle doğrulanma oranı literatürle uyumlu bulunmuştur. Bahsi geçen çalışmalara göre penisilin allerjisi doğrulanma oranlarının daha yüksek olması bizim çalışmamızda testlerin öyküsü detaylı sorgulanarak ilaç allerjisi ile uyumlu bulunan hastayla yapılmasıyla ilişkili olabilir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda beta laktam aşırı duyarlılığının tanısında PPL ve MDM ile yapılan cilt testlerinin önemi vurgulanmıştır^{107,172}.

Yapılan alışmalar penisilin allerjisi öyküsü olan olguların % 7-76' sının penisilin allerjisinin deri testleriyle doğrulandığını gstermiştir^{173,174}.

Penisilin duyarlılığını tespit etmek için penisilin determinantlarının tümünü içeren test solüsyonlarının kullanılması testin duyarlılığını arttırmaktadır. Çünkü deri testinde benzilpenisilin 10000 IU/ml konsantrasyonda kullanılması duyarlılığı arttırmaktadır (18) ve klasik penisilin determinantlarının negatif bulunması halinde benzil penisilinle test yapılması nerilmektedir¹⁷⁴.

Bu vakaların bir kısmı ciddi anafilaktik reaksiyon riski taşıyabilir. Deri testlerinin duyarlılığı, majör ve minör determinantlar kullanıldığında %99; yalnız major determinant ve penisilin G kullanıldığında %90-95 olarak bildirilmektedir.

Günümüzde penisilin testleri bu konuda yapılan yoğun çalışmalar ve buna bağlı olarak da standardize olmaları nedeniyle daha güvenilir olan MDM ve PPL solüsyonları ile yapılabilmektedir. Testlerde bu solüsyonların kullanılması penisilinlere karşı gelişen erken başlangıçlı reaksiyonların tanısını büyük oranda arttırmaktadır. Daha nceleri PPL ve MDM kitleri Almanya' da Allergopharma ve ABD' de Hollister Stier tarafından üretilmekteydi. Ancak 2004' de üretimi durdurdular. 2003 senesinde İspanya' da Diater tarafından PPL ve MDM üretimine başlandı. Yapılan çalışmalarda her iki firmanın kitlerinin benzer sonuçlar gösterdiği anlařılmıřtır¹⁷⁵.

Bousquet ve arkadařları¹⁰⁷ ve Atanaskovic-Markovic ve arkadařları¹⁷⁶ yaptıkları çalışmada PPL ve MDM' nin verdiği pozitif yanıtın % 46,7 ve % 85 olduğunu göstermişlerdir.

Birçok çalışmada beta laktam allerjisini kanıtlamada deri testlerinin belirlenmiş konsantrasyonlarda duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle gerekli oldukları vurgulanmıştır.

Beta-laktam allerjilerinde deri testlerinin özgüllüğü çok iyidir, % 97-%100' e ulaşmaktadır^{150,178-182}. İlaç provokasyon testlerinin etik nedenlerle her zaman ' altın standart' olarak kullanılamamasından dolayı deri testlerinin duyarlılığını belirlemek zordur. Öyküsünde rtiker ve/veya anafilaksi olan 290 hastanın alındığı bir çalışmada deri testi sensitivitesi PPL için % 22, MDM için % 21, amoksisilin için % 43, ampisilin için % 33 ve bu dört allerjenin kombinasyonu için ise % 70, spesifite % 97 olarak belirlenmiřtir¹⁷⁷. Beta-laktamlara karşı IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında deri testi duyarlılığı zamanla düşmektedir. Blanca ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortak penisilin

determinantlarına ve amoksisiline selektif reaksiyon gösteren hastalarda deri testi reaktivitesinin farklılık gösterdiği belirlenmiştir¹⁸². 5 yıllık bir izlemden sonra penisiline duyarlılık gösteren grupta % 40 oranında, amoksisiline duyarlılık gösteren grupta ise negatifleşme izlenmiştir. Bu nedenle- IgE aracılı aşırı duyarlılığın geçici bir durum olmasından dolayı-ENDA beta-laktamlara karşı ani tip reaksiyon gösteren olgularda duyarlılık kaybından sonra yeniden duyarlanma olasılığı nedeniyle negatif bulunan provokasyon testlerinden en az 4 hafta sonra deri testlerinin tekrarlanmasını önermektedir¹⁸².

Hem ENDA bildirimlerinde hem de Amerikan Allerji Akademisi kılavuzlarında beta-laktamlara karşı erken ve geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında PPL ve MDM ile deri testleri ilk basamak olarak belirlenmiş ve önerilmiştir¹⁸³⁻¹⁸⁵.

Geç okuma intradermal testler ve yama testlerin negatif tahmin edici değeri mükemmeldir; bir çalışmada % 98-100 bulunmuştur²⁶. Yama testlerinin duyarlılığı daha az gibi görünmekle birlikte özgüllüğü geç okuma deri testlerine göre daha fazladır³¹. Ani tip reaksiyonların aksine ani olmayan tip reaksiyonlarda deri testi duyarlılığı zamanla azalmamaktadır^{179,180,186,187}.

PPL ve MDM ile yapılan deri testlerinin ampisilin ve amoksisilin özgül allerjisi olan hastaların bir kısmını belirleyemediği ileri sürülmüştür. Ampisilin ve amoksisiline bağlı allerjik reaksiyonların bir kısmında beta laktam halkası yerine bu antibiyotiklerin yan zincirlerine karşı oluşan IgE antikorları suçlanmaktadır. Bu nedenle aminopenisilin allerjisi şüphesi varsa doğal ampisilin ve amoksisilin (20 mg/ml) ile deri testi uygulaması önerilmektedir. Torres ve ark.'nın bir çalışmasında penisilin allerji öyküsü olan 290 hastada % 64,8 oranında amoksisilin deri testi pozitif bulunmuştur²⁴. Torres ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ani olmayan tip reaksiyonla başvuran 21 olguda değerlendirme yapılarak ampisilin ve amoksisilinle intradermal testlerde pozitif sonuçlar elde edilmişken bu olguların tümünde PPL ve MDM negatif bulunmuştur³⁴. Romano ve arkadaşlarının aminopenisilinlerle ilgili olarak yaptıkları 82 çocuk olgunun bir çalışmada 4 olguda (% 4,9) yama ve intradermal geç okuma hem ampisilin hem amoksisilin için pozitif bulunmuşken; PPL, MDM ve penisilin G ile intradermal testler ve penisilin g ile yama test bu olgularda negatif bulunmuştur¹⁷¹.

Bizim çalışmamızda amoksisilin ile intradermal testi pozitif bulunan 3 olgudan ikisinde MDM de pozitif olarak okunmuştur. Bir olguda ise amoksisilin

izole pozitif olarak okunmuştur. Ampisilin ile intradermal testi pozitif okunan 2 olgudan birinde PPL, diğesinde MDM de pozitif olarak okunmuştur. Amoksisilin-klavulonik asite karşı reaksiyon öyküsü olan olgularda biz deri testlerini hem amoksisilin hem amoksisilin-klavulonat ile yaptık, ancak olguların hiçbirinde amoksisilin-klavulonat ile deri testi pozitif bulunmamış; geç başlangıçlı reaksiyon öyküsü veren 3 olguda amoksisilin deri testi pozitif bulunmuştur. Amoksisilin-klavulonat ile yapılan testlerin inandırıcı olmadığını düşündüren birkaç çalışma (188,189) ve klavulonik asit preparatının izole olarak bulunmaması nedeniyle bu olgulara sadece amoksisilin ile deri testi yapmışlardır^{188,189}. Tortajada ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 10 olguda amoksisilin, ampisilin, penisilin g ve penisilin v ile deri ve provokasyon testleri negatif, amoksisilin-klavulonat ile provokasyon testleri pozitif olarak değerlendirilmiştir¹⁸⁹. Bu olgular klavulonik asite duyarlı olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle amoksisilin-klavulonik asit allerjisi düşünülen olgularda deri testleri negatif bulunsa bile amoksisilin-klavulonat ile provokasyon yapılmalıdır. MDM ve PPL ile yapılan deri testleri negatif olan hastaların penisilin kullanıldığında hayati tehdit etmeyen allerjik reaksiyon geliştirme olasılığı %1-4 arasında değişmektedir¹⁹⁰.

Penisilin deri testleri düşük sistemik reaksiyon sıklığı nedeniyle genel olarak güvenli kabul edilmektedir. Prik/ intraderma test yapılan olgularda sistemik reaksiyon gelişme insidansı % 1' in altındadır¹⁹¹⁻¹⁹⁴. Valsayevi ve Van Dellen' in yaptıkları 1710 hastanın yaptığı bir çalışmada hastaların % 2,3' ünde deri testleri pozitif bulunmuş, bunların % 0,12' sinde sistemik reaksiyon gelişmiştir¹⁹³. Macy ve ark. yaptıkları çalışmada ise pozitif deri testi olan 101 olguda % 4 oranında; 3 kaşıntı, 1 sistemik reaksiyon gelişmiştir¹⁹⁴. Çalışmamızda deri testi yapılan olguların hiçbirinde sistemik reaksiyon gelişmemiştir. Bu da penisilin deri testlerinin güvenilirliği hipotezini desteklemektedir.

Penisilin allerji öyküsü veren ve hem PPL hem de MDM ile yapılan deri testleri negatif saptanan kişilere tedavi dozunda penisilin uygulandığında IgE'ye bağlı reaksiyonlar nadir görülür ve hemen daima hafif seyreder. Deri testi negatif olanların yaklaşık % 1' inde akselere ürtiker reaksiyonu, % 3' ünde diğer hafif reaksiyonlar görülür. Bu demektir ki penisiline karşı allerji reaksiyon

öyküsüne rağmen deri testi negatif bulunan kişilere penisilin tedavisi güvenle verilebilir ancak az da olsa hafif reaksiyon riski vardır.

Macy ve arkadaşlarının yaptığı çok yıllık bir çalışmada penisilin ilişkili reaksiyon öyküsü tarifleyen ve penisilin deri testleri negatif bulunan 568 olgunun tekrar penisiline maruziyetinde ilk seferde % 4,8 oranında, tekrarlayan maruziyette (2236) % 3,2 oranında reaksiyon geliştiği görülmüş olup bunların hepsi hafif nitelikte reaksiyonlar olarak izlenmiştir ve resensitizasyonun nadir olduğu söylenebilir¹⁹⁵. Penisilin allerji öyküsü olan olguların testler negatif bile olsa tekrar duyarlanma riski her zaman olduğu için penisilin deri testlerinin negatif tahmin edici değerini bilmek mümkün değildir.

Son yıllarda da sefalosporinler, penisilin allerjisinden korkunun da etkisi ile en çok reçete edilen ilaç grubu haline gelmeye başlamıştır. Bu fazla tüketimin sefalosporinlere karşı duyarlılaşmayı arttırarak penisilinlere göre daha düşük oranda görülen allerjik reaksiyonların artmasına neden olacağı düşünülmektedir. Penisilin ve sefalosporin duyarlılığın artması nedeni ile duyarlılığın tespiti için deri testleri giderek önem kazanmaktadır. Yaptığımız çalışmada penisilin deri testi uygulamasında majör ve minör determinantları içeren standardize solüsyonlar (Diater- KİT DAP, Madrid, İspanya) ile prik ve intradermal testler uygulandığında incelenen hasta kitlesindeki penisilin duyarlılığı sıklığı daha doğru olarak ortaya çıkmaktadır. Sefalosporin duyarlılığı ise primer olabileceği gibi penisilin deri test pozitif olan hastalarda çapraz reaksiyon olarak oluşabilmektedir. Sefalosporinlerin allerjik determinantları tam olarak bilinmediğinden ve standardize formları olmadığından deri testi olarak preparatların dilüe edilmiş formların kullanılması önerilmektedir.

Çalışmamızda sefalosporin grubunda ani tip reaksiyon öyküsü ile başvuran olguların deri testleri ile doğrulanma oranı % 15,8 (3), provokasyon testleri ile doğrulanma oranı % 15,4 (2) olarak bulunmuştur. Erken okuma intradermal testler+provokasyon testleri ile toplam olarak bu oran % 26,3 (5) olarak saptanmıştır. Sefalosporinlere karşı şüpheli ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile başvuran olguların erken ve geç okuma prik ve intradermal testler ile doğrulanma oranı % 11,1 (2), provokasyon testleri ile doğrulanma oranı % 15,4 (2) olarak bulunmuştur. Erken okuma intradermal testler ve provokasyon testleri ile toplam olarak bu oran % 16,7 (4) olarak bulunmuştur. İntradermal testin geç okuması ve yama testleri tüm olgularda negatif bulunmuştur. Romano ve

arkadaşlarının sefalosporinlerle ilgili yaptığı çalışmada da benzer şekilde erken okuma deri testleri ani tip reaksiyonlarda % 76,7, ani olmayan tip reaksiyonlarda % 0,9 sefalosporin allerjisi doğrulanmıştır. Bu çalışmada da bizde olduğu gibi tüm yama testler ve intradermal testlerin geç okumaları negatif bulunmuştur. Romano ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada ani olmayan reaksiyon öyküsü olan ve deri testleri negatif bulunan olgular provokasyonu sorunsuzca tolere etmiştir¹⁷⁶.

Bu bulgular yama testlerin ve geç okuma intradermal testlerin negatif tahmin edici değerinin yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak yapılan çalışmalarda beta-laktamlara bağlı ani olmayan reaksiyonlarda bu testlerin duyarlılığı ve pozitivite oranları düşük bulunmuştur. Gerek penisilinlere gerek sefalosporinlere karşı ani olmayan tip reaksiyonların bir kısmında alta yatan, viral enfeksiyonlar, antibiyotiğin reçete edilmesine sebep olan solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları bu reaksiyonların aşırı duyarlılık reaksiyonlarından çok bu enfeksiyonlara bağlı olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda tüm antibiyotiklerde şüpheli antibiyotik allerjisinin ani tip reaksiyonlarda deri testleriyle doğrulanma oranı % 25,5 (14), provokasyon testleriyle doğrulanma oranı % 14,3 (5), ani olmayan tip reaksiyonlarda deri testleriyle doğrulanma oranı % 16,3 (7), provokasyon testleriyle doğrulanma oranı % 15,6 (5) olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda sefalosporinlere karşı allerjik reaksiyon oranı % 23,7 (9) olarak bulunmuştur.

İngiltere' de 1992-1997 arasında antibiyotiğe bağlı anafilaksi bildirilen 12 hastadan 6'sında ilk doz sefalosporin uygulanımı sonrası olduğu ve bu altı kişiden üçünde de bilinen penisilin allerjisi olduğunu belirtilmiştir¹⁹⁷.

Bu nedenle penisilinlerle gösterildiği düşünülen çapraz reaksiyon dışında birincil sefalosporin duyarlılığı da olabileceği ve nadir de olsa ciddi allerjik reaksiyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır. Klinik olarak, penisiline allerjik kişilerde sefalosporinler değişik düzeylerde tolere edilmektedir¹⁹⁸.

Çalışmamızda ani ve ani olmayan tip şüpheli reaksiyonlarda en sık değerlendirilen sefalosporinler; seftriakson, sefaklor ve sefprozildir. Romano ve ark. yaptığı çalışmada da en sık şüpheli reaksiyon öyküsü olan ajanlar seftriakson ve sefaklor olarak izlenmiştir¹⁷⁶.

Sefalosporin allerjisinin kesin tanısı için sefalosporin haptenik determinantlarının tanımlanması ve sefalosporin deri testi ayıraçlarının

üretilmesi gerekmektedir¹⁹⁸. Sefalosporin alt grupları arasında da diğer beta-laktam antibiyotikler ile yaptıkları çapraz reaksiyon arasında farklar bulunmaktadır. Birinci kuşak sefalosporinler yapı olarak penisilinlere daha fazla benzediklerinden çapraz reaksiyonun 2. ve 3. kuşak sefalosporinlere göre daha fazla görüldüğü düşünülmektedir. Bunun sebepleri ilk üretilen sefalosporinlerin içinde eser miktarda penisilin olması ve birinci kuşak sefalosporinlerle penisilinlerin yapısal benzerliği olabilir. Sefalosporinlerle penisilinler arasında anafilaktik olabilen ciddi çapraz reaksiyonlar da görülmüştür. Bu nedenle herhangi bir penisilin reaktifi ile pozitif deri testi reaksiyonu veren hastalara etkili alternatif antibiyotikler bulunduğu sürece sefalosporin verilmemesi uygun olur^{117,176}.

Eğer kullanılacak ise mutlaka sefalosporinler ile deri testleri yapılmalıdır. Sefalosporinlerle deri testlerinde ilk basamak olarak penisilin determinantları ile başlanmalıdır. Çalışmamızda sefalosporin grubu antibiyotiklere allerji şüphesi olan olgular içinde 1(%5,3) PPL , 1(%5,5) MDM, 1(%5,3) benzil penisilin ile intradermal testler pozitif olarak okunmuştur. Benzil penisilin ile intradermal testi pozitif okunan bir olguda seftriaksonla provokasyonda reaksiyon gelişmiştir. Bu durum sefalosporin allerjisi şüphesi ile değerlendirilen olgularda penisilin determinantlarıyla test yapılması gerekliliğini desteklemektedir. PPL, MDM, benzil penisilin gibi penisilin determinantlarının negatif okunduğu 1 (%14,3) seftriakson, 1 sefalekssin olgusunda prik/intradermal testler pozitif okunmuştur. Atanaskovic'-Markovic ve arkadaşlarının çalışmasında penisilin ve sefalosporinlere karşı ani tip reaksiyon öyküsüyle değerlendirilen 1170 çocuktan 682' sinde (% 58,3) deri testleri ve provokasyon testleri pozitif olarak değerlendirilmiştir¹⁷⁶. Bu 682 çocuğun % 27,9' unda sefaklor için, % 24,9' unda sefalekssin için, % 0,9 seftriakson için, % 0,9 da sefotaksim için pozitif deri testleri demonstre edilmiştir. Sefaklor, sefalekssin ve seftriaksonla pozitif değerlendirilen provokasyon test oranları ise sırayla % 1,3, % 0,9 ve 5 0,1 olarak bulunmuştur

Pichichero ve Pichichero' nun çalışmasında sefalosporinlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olan 26 olgudan 13' ünde (% 50) deri ve provokasyon testleriyle pozitif sonuç elde edilmiştir. Bunların içinde 2 olgu da makülopapüler raş gelişmiştir ve bu olgularda deri testlerinin negatif bulunmasından sonra yapılan hiçbir provokasyonda ciddi reaksiyon gelişmemiştir¹⁶⁴.

Ponvert ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise sefalosporinlere karşı sadece % 1,2 oranında deri testi pozitifliği bulunmuştur¹⁶⁵.

Çalışmamızda penisilin grubu ilaçlarla ani tip reaksiyon öyküsü ile başvuran olguların deri+provokasyon testleri ile doğrulanma oranı % 42,3 (11) olarak bulunmuştur. Penisilin grubunda ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile başvuran olguların deri ve provokasyon testleri ile doğrulanma oranı % 33,3 (8) olarak bulunmuştur. İntradermal testin geç okuması ve yama testleri tüm olgularda negatif bulunmuştur. Tüm olgularda penisiline karşı allerjik reaksiyon oranı % 38 (19) olarak bulunmuştur.

Sefalosporin grubunda ani tip reaksiyon öyküsü ile başvuran olguların deri testleri+provokasyon testleri ile doğrulanma oranı % 26,3 (5) olarak saptanmıştır. Sefalosporinlere karşı şüpheli ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile başvuran olguların deri ve provokasyon testleri ile doğrulanma oranı % 16,7 (4) olarak bulunmuştur. İntradermal testin geç okuması ve yama testleri tüm olgularda negatif bulunmuştur. Tüm olgularda sefalosporinlere karşı allerjik reaksiyon oranı % 23,7 (9) olarak bulunmuştur. Ponvert ve ark. yaptığı 20 yıllık beta-laktam çalışmasında deri testleriyle ani tip reaksiyonların % 86' sının, ani olmayan tip reaksiyonların ise % 31,6' sının tanısı doğrulanmıştır. Bu durum beta-laktamlarda çoğu deri testlerinin ani tip reaksiyonlardaki tanısal değerinin ani olmayan tip reaksiyonlardaki tanısal değerine göre daha yüksek olduğunu ve ani başlangıçlı olmayan reaksiyonların çoğunda tanının provokasyon testleriyle konulduğu göstermiştir^{117,142,164,165,176,192,198}.

Deri testleri yapılırken gelişebilen anafilaksi gibi ciddi reaksiyonlar olduğu bildiren çalışmalar olmakla birlikte bizim çalışmamızda böyle bir olguya rastlanmamıştır. Deri testleri esnasında hiçbir ciddi reaksiyon gelişmemesi bu konuda yapılan benzer çalışmalarla (164, 176, 196) uyumlu olarak deri testlerinin güvenilir olduğunu göstermiştir^{164,176,196}.

5.1.2 Makrolid Grubu Antibiyotikler

Çalışmamızda makrolid grubundaki 11 olgudan 3' ünde (% 27,2) öykü erken okuma prik ve intradermal testlerle doğrulanmıştır. Pozitif bulunan olguların tümü ani tip reaksiyon öyküsüyle başvurmuştur. Prik ve intradermal testin geç okuması, yama testler ve provokasyon testleri tüm olgularda negatif olarak sonuçlanmıştır. Demoly ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bizim

çalışmamıza benzer şekilde spiramisin ile intradermal testte % 50 oranında pozitif sonuç elde edilmiştir. Ve makrolid grubu antibiyotiklerle şüpheli reaksiyon öyküsü olan olguların nadiren provokasyon testleriyle doğrulandığı belirtilmiştir²⁰⁰.

5.1.3 Karbapenem ve Monobaktamlar

Karbapenem ve monobaktamlar beta-laktam halkası ve yanında beş üyeli halkadan oluşan bisiklik nükleus içermektedir. Yapı olarak penisilinlere benzerler. Bir karbapenem olan imipenem ile penisilin minör determinanları arasında oldukça sık çapraz duyarlılık vardır ve penisilin determinantları ile yapılan deri testi pozitif olan hastalara imipenem verilmesi önerilmemektedir^{118,119}. Bizim çalışmamızda bir karbapenem olan ertapenem karşı ani olmayan tip reaksiyon öyküsü tarifleyen sadece bir olgu vardı ve prik/intradermal erken ve geç okuma, yama ve provokasyon testleri bu olguda negatif olarak değerlendirilmiştir.

Prototipi aztreonam olan monobaktamlar ise monosiklik halka yapısı göstermektedirler. Aztreonam zayıf immünojenik olup, minimal çapraz reaksiyon göstermekte ve diğer beta-laktam antibiyotiklere allerjisi olanlarda iyi tolere edilmektedir.

Bu nedenle aztreonam desensitizasyon yapılmadan güvenle kullanılabilir.

Bizim çalışmamızda da aztreonam ile ani tip reaksiyon öyküsü olan 3 olgu ve ani olmayan tip reaksiyon öyküsü olan 1 olguda tüm deri testleri ve provokasyon testleri negatif olarak sonuçlanmıştır. Ancak literatürde aztreonam ile nedir de olsa anafilaktik reaksiyon bildirilmektedir²⁰².

5.2 Analjezik-Antipiretikler

Çocukluk yaş grubunda istenmeyen ilaç reaksiyonlarına ikinci sıklıkta analjezik-antipiretikler yol açmaktadır.

Allerji terminolojisine bakıldığında bu reaksiyonlar aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak adlandırılabilir, özgül antikorlar ve/veya T hücreleri içerdiklerinde allerjik olarak tanımlanabilirler ya da özgül immunolojik mekanizmaları içermiyorsa ya da kanıtlanmadıysa allerjik olmayan olarak tanımlanabilirler^{13,28,203,204}.

COX-inhibitörlerinin günlük klinik pratikte geniş kullanım alanları olmasına rağmen bu ilaçlara şüpheli hipersensitivite reaksiyonlarının prevalansının genel

populasyonda % 0,5-1,9 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Tüm istenmeyen ilaç etkilerinin de NSAI' ler % 21-25' inden sorumludurlar²⁰⁵. Bu ilaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ilgili olarak çocuklarda yapılan pek fazla çalışma yoktur. Kronik ürtiker, astım ve atopisi olan bireylerde COX inhibitörlerine non-allerjik astım riski artmıştır²⁰⁶⁻²⁰⁹.

Martin Munoz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise COX inhibitörlerine karşı hipersensitivite reaksiyonu şüphesi sadece % 10 olguda bildirilmiştir²¹⁰.

NSAI' ler arasıdonik asit metabolizmasında siklooksijenaz (COX) yolağı üzerinden prostglandin üretimini inhibe ederek etki etmektedirler. Siklooksijenazın 2 izoenzimi vardır; COX1 ve COX2. Tablo 31' de NSAI' ler COX izoenzim seçiciliğine göre sınıflandırılmıştır. COX-inhibisyonu arasıdonik asit metabolizmasının alternatif bir yol olan lipooksijenaz yolağı üzerinden ilerlemesine sebep olur ve bu da lökotrienlerin salınımında artışa sebep olur. Genel olarak bu ilaçlar 2 tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna sebep olurlar^{140,211}. Daha sık görülen tipte COX-inhibisyonuna bağılı çeşitli NSAI' lerin rol oynadığı çapraz-reaktivite reaksiyonları görülürken, ikinci tipte ilaç özgül immün geçişli reaksiyonlar görülmektedir.

Opiad olmayan analjeziklerin özellikleri COX-1 ve COX-2 üzerindeki baskılayıcı aktiviteleriyle ilgilidir. Klasik NSAI COX-1' in güçlü, COX-2' nin zayıf inhibitörleridir. Buna karşılık asetaminofen, nimesulid ve koksibler düşük COX-1 ve yüksek COX-2 inhibitör aktiviteye sahiptir (Tablo 39)^{212,213}.

NSAI' lere aşırı duyarlılığı olan çoğu hastanın diğer COX-inhibitörleri ile çapraz reaktivitesi vardır^{211,219,220-222}. Çapraz-reaktivite COX-1' in inhibitör aktivitesine ve ilacın dozuna bağılıdır. Buna göre düşük COX-1 inhibitörü olan - non-steroidal antiinflamatuvar intoleransı olan hastalar düşük dozları tolere edebilirler; yüksek dozlarda ise reaksiyon tetiklenebilir.

Tablo 39 NSAII' de COX izoenzim seçiciliğine göre sınıflandırılması

Zayıf COX-inhibitörleri	Asetaminofen, salisilat
COX1 ve COX2 -inhibitörleri	ASA, piroksikam, indometazin, sulindak, tolmetin, ibuprofen, naproxen, fenofren, meklofenamat, mefenamik asit, diflunisal, ketoprofen, diklofenak, ketorolak, etodolak, nabumeton, oxaprozin, flubiprofen
COX2 baskın inhibitörleri	Nimesulid, meloksikam
Selektif COX-2 inhibitörleri	Selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, etorikoksib, parekoksib, lumirakoksib

Çalışmamızda olgulardan % 29,8' inin (17) sadece 1 analjeziğe, % 26,3' ünün (15) 2 analjeziğe, % 3,5' unun (2) 3 analjeziğe, % 1,8' inin 4 analjeziğe karşı reaksiyon öyküsü vardır. Olgular en sık ibuprofen (%33,8), asetaminofen (%22,5) ve metamizole (%10) karşı şüpheli aşırı duyarlılık reaksiyonu nedeniyle değerlendirilmiştir. Özellikle çocuklarda ateş yüksekliklerinde ibuprofen ve asetaminofenin ilk tercih olması bu sıklığa sebep olmuştur ve düşmeyen ateşle müdahalede de metamizol azımsanmayacak derecede özellikle acillerde hekimler tarafından kullanılmaktadır. Hassani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise parasetamol, ibuprofen ve asetilsalisilik asit en sık (% 49,4) değerlendirilen şüpheli hipersensitivite reaksiyonlarına sebep olan ajanlar olarak bulunmuştur²²³. Kvedariene ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçları da bu çalışmaya benzemektedir ve COX inhibitörlerine ciddi ani ve akselere aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebildiği belirtilmektedir²¹⁴. Asetaminofene karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olan 13 olgunun 9' u ani tip, 5' i anafilaktik reaksiyon tariflemektedir.

Analjetik-antipiretik grubu ilaçlara karşı allerjik reaksiyon şüphesi olan toplam 57 (% 31,6) olgunun % 70'2 si (40) ani tip, % 29,8' i (17) ani olmayan tip reaksiyondur.

Başka bir çalışmada yatan hastalarda gelişen ilaç yan etkileri olan 754 olgunun sadece % 2' si COX inhibitörlerine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak bulunmuştur²²⁴. COX inhibitörlerine şüpheli aşırı duyarlılık reaksiyonu olan 17 çocuktan % 35' i ürtiker ve/veya anjioödem (özellikle fasiyal ödem), %

35,3' ü kaşıntı ya da tanımlanamayan cilt reaksiyonları, % 23,5' u astım ve % 5,9' u anafilaksi ile başvurmuştur.

Çalışmamızda analjezik-antipiretiklere karşı ani tip reaksiyon öyküsü ile başvuran/izlenen olgularda en sık ürtiker (% 50), ikinci sıklıkta ürtiker+anjioödem (% 35) mevcuttur. Analjezik-antipiretiklere karşı ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile başvuran/izlenen olgularda en sık ürtiker (% 52,9), ikinci sıklıkta makülopapüler raş (% 35,3) olduğu görülmektedir.

Bir başka çalışmada ise COX inhibitörlerine kanıtlanmış allerjik olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonları olan olgularda fasiyal ödem, % 38 jeneralize ürtiker ve % 42 solunumsal semptomlarla başvurmuşlardır²¹⁵.

Deri testleri, in vitro testler ve provokasyon testlerine dayalı çalışmalarda hastaların % 13-50' sinde COX-inhibitörlerine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğu testlerle kanıtlanmıştır^{210,216,217}.

Az sayıda hastada NSAI' lere karşı reaksiyonlar ani ve ani olmayan tip özgül allerjik reaksiyondan kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda reaksiyon bir aileye veya ilaç molekülüne spesifik olup diğer COX inhibitörlerine tolerans göstermektedirler²¹⁸⁻²²².

Bununla beraber çoğu reaksiyon allerjik olmayan aşırı duyarlılık karakterindedir; NSAI' nın çeşitli farklı yapıdaki aileleri arasında yüksek % 25-100 oranda çapraz-reaktivite söz konusudur. Parasetamol, nimesulid, koksibler gibi düşük COX-1 inhibitör aktivitesi olan ilaçlarda da % 2-83 oranında çapraz-reaktivite söz konusudur^{215,219,225-227}.

Bizim çalışmamızda ise 3 olguda ibuprofen+asetaminofen, 2 olguda ibuprofen+metamizol, 1 olguda ise ibuprofen+asetilsalisilik asit arasında çapraz-reaktivite olduğu testlerle kanıtlanmıştır.

Çalışmamızda analjezik kullanımına bağlı ürtiker ile başvuran olguların % 13,8' i (4), ürtiker+anjioödem ile başvuran olguların % 40' ı (6), anafilaksi ile başvuran olguların % 50' si (1), makülopapüler raş ile başvuran olguların % 16,7' sinin (1) analjezik allerjisi deri ve provokasyon testleri ile doğrulanmıştır.

Ani tip reaksiyon öyküsü ile başvuran olgularda erken okuma prik/intradermal testlerle 1 (% 33,3) olguda asetaminofen allerjisi, 2 (% 33,3) olguda metamizol allerjisi kanıtlanmıştır. Provokasyon testleri ile 5 (%26,3) olguda ibuprofen allerjisi, 2 (%16,7) olguda asetaminofen, 1 (%33,3) olguda metamizol allerjisi kanıtlanmıştır. Ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile değerlendirilen 1 (%2,6)

olguda ibuprofen allerjisi provokasyon testleri ile doğrulanmıştır. Erken ve geç okuma prik/intradermal testler ve yama testleri teste katılan tüm olgularda negatif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda analjezik/antipiretik ilişkili ani ve ani olmayan reaksiyon öyküsü ile değerlendirilen 57 olgu içinde 12 (% 21,1) olguda analjezik allerjisi deri+provokasyon testleriyle kanıtlanmıştır. Provokasyon testlerini tolere eden diğer olguların allerjik belirtilerinin aşırı reaksiyonlarından kaynaklanmadığı söylenebilir.

5.3 Antiepileptikler

Epilepsi en sık görülen nörolojik bozukluklardan biridir ve tedavi süresi uzun zaman almaktadır. Antiepileptiklere bağlı istenmeyen yan etkiler ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Birçok epilepsi hastası ayaktan takip edildiği ve hafif-orta reaksiyonları bildirmeyebildiği için epilepsili hastalarda istenmeyen antiepileptik ilaçlara karşı olan reaksiyonlarının sıklığını tahmin etmek zordur. Ancak % 40 civarında olduğu tahmin edilmektedir²²⁸.

Seçilmiş epilepsi hastalarından oluşan bir çalışmada ise % 80 hasta antiepileptiklere bağlı en az bir istenmeyen reaksiyon tariflemiştir ve çoğunda da birden fazla istenmeyen olay bildirilmiştir²²⁹. Antiepileptikler özellikle de karbamazepin makülopapüler ekzantemden DRESS, SJS,TEN' e kadar geniş bir yelpazede bulgu verebilir.

Bizim çalışmamızda antiepileptiklere karşı allerjik reaksiyon öyküsüyle değerlendirilen 10 olgu vardır. Bu olgulardan 5' i (% 50) lamotrijine karşı reaksiyon öyküsü tariflemektedir. Bu 5 olgudan ikisi değerlendirme yapılmadan 1 ay önce lamotrijine karşı aşırı duyarlılık şüphesiyle vücutta yaygın makülopapüler raş ve ateş nedeniyle izlenmişti. Birinde karaciğer fonksiyon testlerinde de artış saptanmıştır. Bu olgulardan birinde yama testi pozitif olarak değerlendirilmiştir. Diğer olguda ise ilk reaksiyon öyküsü ilacın 15. gününde ve 6. saatinde gelişen makülopapüler reaksiyon iken provokasyonun 45. dakikasında hızla gelişen jeneralize ürtiker görülmüştür. Bir olguda ise okskarbamazepin ile provokasyon testi pozitif olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda en sık başvuruda bulunan antiepileptik lamotrijin olup bu olguların % 40' ında lamotrijine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu kanıtlanmıştır.

Çalışmamızda olguların tümü ani olmayan reaksiyon öyküsü ile başvurmuşlardı ve tümü de yatarak izlendi. Çünkü DRESS antiepileptiklerle ilaç döküntüsü ile karşılaşıldığında akla gelen ve çok ciddi bir tablodur.

Antiepileptiklere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarına bakıldığında özellikle bazı genetik yatkınlıklar söz konusudur. Özellikle Asya toplumunda HLA B*1502 aleli pozitif olan bireylerde karbamazepin, fenitoin ve lamotrijin kullanımı durumunda DRESS' e yol açma riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir. DRESS başta aromatik antiepileptikler (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon gibi) olmak üzere birçok ilacın sebep olabileceği çok ciddi bir tablodur. 90' lı yıllarda ilk zamanlar 'antikonvülzan hipersensitivite sendromu' şeklinde adlandırılmıştır. Artık ilaç ilişkili aşırı duyarlılık sendromu veya DRESS olarak adlandırılmaktadır.

DRESS' in sıklığı 1/1000-10000 arasında değişmektedir. DRESS' e başta aromatik antikonvülzanlar olan karbamazepin, fenitoin, fenobarbital yol açmaktadır²³⁰.

Yakın zamanda yapılan kayıtlara dayalı bir çalışmada fenobarbital ya da karbamazepinin ilk ya da ikinci reçete edilmesi sonrasında 60 gün içinde bu tablonun gelişmesi ihtimalinin sırasıyla 2.3-4.5/10000 ve 1-4.1/10000 olduğu tahmin edilmektedir²³¹.

Çalışmalar aromatik antikonvülzanlar arasında % 75-80 çapraz-reaktivite olduğunu göstermektedir. İlacın kullanımı ve sendromun başlangıcı arasındaki geçici ilişki sebebin en önemli belirtecidir. Aromatik ve aromatik olmayan antikonvülzanlar arasında da bildirilen çapraz-reaktivite olguları vardır^{232,233}.

Yaşla ya da mevsimsel özellik ile DRESS prevelansı arasında herhangi bir ilişki yoktur^{234,235}.

Özellikle karbamazepinle ilgili bu konuda çok sayıda bildiri olmakla birlikte son zamanlarda lamotrijine karşı reaksiyon olan vakalarda artış dikkati çekmektedir²³⁶. Bu ilaçlar kısmen sitokrom-p-450 enzimi tarafından reaktif metabolitlerine metabolize edilmektedir ya da ilacın yüksek seviyeleri immün sistemin tetiklenmesinde rol oynamaktadır²³⁷. Bu nedenle bu detoksifikasyon sisteminde defekt olan ailelerinde de DRESS için risk artmıştır.

Cilt aynı zamanda ekstrahepatik ilaç metabolizma yeridir ve karbamazepini proteinlere yüksek afinitesi olan derivelere çevirir; bu karbamazepinin DRESS' te özellikle cilt tutulumu olduğunu kısmen de olsa açıklamaktadır²³⁸.

Bu bakımdan tedaviyi başlayan nöroloğun çok dikkatli olması ve hastayı tedavinin başında uyarması gerekmektedir. Antiepileptiklere özellikle de aromatik yapıda olanlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları başta ilacın tetiklediği aşırı duyarlılık reaksiyonu olmak üzere çok ciddi tablolara yol açabilir. Aslında çok çeşitli ilaçlar ilacın tetiklediği hipersensitivite sendromuna yol açabilir ancak antiepileptikler bu noktada başı çekmektedir²³⁹.

5.4 Diğer İlaçlar

Çalışmamızdaki olgulardan serebral palsili, 2 yaşında, bilinen atopisi olmayan bir erkek çocuğun genel anestezi altında süksinilkoline bağlı bronkospazm, hipotansiyon ve taşikardisi gelişmiştir. Bu olguda süksinil kolinle intradermal testte pozitif okuma yapılmıştır.

Baumann ve arkadaşları süksinilkolin sonrası gelişen anafilaktik şok nedeniyle eksitus gelişen 2 olgu bildirmişlerdir. Bunlardan birinde kutanöz semptomlar olmaksızın ani gelişen brokospazm, hipotansiyon, bradikardi ve kardiyak arrest tariflenmiştir. Diğer olguda ise süksinikolinin ardından ani gelişen jeneralize eritem ve ardında anafilaktik şok tablosu izlenmiştir ve olgular adrenaline yanıtıdır. Her iki olguda da atopi öyküsü yoktur. Her iki olguda da serum triptaz ve IgE değerlerinin yüksek bulunması tanıyı desteklemiştir²⁴⁰.

Anestezi esnasında ani tip aşırı duyarlılık gelişme riskinin 1/10000-1/20000 arasında olduğu tahmin edilmektedir ve nöromuskuler blokörler buna en sık sebep olan ajanlardır (% 50-70); süksinil kolin de olguların çoğunluğunu oluşturmaktadır^{241,242}.

Anestezi-ilişkili anafilaksiye bağlı ölüm sıklığı %5-10 arasındadır^{243,244}.

Çalışmamızda bir diğer olgu da juvenil romatoid nedeniyle idame dozda sistemik steroid ve siklosporin tedavisi almaktayken ani olmayan tipte ilaç reaksiyonu gelişmesi nedeniyle değerlendirilmiştir. Metilprednizolon ile prik ve intradermal ve provokasyon testleri negatif bulunan olguda siklosporinle intradermal test pozitif okunmuştur. Siklosporine bağlı olarak gelişen DRESS tanımlanmıştır²⁴⁵.

Literatürde siklosporinle ilgili bildirilen ani tip reaksiyonlar vardır²⁴⁶⁻²⁴⁹.

Çalışmamızda 2 olgu hidrosizin ve setirizine karşı ani tip reaksiyon şüphesi ile değerlendirilmiştir. Hidrosizine karşı ani tip reaksiyon öyküsüyle başvuran olguda ilaç allerjisi provokasyon testiyle doğrulanmıştır. Literatürde

başta setirizin olmak üzere antihistaminiklere karşı çok sayıda reaksiyon bildirilmiştir²⁵⁰⁻²⁵⁸.

5.5 İlaç Allerjilerinde Risk Faktörleri

Yaptığımız çalışmada, geçmişte yapılan çalışmalara paralel olarak ilaç aşırı duyarlılığı ile cinsiyet, ailede atopi öyküsü olması ve hastanın kendisinde allerjik hastalık bulunması arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.183$, $p=0.116$, $p=0.547$). Lange ve arkadaşlarının çalışması bizi desteklemektedir; cinsiyet ile ilaç aşırı duyarlılığı arasında fark bulunmamıştır²⁵⁹. Ponvert ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada beta-laktam allerjilerinde cinsiyet risk faktörü olarak geçmemektedir¹⁶⁶. Miller²⁶⁰ ve Macy' nin²⁶¹ yaptıkları çalışmada kadın cinsiyetin için ilaç allerjisi için risk faktörü olduğu bulunmuştur. Rebelo Gomes ve arkadaşlarının²⁶² yaptıkları çalışmada da cinsiyet farkı anlamsız bulunmuştur. Buna karşılık erişkin çalışmalarında kadın cinsiyet ilaç allerjilerinde risk faktörü olarak görülmektedir. Miller' ın çalışması genel toplum çalışmasıdır. Diğer yandan bazı çocukluk çalışmalarında ise erkek cinsiyet risk faktörü olarak saptanmıştır²⁶²⁻²⁶⁵.

Ailede atopi öyküsü bizim çalışmamızda olduğu gibi Kurt ve arkadaşlarının genel Türk popülasyonunda yaptığı çalışmada ilaç allerjisi için bir risk faktörü olarak bulunmamıştır²⁶⁶. Ancak yine Kurt ve arkadaşları erişkin erkek popülasyonunda yaptığı bir çalışmada ailede atopi ilaç allerjisi için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir²⁶⁷.

Atopi, ilaç allerjisi için bir risk faktörü olarak kabul edilmemekle beraber ilaç allerjisi gelişen atopik hastalarda allerjik reaksiyonlar daha şiddetli olmaktadır²⁶⁶. Bizim çalışmamızda bireysel atopi varlığı ile kanıtlanmış ilaç allerjisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,547$). Bireysel atopisi olan olguların % 40' ında, bireysel atopisi olmayan olguların % 33,3 ünde ilaç allerjisi kanıtlanmıştır ($p>0,05$). Çocuklarda yapılan pek çok ilaç allerjisi çalışmasında da atopinin ilaç allerjisi için risk faktörü olmadığı gösterilmiştir^{164,267}. Kurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bireysel atopi ilaç allerjisi için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir²⁶².

Ailede ilaç allerji öyküsü ile kanıtlanmış ilaç allerjisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p=0,007$). Ailelerinde ilaç allerji öyküsü olan olguların % 59,1' inde ailelerinde ilaç allerjisi öyküsü olmayan olguların %

28' inde ilaç allerjisi kanıtlanmıştır. Apter ve arkadaşlarının penisilin alerjisinde risk faktörleri ile ilgili yaptığı çalışmada da bizim gibi ailede ilaç alerjisi olması risk faktörü olarak değerlendirilmiştir²⁶⁸. Pichicero ve Pichicero' nun yaptığı çalışmada ise ailede ilaç allerjisi öyküsü risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir¹⁶⁴.

Kanıtlanmış ilaç alerjisine bakıldığında yaş grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Çocuklarda yapılan birçok birçok çalışmada yaş ilaç allerjisi için risk faktörü değilken birkaç çalışmada erken çocukluk dönemi risk faktörü olarak saptanmıştır²⁷³⁻²⁷⁶. Küçük çocukların daha sık viral/bakteriyel enfeksiyon geçirmeleri nedeniyle daha fazla ilaç kullanımı sırasında istenmedik etkiler görülmektedir. Ancak bunların çoğu viral/bakteriyel enfeksiyonun belirtileri olup gerçek ilaç allerjisi nadirdir. Kidon ve arkadaşlarının çalışmasında ise geç çocukluk döneminde anlamlı ölçüde daha fazla ilaç allerjisi saptanmıştır²⁶⁶.

Öykünün zayıf/güçlü olması ile kanıtlanmış ilaç allerjisi arasında beklediğimiz gibi anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,028$). Öykünün güçlü olduğu olguların % 48,6' sında, öykünün zayıf olduğu olguların ise ancak % 26,7' sinde ilaç allerjisi kanıtlanmıştır.

Çalışmamızda viral enfeksiyon geçirme ile kanıtlanmış ilaç allerjisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p=0,247$). Ancak viral enfeksiyon sıklığı sadece aile anketi ile sorgulandığından güvenilir değildir. Bazı dermatotrop virüsler (277) (HHV-6, CMV, Coxaki, Parvovirus, Varisella Zoster virus, Epstein Barr virus gibi) ilaçlarla benzer klinik bulgulara yol açabilirler. Virüsler immün sistemle değişik yollar üzerinden bağlantı kurabilirler; dendritik hücre maturasyonunda, ilaç metabolize eden enzimlerin ifadenmesinde ya da T hücre kaskadındaki sitokinlerin üretiminde değişikliklere yol açarak immün sistem aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu preaktive durum ilaçlara karşı immün cevabı kolaylaştırmaktadır. Bu virüslerden biri olan Human Herpes virus-6, DRESS ile ilişkili bulunmuştur. Bu sendrom aynı zamanda herpesvirüs ailesinin diğer üyelerinin (HHV-7, EBV, CMV) reaktivasyonu ile de ilişkilidir (277-279).

DRESS için 3 element gereklidir: 1. ilaç; 2.virüs; 3.ilacı ve virüsün klinik olarak sessiz olan herpesvirüs reaktivasyonunun immün sistemle etkileşimi. Tetikleyici faktör burada T hücreleri uyaran ilaca karşı allerjik reaksiyon olabilir²⁸⁰. T hücre

stimülasyonu, T hücrelerde yerleşmiş olan herpesvirüs genomunun reaktif olmasına sebep olur^{281,282}. Alternatif bir hipotez de klinik olarak sessiz olan herpesvirus reaktivasyonunun DRESS' e yol açmasıdır. Virus tarafından uyarılan T hücreler ilaçla çapraz-reaktivite göstererek spesifik T hücrelerin genişlemesine sebep olabilir²⁸³. Ancak tedavi başlangıcıyla DRESS arasındaki süre (3 hafta' dan 3 aya kadar) virüsün bu sendromda birincil rol oynamadığını düşündürmektedir. Dolayısıyla birincil olarak allerjik reaksiyon patogenezi daha çok açıklamaktadır. İmmünolojik olarak DRESS olan hastalarda total IgG, IgA ve IgM ve B-lenfosit düzeyleri başlangıçta düşmektedir^{284,285}. Oysa virus ve ilaçla çapraz-reaktivite gösteren hafıza T hücrelerinde ekspansiyon vardır. İlaça özgül T-hücre yanıtının ölçümünde kullanılan lenfosit transformasyon testinin DRESS başlangıcından sonra ilk haftalarda % 90 hastada negatif olması önemlidir. Test 5-7 haftada pozitifleşir. Bu durum hafıza T hücrelerinin çoğalmasını baskılayan düzenleyici T hücrelerin hastalığın başlangıcında ekspansiyon olması ve sonra apoptozis azalmalarıyla açıklanabilir²⁸⁶. DRESS' te bazı sitokinler artmaktadır. İnflamatuvar sitokinler olan TNF-alfa ve IL-6 seviyeleri DRESS' te HHV-6 enfeksiyonun gelişmesinden önce artmaktadır. İlginç bir biçimde IL-6 seviyeleri viral enfeksiyon esnasında tespit edilmekte ve enfeksiyon sonrası çoğu hastada yine artmaktadır²⁸⁷.

Total IgE ve periferik eozinofil ortalamalarına bakıldığında ilaç allerjisi kanıtlanmış olgularla negatif bulunan olgular arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu belirteçler atopi ile ilgili göstergelerdir. Çalışmamızda bireysel atopi ile ilaç allerjisi arasında anlamlı ilişki saptamadığımız için atopi belirteçlerinin negatif bulunması bu durumu desteklemektedir.

Çalışmamızda ilaç reaksiyonunun gelişmesi ile değerlendirmenin yapılması arasındaki süreye bakıldığında 6 ay üstü ve altı arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ponvert ve ark.adaşlarının beta laktamlarla ilgili yaptığı çok yıllık çalışmada ise bu süre 1 yıl olarak alınmış ve özellikle ani tip reaksiyon öyküsüyle başvuran olgularda daha belirgin olmak üzere çocuklarda beta-laktam allerjisi saptanmasının süre uzadıkça azaldığını saptamışlardır¹⁶⁶. Çalışmamızda bu süre farkının 1 yılın üzerinde olduğu çok az olgu olduğu için 1 yıl süre farkına göre değerlendirme yapılamamıştır.

Pichicero ve Pichicero' nun yaptığı çalışmada ise en uzun reaksiyon ile test pozitifliği arasındaki süre 8 yıl olarak bulunmuştur¹⁶⁴.

İdeal olan allerjik değerlendirilmenin tüm olgularda reaksiyon geliştikten 4-6 hafta sonra yapılmasıdır çünkü özellikle ani tip reaksiyonlarda süre uzadıkça ciddi bir negativizasyon oranı vardır²⁸⁸⁻²⁹⁰.

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilgili araştırmalar günden güne büyüyerek artmaktadır. Bu gelişme özellikle genetikle ilaç etkileşimlerini anlamak üzere immün sistemle ilgilidir. Düzenleyici T hücrelerle ilgili birçok alanda yapılan çalışmalar son zamanların en ilgi çekici konularından biri haline almıştır. Bizim çalışmamızda ilaç allerjisi şüphesi ile değerlendirilen olgulardan testleri pozitif bulunan bazı olgularda düzenleyici T hücreler değerlendirilmiş; CD4, CD8, CD25, CD4/CD8, CD4+CD25+FOXP3 (düzenleyici T hücreler), IL-10 ve TGF- β kontrol ve hasta grupları karşılaştırılmış ancak iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. TGF- β hasta grubunda beklendiği üzere kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ancak olgularda TGF- β ' nın geniş bir aralıkta seyretmesi ve standart sapmanın fazla olması nedeniyle gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$). Bir çalışmada (291) allerjik hastalıklarda artan, yardımcı T hücreleri tarafından uyarılan CD4+ T hücrelerden salgılanan bir kemokin olan CCL-18 ile muamele edilmiş insan T hücreleri CCL-18 ile muamele edilmemiş olanlarla karşılaştırılmıştır²⁹¹. CCL-18 ile muamele gören hafıza hücrelerinde kontrol grubu ile kıyasandığında IL-10, TGF- β 1 artarken IL-4, IFN- γ ve IL-17' de artış görülmemektedir. CCL-18 ile muamele edilen CD4(+)CD25(-) hafıza hücreleri CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) düzenleyici T hücrelere dönüşümlerini CD4(+)CD25(-) proliferasyonunun sitokin ve hücre temasa dayalı mekanizmalarla baskılayarak sağlamaktadırlar. Ne var ki CCL-18' in bu düzenleyici etkileri allerjik bireylerde CCL-18' in sağlıklı bireylere göre bu hücrelere bağlanması azaldığı için kaybolmaktadır. Bu mekanizma allerjik hastalarda defektif görünmektedir ve allerjik hastalıklarda azalmış toleransın altında yatan bir etken olarak görülmektedir. TEN ve DRESS ciddi ilaç döküntülerinin iki uç noktasıdır. Bir çalışmada bu tabloların akut evresinde ve klinik rezolüsyondan uzun bir süre sonra düzenleyici T hücrelerin sıklıkları, fenotipleri ve fonksiyonları incelenmiş . DRESS' in akut döneminde fonksiyonel düzenleyici T hücrelerde dramatik artışlar görülmüştür. TEN' de ise düzenleyici T hücre fonksiyonları ciddi şekilde bozulmuşken frekansları normal

şekilde seyretmiştir. DRESS' te düzenleyici T hücreler daha fazla oranda bulunmuştur ama sürpriz bir biçimde bu tablonun rezolüsyon döneminde fonksiyonel olarak eksik bulunmuştur. Oysa ki TEN' de düzenleyici T hücre fonksiyonları düzelmiştir. Bu bulgular TEN' in akut dönemindeki geçici bozulmanın ciddi epidermal hasara yol açarken, DRESS' in rezolüsyon döneminden sonraki kademeli azalma sonrada gelişebilecek otoimmün hastalık riskini arttırmaktadır²⁹².

Çalışmamızda ilaç allerjisi testlerle kanıtlanan olgularda test pozitifliği anında düzenleyici T hücre ve sitokin oranlarına bakılmıştır. Düzenleyici T hücreler ve sitokinlerin oranlarına bakıldığında hasta grubuyla kontrol grubu arasında arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak serum örnekleri gerçek reaksiyon anında değil; test pozitifliği sırasında alınmıştır. Bu nedenle saptadığımız sonuçlar gerçek reaksiyon anındaki sitokin ve düzenleyici T hücre durumunu yansıtmayabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Penisilin grubu ilaçlara karşı ani tip reaksiyon şüphesi olan olguların % 42,3'ünde; ani olmayan reaksiyon şüphesi olan olguların % 33,3'ünde penisilin allerjisi kanıtlanmıştır. Tüm olguların % 38'inde penisilinlere karşı allerjik reaksiyon kanıtlanmıştır.

2. Aminopenisilinlere karşı ani tip reaksiyon şüphesi olan olguların % 15,4'ünde; ani olmayan reaksiyon şüphesi olan olguların % 25'inde penisilin allerjisi kanıtlanmıştır. Aminopenisilinlere karşı allerji olguların % 20'inde doğrulanmıştır.

3. Sefalosporin grubu ilaçlara karşı ani tip reaksiyon şüphesi olan olguların % 26,3'ünde; ani olmayan reaksiyon şüphesi olan olguların % 16,7'inde sefalosporin allerjisi kanıtlanmıştır. Tüm olguların % 23,7'inde sefalosporinlere karşı allerjik reaksiyon kanıtlanmıştır.

4. Sıklıkla reçete edilen beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı istenmeyen reaksiyonlar sık görülmektedir. Bu ilaçların allerji şüphesiyle daha geniş spektrumlu ilaçlara değiştirilmesi toplumda antibiyotik direncine, maliyet artışına sebep olmaktadır. Bu nedenle gereksiz antibiyotik kısıtlaması yapılmaması, antibiyotik allerjisi şüphesiyle başvuran olguların uygun algoritmik tanı yöntemleri izlenerek evaluate edilmesi ve hastaların doğru şekilde bilgilendirilmesi hedeflenmelidir.

5. Makrolid grubu ilaçlara karşı ani tip reaksiyon şüphesi olan olguların % 50'inde ilaç allerjisi kanıtlanmıştır. Ani olmayan tip reaksiyonlarda testleri pozitif bulunan olgu yoktur. Tüm olgular içinde bu oran % 27,2' dir.

6. Son yıllarda makrolid grubu ilaçların toplum enfeksiyonlarında giderek artan sıklıkta kullanılmaları ve ayrıca beta-laktam allerjisi düşünülen olgularda sık reçete edilmeleri bu ilaçlara karşı gelişen reaksiyon sıklığını artırmıştır. Allerji

şüphesi olan olguların yaklaşık 1/3 ü doğrulanmakla birlikte ağır reaksiyonlara neden olabilecekleri unutulmamalıdır.

7. Analjezik grubu ilaçlara karşı şüpheli ani tip reaksiyon öyküsü ile başvuran olguların % 27,5' unda, ani olmayan tip reaksiyon öyküsü ile başvuran olguların % 5,9' unda ilaç allerjisi kanıtlanmıştır. Tüm reaksiyon tiplerinde ilaç allerjisi doğrulanma oranı % 21,1 olarak bulunmuştur.

8. Hastaların % 10,2 kadarında birden fazla analjeziğe karşı kanıtlanmış allerji saptanmıştır. Analjezik allerjisi şüphesiyle değerlendirilen olgularda çapraz reaksiyonların varlığı nedeniyle hastalara doğru analjezik önerilmesinde deri testleri ve özellikle provokasyon testleri büyük önem taşımaktadır.

9. Antiepileptik allerjisi şüphesi olan olguların tümü ani olmayan tip reaksiyonla değerlendirilmiş olup % 30' unda (3) antiepileptik allerjisi olduğu testlerle kanıtlanmıştır. Antiepileptik allerjisi çok çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. Özellikle DRESS gibi ağır tablolara yol açabileceği için antiepileptik reçete edilen hastalar gelişebilecek reaksiyonlar açısından uyarılmalıdır.

10. Bir kas gevşetici/genel anestezi madde olan süksinilkoline karşı anafilaksi öyküsü olan olguda (% 50) genel anestezi allerjisi intradermal testle kanıtlanmıştır.

11. Siklosporine karşı ani olmayan tip reaksiyon öyküsü olan bir olguda (% 50) intradermal test pozitif olarak sonuçlanmıştır. Tüm olgular içinde bu oran % 33,3 olarak bulunmuştur.

12. Hidroksizine karşı ani tip reaksiyon öyküsü olan olguda (% 50) hidroksizine karşı allerjik reaksiyon provokasyon testi ile kanıtlanmıştır.

13. Deri testlerinde en yüksek pozitiflik oranı erken okuma intradermal testlerde bulunmuştur. Prik ve yama testlerde duyarlılık düşük bulunmuştur.

14. Ani tip reaksiyonlarda deri testlerinde daha yüksek oranda pozitiflik bulunmuştur. Ani olmayan tip reaksiyonlarda tanı daha çok provokasyon testleriyle konulmuştur.

15. Ağır tip reaksiyonlarda deri testlerinde düşük pozitiflik olmasından ve provokasyon yapılamadığından tanı genellikle klinik olarak konmaktadır.

16. Yaş, cinsiyet, bireysel atopi, ailede atopi ile kanıtlanmış ilaç allerjisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

17. Total IgE ve eozinofil ortalamalarına bakıldığında ilaç allerjisi kanıtlanan olgularla kanıtlanmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlar bireysel atopinin ilaç allerjisi gelişimde önemli bir rol oynamadığını göstermektedir..

18. Ailede ilaç allerjisi öyküsü ve hastanın öyküsünün kuvvetli olması ile kanıtlanmış ilaç allerjileri arasında ayrı ayrı anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,007$, $p=0,028$).

19. Bu sonuçlar ilaç yazılan hastalarda bireysel geçmiş ilaç allerjisi öyküsü dışında ailede ilaç allerjisi öyküsünün de mutlaka sorgulanması gerektiğini göstermektedir. Bunun yanında, öykü ne kadar güçlü ve objektif gözlemlere dayanıyorsa gerçek ilaç allerjisi olma olasılığı da o kadar artmaktadır. Zayıf veya belirsiz öykü verenlerde tanının mutlaka algoritmik testlerle değerlendirilmesi gerekmektedir.

20. Düzenleyici T-hücreler, IL-10 ve TGF- β kontrol ve hasta grupları karşılaştırılmış ancak iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. TGF- β hasta grubunda beklendiği gibi kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ancak olgularda TGF- β ' nin geniş bir aralıkta seyretmesi ve standart sapmanın fazla olması nedeniyle gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

KAYNAKLAR

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113:832-6.
2. Preston SL, Briceland LL, Lesar TS. Accuracy of penicillin allergy reporting. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51(1):79-84.
3. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1(4):305-10.
4. De Shazo R, Kemp S. Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA* 1997; 278(22):1895-906.
5. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998; 316 (7143):1511-14.
6. Adkinson Jr NF, Essayan D, Gruchalla R, Haggerty H, Kawabata T, Sandler JD, et al. Task force report; future research needs for the prevention and management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(3):S461-78.
7. Demoly P, Hillaire Buys D. Classification and Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy ClinN. Am* 24 2004; 345-346.
8. Bach S, Birchur AS. Drug hipersensitivity reactions= From clinical manifestations to an allergologic diagnosis. *Allerg Immunol (Paris)* 2005; 37: 213-18.
9. Romano A, Di Fonso M, Pietrantonio F, Pocobelli D, Giannarini L, Del Bono A, Fabrizi G, Venuti A. Repeated patch testing in delayed hypersensitivity to β -laktam antibiotics. *Contact Dermatitits* 1993; 28:190.
10. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005; 209-16.
11. Torres MJ, Blanca M, de Weck A, Fernandez J, Demoly P, Romano A , Aberer W and ENDA and the EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity: Diagnosis of immediate allergic reactions to beta laktam antibiotics. *Allergy* 2003; 58:854-63.

12. Patterson R, DeSwarte RD, Greenberg PA, et al. Drug allergy and protocols for management of drug allergies. 2nd edition. Providence (RI): Oceanside Publications; 1995.
13. Johansson S, Hourihane J, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56(9):813-24.
14. Thory BY, Leong KP, Targ CY, Ching HH. Drug allergy in a general hospital= Results of a novel prospective system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:342-47.
15. 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(1):29-34.
16. Lazarau J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(15):1200-5.
17. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991; 266(20):2847-51.
18. Smith CC, Bennett PM, Pearce HM, Harrison PI, Reynolds DJ, Aronson JK, et al. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42(4):423-9.
19. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975-1982. *JAMA* 1986; 256(24):3358-63.
20. International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet* 1991; 337(8753):1308-10.
21. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F, Groupe d'Edutes des Reactions Anaphylactoides Peranesthesiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99(3):536-45.
22. Roujeau K, Stern RS: Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272-1285.

23. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H: Life threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 2005; 23:171-181.
24. Sheikh A, Alves B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ* 2000; 320(7247):1441.
25. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(8):1144-50.
26. Britchgi M, von Greyerz S, Burkhart C, Pichler WJ. Molecular aspects of drug recognition by specific T cells. *Curr Drug Targets* 2003; 4(1):1-11.
27. Barranco P, Lopez-Serrano MC. General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(Suppl 4):S61-2.
28. Haddi E, Charpin D, Tafooreau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, et al. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy* 1990; 45(3):236-9.
29. Asero R. Detection of patients with multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80(2):185-8.
30. Astarita C, Harris RI, De Fusco R, Franzese A, Biscardi D, Mazzacca FR, et al. An epidemiological study in children. *Clin Allergy* 1988; 18(4):341-50.
31. Kowalski ML, Woszczek G, Bienkiewicz B, Mis M. Association of pyrazolone drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigens. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(9):1353-8.
32. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7 and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359(9308):727-32.
33. Pirmohamed M, Lin K, Chadwick D, Park BK. TNF alpha promoter region gene polymorphisms in carbamazepine hypersensitivity patients. *Neurology* 2001; 56(7):890-6.
34. Petri M, Allbritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case control study. *J Rheumatol* 1992; 19(2):265-9.
35. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328(23):1670-4.
36. Pichler W. *J Immunol Allergy Clin N Am* 24 2004; 373-94.
37. Prof. Dr. Sadik Demirsoy. Beta-laktam Allerjileri. *Güncel Pediatri*: Mart 2008; cilt 6.

38. Neugut A, Ghatak A, Miller R. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001;161:15-21.
39. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, et al. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989; 83:1551-5.
40. Greenburger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:867-72.
41. Kearns GI, Wheeler JG, Childress SH, Letzig LG. Serum sickness like reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual sensitivity. *J Pediatr* 1994; 125:805-11.
42. Bernstein DI, Gallagher JS, Ulmer A, Bernstein IL. Prospective evaluation of chymopapain sensitivity in patients undergoing chemonucleolysis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:458-65.
43. Witten DM. Reactions to urographic contrast media. *JAMA* 1975;231:974-7.
44. Tonneson MG, Soter NA. Erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1:357.
45. Dahl M, Urticaria, angioedema and erythema multiforme. In: *Clinical Immunodermatology*. 3rd edition. St. Louis: Mosby 1996; 327-9.
46. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and risk of Steven Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333:1600-7.
47. Rasmussen JE. Erythema multiforme in children: response to treatment with systemic corticosteroids. *Br J Dermatol* 1976; 95:181-5.
48. Patterson R, Grammer LC, et al. Stevens Johnson syndrome (SJS): effectiveness of corticosteroids in management and recurrent SJS. *Allergy Proc* 1992; 13:89-95.
49. Peters W, Zaidi J, et al. Toxic epidermal necrolysis: a burn centre challenge. *Can Med Assoc J* 1991; 144:1477-80.
50. Habif TB. Hypersensitivity syndromes and vasculitis. In *Clinical dermatology*. 3rd edition. St. Louis: Mosby 1996; 566-96.
51. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282:490-3.

52. Stella M, Cassano P, Bollero D, Clemente A, Giorio G. Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience. *Dermatology* 2001; 203:45-9.
53. Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology* 2003; 206:353-6.
54. Byerly FL, Nelson KC, Granko RP, Morrell DS, Cairns BA. Valdecoxib-associated acute generalized exanthematous pustulosis. *Burns*. 2005 May; 31(3):383-7.
55. Nizhizuka Y, Sakakura T. Thymus and reproduction: sex-linked dysgenesis of the gonad after neonatal thymectomy in mice. *Science* 1969; 166:753-5.
56. Sakaguchi S et al. Immunologic tolerance maintained by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol Rev* 2001; 182:18-32.
57. Ohata J et al. Enhanced efficacy of regulatory T cell transfer against increasing resistance, by elevated Foxp3 expression induced in arthritic murine hosts. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2947-56.
58. Chen Y, Kuchroo VK, Inobe J, Hafler DA, Weiner HL. Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. *Science* 1994; 265:1237-40.
59. Powrie F, Correa-Oliveira R, Mauze S, Coffman RL. Regulatory interactions between CD45RB^{high} and CD45RB^{low} CD41 T cells are important for the balance between protective and pathogenic cell-mediated immunity. *J Exp Med* 1994; 179:589-600.
60. Groux H, O'Garra A, Bigler M, Rouleau M, Antonenko S, De Vries JE, et al. ACD41 T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature* 1997; 389:737-42.
61. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wuthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998; 102:98-106.
62. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszczyk M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003; 33:1205-14.

63. Smith TR, Kumar V. Revival of CD81 Treg-mediated suppression. *Trends Immunol* 2008; 29:337-42.
64. Siegmund K, Ruckert B, Ouaked N, Burgler S, Speiser A, Akdis CA, et al. Unique phenotype of human tonsillar and in vitro-induced FOXP3⁺CD81⁺ T cells. *J Immunol* 2009; 182:2124-30.
65. Hu D, Ikizawa K, Lu L, Sanchirico ME, Shinohara ML, Cantor H. Analysis of regulatory CD8 T cells in Qa-1-deficient mice. *Nat Immunol* 2004; 5:516-23.
66. Strober S, Cheng L, Zeng D, Palathumpat R, Dejbakhsh-Jones S, Huie P, et al. Double negative (CD4⁻CD8⁻ αβ⁺) T cells which promote tolerance induction and regulate autoimmunity. *Immunol Rev* 1996; 149:217-30.
67. Mauri C, Gray D, Mushtaq N, Londei M. Prevention of arthritis by interleukin 10-producing B cells. *J Exp Med* 2003; 197:489-501.
68. Deniz G, Erten G, Kucuksezer UC, Kocacik D, Karagiannidis C, Aktas E, et al. Regulatory NK cells suppress antigen-specific T cell responses. *J Immunol* 2008; 180:850-7.
69. Akbari O, DeKruyff RH, Umetsu DT. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol* 2001; 2:725-31.
70. Akdis CA, Blaser K, Akdis M. Genes of tolerance. *Allergy* 2004; 59:897-913.
71. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coombs RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19:683-765.
72. Li MO, Flavell RA. Contextual regulation of inflammation: a duet by transforming growth factor-β and interleukin-10. *Immunity* 2008; 28:468-76.
73. Hogquist KA, Baldwin TA, Jameson SC. Central tolerance: learning self-control in the thymus. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5:772-82.
74. SE, Crome SQ, Crellin NK, et al. Activation-induced FoxP3 in human T effector cells does not suppress proliferation or cytokine production. *Int Immunol*. 2007; 19:345-54.
75. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003; 299:1057-61.
76. Roncarolo MG, Bacchetta R, Bordignon C, Narula S, Levings MK. Type 1 T regulatory cells. *Immun. Rev.* 2001; 182:68-79.
77. Huber S, Schramm C, Lehr HA, Mann A, Schmitt S, Becker C, Protschka M, Galle PR, Neurath MF, Blessing M. Cutting Edge: TGF-β signaling is required

- for the in vivo expansion and immunosuppressive capacity of regulatory CD4+CD25+ T cells. *J. Immunol.* 2004; 173(11):6526-31.
78. Ziegler SF. FOXP3: of mice and man. *Ann Rev Immunol* 2006; 24: 209-226.
79. Coffier PJ, Burgering MT. Forkhead-box transcription factors and their role in the immune system. *Nat Rev* 2004; 4:889-99.
80. Brunkow ME. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy Mouse. *Nature Genet* 2001; 27:68-73.
81. Schubert LA, Jeffery E, Zhang Y, Ramsdell F, Ziegler SF. Scurfin(FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. *J Biol Chem* 2001; 276: 37672-79.
82. Coffier PJ, Burgering MT. Forkhead-box transcription factors and their role in the immune system. *Nat Rev* 2004; 4:889-899.
83. Cools N, Ponsaerts P, Van Tendeloo VF, Berneman ZN. Regulatory T cells and human disease. *Clin Dev Immunol*, 2007; 2007:89195-206.
84. Sorensen RB, Berge-Hansen L, Junker N, Hansen CA ve ark. The immune system strikes back: cellular immune responses against indoleamine 2,3-dioxygenase. *Plos One*, 2009; 4:e6910.
85. Gondek DC, Lu LF, Quezada SA, Sakaguchi S, Noelle RJ. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4+CD25+ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism. *J Immunol* 2005; 174:1783–6.
86. Toda A, Piccirillo CA. Development and function of naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Leukoc Biol*, 2006; 80:458-470.
87. Thornton AM, Shevach EM. Suppressor effector function of CD4+CD25+ immunoregulatory T cells is antigen nonspecific. *J Immunol* 2000; 164:183–90.
88. Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells. *Int Immunol* 1998; 10:1969–80.
89. Müge Toyran. Hedefteki Mucize ilaç Penisilin: vermek veya vermemek, işte mesele bu. *Klinik Pediatri*, 2005; 4(2):47-54.
90. Prof.Dr. Sadık Demirsoy. Beta-laktam Allerjileri. *Güncel Pediatri*:Mart 2008; cilt 6.

91. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Gender risk for anaphylactoid reaction to radiographic contrast media. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:813-7.
92. Bernstein DI, Gallagher JS, Ulmer A, Bernstein IL. Prospective evaluation of chymopapain sensitivity in patients undergoing chemonucleolysis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:458-65.
93. Witten DM. Reactions to urographic contrast media. *JAMA* 1975; 231:974-7.
94. Des Warte BD. Drug allergy problems and strategies. 1984; 74: 209-332.
95. Romano A, De Santis A, Romito A, Di Fonso M, Venuti A, Gasbarrini GB, et al. Delayed hypersensitivity to aminopenicillins is related to major histocompatibility complex genes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80(5):433-7.
96. Bakır M, Barlan I, Başaran M. Penisilin alerjisine klinik yaklaşım. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*. 1994; 3:11,389-393.
97. Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG. Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin test reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:238-44.
98. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, P. Demoly. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57; 45-51
99. 114. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to β -lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59: 1153-60.
100. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998; 139:49-58.
101. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 321-8.
102. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 91-101.
103. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher A, Barbaud A, Bonadonna P, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study. *Allergy* 2008; in press.

104. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001; 56:850-6.
105. Romano A, Quaratino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating non immediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1186-90.
106. Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, Di Fonso M, Papa G, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129:169-74.
107. Bousquet PJ, Co-Minh HB, Amoux B, Daures JP, Demoly P. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in diagnosis of β -lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1314-16.
108. Matheu V, Perez Rodriguez E, Sanchez-Machin I, de la Torre F, Garcia-Robaina JL. Major and minor determinants are high performance skin tests in β -lactam allergy diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1167-1168; author reply 1168-9.
109. Bakır M, Barlan I, Başaran M. Penisilin alerjisine klinik yaklaşım. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*. 1994; 3:11,389-393.
110. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 961-72.
111. Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Amoghly F, Gaeta F, Gueant JL. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1234-42.
112. Romano A, Mayorga C, Torres MJ, Artesani MC, Suau R, Sanchez F, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:1177-83.
113. Gueant JL, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Valluzi RL, Romano A. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Curr Pharm Des* 2006; 12:3335-45.
114. Abraham GN, Petz LD, Fudenberg HH. Immunohaematologic cross-allergicity between penicilin and cephalotin in humans. *Clin Allergy* 1988; 18: 515-540.

115. Adkinson NF. Jr. Immunogenicity and cross-allergenicity of aztreonam. *Am J Med* 1990; 88(Supl) :3C-12S.
116. Weis ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988; 18: 515-540.
117. Antonino Romano, MD; Rosa-Maria Gueant-Rodriguez, MD, MSc; marinella Viola, MD; Rosa Pettinato, MD; and Jean-Louis Gueant, MD,PhD. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med.* 2004; 141:16-22.
118. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001; 56:850-6.
119. Saxon A, Adelman DC, Patel A, et al. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 213-217.
120. Adkinson NF. Jr. Immunogenicity and cross-allergenicity of aztreonam. *Am J Med* 1990; 88(Supl) : 3C-12S.
121. Mertes PM, Moneret-Vautrin DA, Leynadier F, Laxenaire MC. Skin reactions to intradermal neuromuscular blocking agent injections: a randomized multicenter trial in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2007; 107: 245-52.
122. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher A, Barbaud A, Bonadonna P, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study. *Allergy* 2008; in press.
123. Kowalski ML, Woszczek G, Bienkiewicz B, Mis M. Association of pyrazolones drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigens. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1153-8.
124. Himly M, Jahn-Schmid B, Pitterschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira E, et al. IgE-mediated immediate type hypersensitivity to pyrazolones drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:882-8.
125. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 968-74.
126. Macias E, Ruiz A, Moreno E, Laffond E, Davila I, Lorente F. Usefulness of intradermal tet and patch test in the diagnosis of non-immediate reactions to metamizol. *Allergy* 2007; 62:1462-4.

127. Ordoqui E, De Barrio M, Rodriguez VM, Herrero T, Gil PJ, Baeza ML. Cross-sensitivity among oxicams in piroxicam-caused fixed drug eruption: two case reports. *Allergy* 1995; 50:741-4.
128. Romano A, Pettinato R, Andriolo M, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, Valluzi RL, et al. Hypersensitivity to aromatic anticonvulsants: in vivo and in vitro cross-reactivity studies. *Curr Pharm Des* 2006; 12:3373-81.
129. Lee AY, Choi J, Chey WY. Patch testing with carbamazepine and its main metabolite carbamazepine epoxide in cutaneous adverse drug reactions to carbamazepine. *Contact Dermatitis* 2003; 48:137-9.
130. Osawa J, Naito S, Aihara M, Kitamura K, Ikezawa Z, Nakajima H. Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions. *J Dermatol* 1990; 17: 235-9.
131. Doms-Goossens A, Morren M. Results of routine patch tests with corticosteroid series in 2073 patients. *Contact Dermatitis* 1992; 26:182-91.
132. Padial A, Posadas S, Alvarez J, Torres MJ, Alvarez JA, Mayorga C, et al. Nonimmediate reactions to systemic corticosteroids suggest an immunological mechanism. *Allergy* 2005; 60: 665-70.
133. Wahlberg JE. Patch testing. In: Rycroft RJG, Menne T, Frosch PJ Eds, *Textbook of contact dermatitis*, second edition. Berlin, Springer. 1995; 241-68.
134. Barbaud, A., Trechot, P., Reichert-Penetrat, S., Commun, N., Schmutz, J.L., 2001b. Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 45, 265–268.
135. Kleinhans, M., Linzbach, L., Zedlitz, S., Kaufmann, R., Boehncke, W.H., 2002. Positive patch test reactions to celecoxib may be due to irritation and do not correlate with the results of oral provocation. *Contact Dermatitis* 47, 100–102.
136. Ditto AM. Drug Allergy, Grammer L, Greenberger P. (eds.) *Patterson's Allergic Diseases 6th Edition* Lippincott Company, Philadelphia 2002: 295-334.
137. Hassoun S. Importance of realistic tests for drug allergy. *Allergol Immunol Paris* 1998; 30:284-286.
138. Passalacqua G, Milanese M, Mincarini M, Ciprandi M. Single dose oral tolerance test with alternative compounds for the management of adverse reactions to drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129:242-47.

139. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 913-21.
140. Stevenson DD, Simons RA, Zuraw BL. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Adkinson N, Yunginger J, Busse W, Bochner B, Holgate S, Simons F Eds, *Middleton's allergy principles and practice*. 6th ed, Philadelphia, Mosby. 2003; 1695-710.
141. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58:854-63.
142. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139:683-93.
143. 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.
144. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Irani A-M, Rasp G, van der Zwan JK. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: Use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol* 1994; 14:190-204.
145. Diagnose of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics M.J.Torres *Allergy* 2003; 58:961-972.
146. ENDA Guidelines- *Allergy* 2002; 57:45-51.
147. Hayri Levent Yılmaz. *Çocuk Yoğun Bakım, esaslar ve uygulamalar*.2008; 68:877-84.
148. Brockow K., Romano A. Skin tests in Diagnosis of Drug Hypersensitivity Reactions, *Current Pharmaceutical Design*, 2008; 14:2778-91.
149. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Sep; 112(3):629-630.
150. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998; 139: 49-58.
151. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol* 2005; 152:968-74.

152. Romano A, Viola M, Mondino C, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129:169–74.
153. Sans V, Jouary T, Hubiche T, et al. Baboon syndrome induced by cetuximab. *Arch Dermatol* 2008; 144:272–4.
154. Santiago F., Goncalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis* 2010; 62:47-53.
155. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Davide Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Blackwell Science Ltd *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:77-83.
156. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ* 2004; 329:15-19.
157. Fiszenson-Albala F, Auzeria V, Mahe E, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003; 149:1018-1022.
158. Patterson R., DeSwarte R.-D., Greenberger P.-A. et al.-Drug allergy and protocols for management of drug allergies. 2nd edition. Providence (RI): Oceanside publications, 1995.
159. Blanca M. Allergic reactions to penicillins. A changing world? *Allergy* 1995; 50:777-82.
160. Adkinson NF Jr. Drug allergy. In: Adkinson NFJ, Yunginger JW, Busse WW, Bochner B, Holgate ST, Simons FE, editors. *Middleton's allergy: principles and practice*. Philadelphia: Elsevier; 2004.
161. Greenberger PA. Drug allergy, part B: allergic reactions to individual drugs: low molecular weight. In: Grammer LC, Greenberger PA, editors. *Patterson's allergic diseases*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002; p. 335-59.
162. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987; 107:204-15.
163. Martin-Munoz F, Moreno-Ancillo A, Dominguez-Noche C, Diaz-Pena JM, Garcia-Ara C, Boyano T et al. Evaluation of drug-related

- hypersensitivity reactions in children. *Invest Allergol Clin Immunol* 1999; 9:172–7.
164. 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.
165. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to betalactam antibiotics in child. *Pediatrics* 1999; 104:e45-54.
166. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, Scheinmann P, De Blic J. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:411–18.
167. Blanca M, Vega JM, Garcia J, Miranda A, Carmona MJ, Juarez C, et al. New aspects of allergic reactions to beta-lactams: cross reactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 407-15
168. Weis ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988; 18: 515-540-Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med*. 2001; 345: 804-9.
169. Langley JM, Halperin SA, Bortolussi R. History of penicillin allergy and referral for skin testing: evaluation of a pediatric penicillin allergy testing program. *Clin Invest Med*. 2002 Oct; 25(5):181-4.
170. Mendelson LM et al. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:76-81.
171. Romano A., Quarantino D., Di Fonso M, Papa G., Venuti A. Aminopenicillin allergy. *Arch Dis Child* 1997; 76:513-517.
172. Matheu V, Perez Rodriguez E, Sanchez-Machin I, de la Torre F, Garcia-Robaina JL. Major and minor determinants are high performance skin tests in β -lactam allergy diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1167-1168; author reply 1168-9.
173. Solensky R., Earl H.S., Gruchalla R.S. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test positive patients. *Annals of Allergy, Asthma, Immunology* 2000; 85:195-199.
174. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is the patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA* 2001; 285:2498-505.

175. Romano A, Bousquet-Rouanet L, Viola M, Gaeta F, Demoly P, Bousquet JP. Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins. *Allergy* 2008; in press.
176. Atanaskovic-Markovic M, Velickovic TC, Gavrovic-Jankulovic M, Vuckovic O, Nestorovic B. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:341-347
177. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45:321-8.
178. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001; 56:850-6.
179. Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating non immediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1186-90.
180. Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, Di Fonso M, Papa G, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129:169-74.
181. Torres MJ, Romano A, Mayorga C. et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001; 56:850-856.
182. Blanca M, Torres MJ, Garcia J. et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J. Allergy Clin Immunol*, 1999; 103:918-924.
183. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 961-72.
184. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to β -lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59:1153-60.
185. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Joint task force on practice parameters, the American academy of allergy, asthma and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 665-700.

186. Romano A, Di Fonso M, Papa G, et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy*, 1995; 50:113-18.
187. Torres M.J., Sanches Sabate E, Alvarez J. Et al. Skin test evaluation in non-immediate allergic reactions to penicillins. *Allergy* 2004; 59:219-224.
188. Sanchez-Morillas L, Pe´rez-Ezquerro PR, Rea˜o-Martos M, Laguna-Martinez JJ, Sanz ML, Morales Martinez L. Selective allergic reactions to clavulanic acid: a report of 9 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:177–9.
189. Tortajada Girbe´s M, Ferrer Franco A, Gracia Antequera M, Clement Paredes A, Garcia Munoz E, Tallon Guerola M. Hypersensitivity to clavulanic acid in children. *Allergol Immunopathol* 2008; 36:308–10.
190. Miles AM, Bain B. Penicillin anaphylaxis: a review of sensitization, treatment, and prevention. *J Assoc Acad Minor Phys* 1992; 3:50-6.
191. Goldberg R, Confino Cohen R. Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100:37-43.
192. Nadarajah K. Green GR. Naglak M. Clinical outcomes of penicillin skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:541-545.
193. Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systemic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 85:363-65.
194. Macy E. Penicillin skin testing in pregnant woman with a history of penicillin allergy and group B streptococcus colonization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 164-8.
195. Macy E., Mangat R., Burchette R.J., Penicillin skin testing in advance of need: Multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1111-5.
196. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Viola M, Bousquet PJ. Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics* 2008; 122: 521–7.
197. Pumphery RS, Davis S. Under-reporting of antibiotic anaphylaxis may put patient at risk. *Lancet* 1999; 353:1157-1158.
198. Weis ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988; 18: 515-40.
199. Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N, et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:822–8.

200. Benahmed S, Scaramuzza C., Mesaad D., Sahla H., Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected macrolid hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Allergy* 2004; 59:1129-1130.
-
201. Loria RC, Finnerty N, Wedner HJ, Successful use of aztreonam in a patient who failed oral penicilin desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:735-37.
202. Iglesias Cadarso A, Saez Jimenez SA, Vidal Pan, et al. Aztreonam-induced anaphylaxis. *Lancet* 1990; 336:746-74.
203. Rebelo Gomes E, Demoly P. Epidemiology of drug hypersensitivity reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:309-16.
204. Hunziker T, Kunzi EP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigne R. Comprehensive drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year study. *Allergy* 1997; 52:388-93.
205. Sanches-Borges M, Caballero-Fonseca F., Capriles-Hulett A., Gonzales-Aveledo L. Hypersensitivity reactions to Non-Steroidal Antiinflamatuvar Drugs:An Update.*Pharmaceuticals* 2010; 3:10-18.
- 206.Botey J, Ibero M, Malet A, Marin A, Eseverri JL. Aspirin induced recurrent urticaria and recurrent anjgioedema in non-atopic children. *Ann Allergy* 1984; 53:265-7.
- 207.Settipane RA. Aspirin and allergic diseases: a review. *Am J Med* 1983; 74: 102-9.
208. Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. Testing for aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 562-5.
209. Kalyoncu AF, Karakaya G, Sahin AA, Baris YI. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. *Allergy* 1999; 54: 428-35.
210. Martin-Munoz F, Moreno-Ancillo A, Dominguez-Noce C, Diaz-Pena JM, Garcia Ara C, Boyano T, et al. Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children. *Invest Allergol Clin Immunol* 1999; 9:172-7.
- 211.Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A: Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenaseenzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:177–180.
- 212.Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104:413-21.

213. Kato M, Nishida S, Kitasato H, Sakata N, Kawai S. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53: 1679-85.
214. Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godard P, Bousquet J, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blind trial. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1366-9.
215. Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, See Y, Goh A, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs among young, asian, atopic children. *Pediatrics* 2005; 16:e675-e680.
216. Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker EB, Trautmann A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol* 2005; 15:164-7.
217. 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.
218. Gala G, Blanco R, Quirce S, Perez-Camo I, Alvarez-Fernandez JA, Diez-Gomez ML. Diclofenac-induced urticaria with aspirin tolerance. *Allergy* 1998; 53: 623-624.
219. Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, Antépara I, Urrutia I, Jauregui I, et al. Use of CD63 expression as a marker of in vitro basophil activation and leukotriene determination in metamizol allergic patients. *Allergy* 2003; 58: 312-7.
220. Grob M, Pichler WJ, Wüthrich B. Anaphylaxis to celecoxib. *Allergy* 2002; 57: 264-265.
221. Mendizabal S, Diez-Gomez ML. Paracetamol sensitivity without aspirin intolerance. *Allergy* 1998; 53:457-458.
222. Romano A, Pietrantonio F. Delayed hypersensitivity to flurbiprofen. *J Intern Med* 1997; 241:81-3.
223. Hassani A, Ponvert C, Karila C, Bourgeois M.L, De Blic J., Scheinmann P, Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur J Dermatol* 2008; 18(5):561-5.

224. Titchen T, Cranswick N, Beggs S. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a pediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59:718-23.
225. Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children. *Allergy* 2005; 60:1174-7.
226. Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, Goh A, Poh Lin JT, et al. Hypersensitivity to paracetamol in NSAID-sensitive Asian children. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144:51-6.
227. Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:376-80.
228. Perucca E, Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand Suppl* 2005; 181:30-5.
229. Perucca P, Carter J, Vahle V, Gilliam FG. Adverse antiepileptic drug effects: Toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 2009; 72:1223-9.
230. Knowles SR, Shapiro L, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Incidence prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21:489-501.
231. Tennis P, Stern R. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: A record linkage study. *Neurology* 1997; 49:542-6.
232. Aouam K, Ben Romdhane F, Loussaief C, Salem R, Toumi A, Belhadjali H, Chaabane A, Boughattas NA, Chakroun M. Hypersensitivity syndrome induced by anticonvulsants: possible cross-reactivity between carbamazepine and lamotrigine. *J Clin Pharmacol*. 2009 Dec; 49(12):1488-91.
233. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 1999 Dec; 21(6):489-501.
234. M'rad M.B., Leclerc-Mercier S., Blanche P. et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome - clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine* 2009; 88:131-140.
235. Segal A.R., Doherty K.M., Leggott J. et al. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007; 120.

236. Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, Ng MH. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007; 48:1015-8.: 1082–1096.
237. Shiohara T, Takahashi R, Kano Y. In: *Drug Hypersensitivity*. Picher WY, editor. Basel: Karger; 2007. Drug-induced hypersensitivity syndrome and viral reactivation; pp. 224–39.
238. Gomulka K, Kuliczowska D, Cislo M, Wozniak Z., Panazsek B. Drug-induced hypersensitivity syndrome: a literature review and a case report. *Pneumol. Alergol. Pol.* 2011; 79, 1: 52–56.
239. UM SJ, Lee SK, Kim YH, Son CH, Roh MS, Lee MK, Clinical Features of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome in 38 Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; Vol. 20(7): 556-562.
240. Baumann A, Studnicska D, Audibert G, Bondar A, Fuhrer Y, Carreaux JP, Mertes PM. Refractory anaphylactic cardiac arrest after succinylcholine administration. *Anesth Analg.* 2009 Jul; 109(1):137-40.
241. Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12:97–104.
242. Mertes PM, Laxenaire MC. Adverse reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004; 4:7–16
243. Axon AD, Hunter JM. Editorial III: anaphylaxis and anaesthesia—all clear now? *Br J Anaesth* 2004; 93:501–4
244. Light KP, Lovell AT, Butt H, Fauvel NJ, Holdcroft A. Adverse effects of neuromuscular blocking agents based on yellow card reporting in the U.K.: are there differences between males and females? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15:151–60.
245. Schlienger, Raymond G, Shear, Neil H. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 1998; 39:S3-S7.
246. Visitsunthorn N, Utsawapreechawong W, Pacharn P, Jirapongsananuruk O, Vichyanond P. Immediate Type Hypersensitivity to Chemotherapeutic Agents in Pediatric Patients. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 2009; 27:191-7.

247. Ciesielski-Carlucci C, Leong P, Jacobs C. Case report of anaphylaxis from cisplatin, paclitaxel and review of their hypersensitivity reaction profiles. *Am J Clin Oncol* 1997; 20:373-375.
248. Volcheck GW, Van Dellen RG. Anaphylaxis to intravenous cyclosporin and tolerance to oral cyclosporin: case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80:159-63.
249. Riegert-Johnson DL, S Kumar, Volcheck GW. A patient with anaphylactoid hypersensitivity to intravenous cyclosporine and subcutaneous phytonadi(246-249) one (vitamin K₁). *Bone Marrow Transplant*. 2001 Dec; 28(12):1176-1177.
250. Calista D, Schianchi S, Morri M. Urticaria induced by cetirizine. *Br J Dermatol* 2001; 144:96.
251. Assouère MN, Mazereeuw-Hautier J, Bonafé JL: Cutaneous drug eruption with two antihistaminic drugs of a same chemical family: cetirizine and hydroxyzine. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:1295-8.
252. Inamadar AC, Palit A, Athanikar SB, Sampagavi VV, Deshmukh NS: Multiple Sxed drug eruptions due to cetirizine. *Br J Dermatol* 2002; 147:1025-6.
253. Tella R, Gaig P, Bartra J, Garcia-Ortega P: Urticaria to cetirizine. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002; 12:136-7.
254. Mahajan VK, Sharma NL, Sharma VC: Fixed drug eruption: a novel side-effect of levocetirizine *Int J Dermatol* 2005; 44:796-8.
255. Cusano F, Ferrara G, Crisman G, Sarracco G, Zalaudek I, Argenziano G: Clinicopathologic features of systemic contact dermatitis from ethylenediamine in cetirizine and levocetirizine. *Dermatology* 2006; 213:353-5.
256. Chang YS, Kwon HS, Cho SH, Kim YY, Min KU: A case of urticaria induced by both hydroxyzine and cetirizine but not by levocetirizine. *Allergy* 2007; 62:819-21.
257. Afonso N, Shetgaonkar P, Dang A, Rataboli PV: Cetirizine-induced anaphylaxis: a rare adverse drug reaction. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67:577-8.
258. Inomata N, Tatewaki S, Ikezawa Z: Multiple H₁-antihistamine induced urticaria. *J Dermatol* 2009; 36:224-7.
259. Lange L, Koningsbruggen SV, Rietschel E. Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:634-38.

260. Miller GC, Britth HC, Valenti L. Adverse drug events in general practice patients in Australia. *Med J Aust.* 2006;184:321-4.
261. Macy E, Poon KYT. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med.* 2009; 122,778.e1-7.
262. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:191-8.
263. Khoo BP, Giam YC. Drug eruptions in children: a review of 111 cases seen in a tertiary skin referral centre. *Singapore Med J* 2000; 41:525-9.
264. Sharma VK, Dhar S. Clinical pattern of cutaneous drug eruption among children and adolescents in North India. *Pediatr Dermatol* 1995; 12:178-83.
265. Kidon M.I., See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J* 2004; 45(12):574-77.
266. Kurt E, Demir A.U., Cadirci O, Yıldırım H, Pınar Eser T. Immediate-type drug hypersensitivity and associated factors in a general population. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2011; 39(1):27-31.
267. Kurt E, Demir AU, Cadirci O. Immediate type drug hypersensitivity reactions and associated risk factors in an adult Turkish men population. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2010 Dec; 9(4):245-50.
268. Apter AJ, Schelleman H, Walker A, Addya K, Rebbeck T. Clinical and genetical risk factors of self-reported penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122:152-8.
269. Romano A, De Santis A, Romito A, Di Fonso M, Venuti A, Gasbarrini GB, et al. Delayed hypersensitivity to aminopenicillins is related to major histocompatibility complex genes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80(5):433–7.
270. Kowalski ML, Woszczek G, Bienkiewicz B, Mis M. Association of pyrazolone drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigens. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(9):1353–8.
271. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359(9308):727– 32.

272. Pirmohamed M, Lin K, Chadwick D, Park BK. TNFalpha promoter region gene polymorphisms in carbamazepine-hypersensitive patients. *Neurology* 2001; 56(7):890–6.
273. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in pediatric in/outpatients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 77–83.
274. Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Da Cas R, Giaquinto C, Cantarutti L. Active monitoring of adverse drug reactions in children. *Lancet* 2000; 355: 1613–4.
275. Gomes E.R, Fonseca J, Araujo L., Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clinical and Experimental Allergy* 2008; 38:191–198.
276. Barranco P, Lopez-Serrano MC. General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: S61–2.
277. Descamps V, Mahe E, Houhou N, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein–Barr virus infection. *Br J Dermatol* 2003; 148:1032–34.
278. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol.* 1998; 134:1108–12.
279. Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, Tohyama M, Hashimoto K. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2006; 155:344–49.
280. Wu Y, Sanderson JP, Farrell J, Drummond NS, Hanson A, Bowkett E, Berry N, Stachulski AV, Clarke SE, Pichler WJ, Pirmohamed M, Park BK, Naisbitt DJ. Activation of T cells by carbamazepine and its metabolites. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:233–234.
281. Shiohara T, Kano Y. Are viral infections responsible for the development of drug-induced hypersensitivity syndrome as well as graft-versus-host diseases? *Dermatology.* 2005; 210:259–260.
282. Kano Y, Hirahara K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multi-organ reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2006; 155:301–6.

283. Katsafanas GC, Schirmer EC, Wyatt LS, Frenkel N. In vitro activation of human herpesviruses 6 and 7 from latency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:9788–92.
284. Aihara Y, Ito SI, Kobayashi Y, Yamakawa Y, Aihara M, Yokota S. Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinaemia and reactivation of human herpesvirus 6 infection demonstrated by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Br J Dermatol*. 2003; 149:165–9.
285. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol*. 2004; 140:183–8.
286. Shiohara T, Takahashi R, Kano Y. In: *Drug Hypersensitivity*. Picher WY, editor. Basel: Karger; 2007. Drug-induced hypersensitivity syndrome and viral reactivation; pp. 224–39.
287. Yoshikawa T, Fujita A, Yagami A, Suzuki K, Matsunaga K, Ihira M, Asano Y. Human herpesvirus 6 reactivation and inflammatory cytokine production in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Clin Virol*. 2006; 37(Suppl 1):S92–6.
288. 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.
289. Fernandez TD, Torres MJ, Blanca-Lo´pez N, et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy* 2009; 63: 242–8.
290. Qiao HL, Yang J, Zhang YW. Relationships between specific serum IgE, cytokines and polymorphisms in the IL-4, IL-4a in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2005; 60:1053–9.
291. Chang Y, de Nadai P, Azzaoui I, Morales O, Delhem N, Vorng H, Tomavo S, Ait Yahia S, Zhang G, Wallaert B, Chenivresse C, Tsiopoulos A. The chemokine CCL18 generates adaptive regulatory T cells from memory CD4+ T cells of healthy but not allergic subjects. *FASEB J*. 2010 Dec; 24(12):5063-72.
292. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of

the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol.* 2009 Jun 15;182(12):8071-9.

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AGEP : Akut Jeneralize Egzantamatöz Püstülozis
DPT : Deri Prik Test
DRESS : İlacın İndüklediği Aşırı Duyarlılık Sendromu
EAACI : The European Academy of Allergy and Clinical Immunology
Organisation, Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi
ENDA : European Network of Drug Allergy, Avrupa İlaç Allerji Ağı
İDT : İntradermal Test
İm : İntramuskuler
İv : İntravenöz
MDM : Minör determinant karışımı
MHC : Major histokompatibilite kompleksi
Po : Peroral
PPL : Benzil penisilloil polilizin
SJS : Steven Johnson Sendromu
TEN : Toksik Epidermal Nekroliz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (İlaç-Hapten Kombinasyonunun IgE Antikor Cevabı Oluşturması)	20
Şekil 2 (ENDA Tanısal Algoritmik İncelemesi)	54
Şekil 3 (Mononükleer hücre izolasyonu)	71
Şekil 4 (Bir Olguda Düzenleyici T Hücre Oranı)	72

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (İlaçlar ile istenmeyen reaksiyonların sınıflaması)	14
Tablo 2 (Gell ve Coombs' a göre ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sınıflandırılması)	21
Tablo 3 (Düzenleyici T lenfosit alt grupları ve özellikleri)	31
Tablo 4 (Reaksiyon tipleri)	35
Tablo 5 (Deri testi duyarlılığını azaltan ilaçlar için deri testi yapılma intervalleri)	39
Tablo 6 (Antibiyotiklerle deri testlerinde maksimum iritan olmayan konsantrasyonlar)	43
Tablo 7 (Yama testte morfolojik skora sistemi)	46
Tablo 8 (Provokasyon testleri esnasında kullanımı kontrendike olan ilaçlar)	49
Tablo 9 (Antibiyotik grubu ilaçlarda provokasyon protokoller)	50
Tablo 10 (NSAİİ grubunda provokasyon protokoller)	50
Tablo 11 (Beta-laktamlarla prik/intradermal testlerde kullanılan maksimum iritan olmayan deri testi konsantrasyonları)	62
Tablo 12 (Sefalosporinlerle prik/intradermal testlerde kullanılan deri testi konsantrasyonları)	63
Tablo 13 (Analjezik-antipiretiklerle prik/intradermal testlerde kullanılan deri testi konsantrasyonları)	64
Tablo 14 (Antibiyotiklerde kullanılan yama testi konsantrasyonları)	67
Tablo 15 (Antiepileptikler ve analjezik antipiretiklerde kullanılan yama testi konsantrasyonları)	68
Tablo 16 (Yama testi değerlendirme ölçütü)	68
Tablo 17 (Olguların cinsiyete göre dağılımı)	74
Tablo 18 (Başvuruda bulunulan poliklinik ya da reaksiyonun gözleendiği servis)	75
Tablo 19 (Tüm gruplarda reaksiyon gelişmesi ile değerlendirilmesi arasındaki süre)	75
Tablo 20 (Her grup için reaksiyon gelişmesi ile değerlendirilmesi arasındaki süre)	76

Tablo 21 (İlaç kullanımıyla ilişkili klinik tablolar)	78
Tablo 22 (İlaç allerjisi şüphesiyle değerlendirilen olguları ilaç gruplarına ve reaksiyon sınıfına göre dağılımı)	80
Tablo 23 (Antibiyotik türlerine karşı gelişen klinik tablolar)	81
Tablo 24 (Penisilin grubu antibiyotiklere allerji şüphesi olan olgularda test yapılan allerjenlere pozitifliğin dağılımı)	83
Tablo 25 (Sefalosporin grubu antibiyotiklere allerji şüphesi olan olgularda test yapılan allerjenlere pozitifliğin dağılımı)	84
Tablo 26 (Makrolid grubu antibiyotiklere allerji şüphesi olan olgularda test yapılan allerjenlere pozitifliğin dağılımı)	85
Tablo 27 (Antibiyotiklerde ani ve ani olmayan reaksiyon tiplerine göre test sonuçları)	87
Tablo 28 (Antibiyotik allerjisi şüphesi olan olgularda klinik tabloya göre pozitif test sonuçları)	88
Tablo 29 (Analjezik türlerine karşı gelişen klinik tablolar)	90
Tablo 30 Analjeziklerde ani ve ani olmayan reaksiyon tiplerine göre test sonuçları	91
Tablo 31 (Analjezik allerjisi şüphesi olan olgularda klinik tabloya göre pozitif test sonuçları)	92
Tablo 32 (Antiepileptik, anestezi ve diğer ilaçlarda reaksiyon tiplerine göre pozitif test sonuçları)	96
Tablo 33 (Düzenleyici T hücrelerin oranlarının hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması)	98
Tablo 34 (Yaş gruplarına göre olguların dağılımı)	99
Tablo 35 (Yaş gruplarına göre kanıtlanmış ilaç allerjisi)	99
Tablo 36 (İlaç allerjisi pozitif/negatif bulunan olgularda periferik eozinofili ve total IgE ortalamaları)	100
Tablo 37 (İlaç Allerjilerinde Tanımlanmış Risk Faktörlerinin İlaç Allerjisi Pozitif/Negatif Olgulara göre Karşılaştırılması)	101
Tablo 38 (İlaç Allerjilerinde Tanımlanmış Risk Faktörlerinin Kanıtlanmış İlaç Allerjisi ile Çok Değişkenli Analiz Modeline Göre İlişkisi)	102
Tablo 39 (NSAII' de COX izoenzim seçiciliğine göre sınıflandırılması)	115

