

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI  
ÇOCUK ALERJİ ve İMMÜNOLOJİ  
BİLİM DALI

**İLAÇ REAKSİYONU NEDENİYLE KLİNİĞİMİZE BAŞVURAN  
OLGULARA AİT VERİLERİN RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. DOĞA LÜLEYAP**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2019**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI  
ÇOCUK ALERJİ ve İMMÜNOLOJİ  
BİLİM DALI

**İLAÇ REAKSİYONU NEDENİYLE KLİNİĞİMİZE BAŞVURAN  
OLGULARA AİT VERİLERİN RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. DOĞA LÜLEYAP**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**Prof. Dr. Özkan KARAMAN**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve mesleki gelişimime çok büyük katkıları olan hocalarıma,

Tez çalışmalarım sırasında bana destek ve yön vererek değerli yardımlarda bulunan başta tez danışmanım Prof. Dr. Özkan Karaman'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışma arkadaşlarım olarak birlikte aynı ortamı, güzellikleri ve sıkıntıları paylaştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve yoğun fedakârlıklarıyla her zaman yanımda olan, çalışmalarımın her aşamasında bana destek veren değerli babam H.Ümit Lüleyap'a teşekkür eder,

Her an sevgisini hissettiren uzağımda olsa da varlıkları ile bana güç veren değerli ailem Hülya Lüleyap, H.Ümit Lüleyap ve biricik kardeşim Uzay Lüleyap'a sevgilerimi sunarım.

**DR. DOĞA LÜLEYAP**

## İÇİNDEKİLER

<b>TABLolar</b> .....	<b>II</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>III</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>IV</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>V</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VII</b>
<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. İLAÇ REAKSİYONLARININ TANIMI .....	3
2.2. İLAÇ REAKSİYONLARININ SINIFLANDIRILMASI.....	4
2.2.1. Öngörülebilir İlaç Reaksiyonları .....	6
2.2.2.Etyolojik Sınıflama.....	7
2.2.2.1. Tip I (IgE'ye bağlı ilaç reaksiyonları) .....	8
2.2.2.2.Tip- II Reaksiyonlar .....	9
2.2.2.3.Tip- III ilaç reaksiyonları .....	9
2.2.2.4.Tip- IV (Hücresele ilaç reaksiyonları) .....	9
2.2.2.5. Psödoalerjik reaksiyonlar .....	10
2.3. İlaç Reaksiyonlarının Epidemiyolojisi .....	12
2.4. İlaç Reaksiyonlarında Risk Faktörleri .....	15
2.5. İlaç Reaksiyonlarının Ağırlık Derecesi.....	25
2.6. İlaç Reaksiyonlarındaki Klinik Özellikler .....	26
2.7. İlaç Reaksiyonlarında Tanı .....	29
2.8. İlaç Reaksiyonlarında Klinik Yaklaşım Ve Tedavi .....	32
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEMLER</b> .....	<b>35</b>
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	35
3.2.Olguların Anamnez, Klinik Bulgu Ve İlaç Testi .....	35
3.3. İstatistiksel Analiz .....	36
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>37</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>44</b>
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	<b>50</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>52</b>
<b>EKLER</b> .....	<b>61</b>

## TABLULAR

- Tablo- 1.** İlaç reaksiyonlarının sınıflaması.....
- Tablo- 2.** İmmün ve immün olmayan ilaç reaksiyonları .....
- Tablo- 3.** Gell ve Coombs sınıflamasına göre ilaç reaksiyonlarında rol oynayan immün mekanizmalar .....
- Tablo- 4.** Hastanede yatan çocuklarda İlaç Reaksiyonuyla ilgili olarak yapılan meta analiz çalışma sonuç ve karşılaştırmaları .....
- Tablo-5.** Alerji ve psödoalerji gelişen ilaçların % prevalansı .....
- Tablo-6** İlaç alerjisinde potansiyel risk faktörleri.....
- Tablo-7** Farklı populasyonlarda saptanan ilaç reaksiyonları ile HLA ilişkisi .....
- Tablo-8.** Bazı ilaç ve kimyasalların antijenitesi.....
- Tablo-9** İlacı bağımlı alerjik reaksiyonların özellikleri .....
- Tablo-10.** Alerjik İlaç Reaksiyonuna neden olan ilaçların sınıflandırılması.....
- Tablo-11.** İlaç reaksiyonlarında tiplendirme .....
- Tablo-12.** İlaç reaksiyonlarında ağırlık sınıflaması .....
- Tablo-13.** İlaç etki yüzdesi ve paterni
- Tablo 14.** Farklı araştırmalara göre İlaç reaksiyonlarında klinik bulguların Prevalansı .....
- Tablo 15.** Avrupa ilaç allerji anketi soru formunda yer alan klinik bulgular .....
- Tablo 16.** Alerjik Reaksiyonların Gell ve Coombs sınıflandırmasına göre mekanizmaları ve ilişkili oldukları testler.....
- Tablo-17.** Çalışmaya alınan hastaların alerji saptanan ve saptanmayan gruplara göre demografik verilerin istatistiksel değerlendirmesi. ....
- Tablo-18.** İlaç reaksiyonu saptanan hastaların alerjik hastalıklar açısından değerlendirilmesi .....
- Tablo-19.** Yaş, Eozinofil ve Total IgE değerlerinin ilaç alerjisi saptanan ve saptanmayan gruplara göre ilişkisi. ....
- Tablo-20.** Total IgE ve Eozinofil değerlerinin atopi ile ilişkisi.....
- Tablo-21.** Reaksiyonların ortaya çıkış süresi ile sorumlu ilaçların son dozlarının uygulanması arasındaki süreler
- Tablo-18.** İlaç reaksiyonu saptanan hastaların alerjik hastalıklar açısından değerlendirilmesi .....
- Tablo-22.** Oral provokasyon test sonucuna göre meydana gelen reaksiyon tipleri.....
- Tablo-23.** Oral provokasyon testi yapılan hastaların etken maddeye göre dağılımı. ....

## ŞEKİLLER

**Şekil-1.** Tıbbi hatalar ve Advers ilaç olayı arasındaki ilişki.....

**Şekil-2.** İlaç ve antijen etkileşimleri .....



## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>AH</b>	: Antihistaminik
<b>AGEP</b>	: Akut jeneralize ekzantömatöz püstülozis.
<b>ADR</b>	:Advers Drug Reaction
<b>ASA</b>	: Asetil Salisilik Asit
<b>CAF</b>	:KloroAmphenicol
<b>CSF</b>	: Koloni Stimüle edici Faktör
<b>CXCL8</b>	: Il-8
<b>DRESS</b>	: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
<b>ENDA</b>	: European Network of Drug Allergy (Avrupa Ğlaç Allerji Ağı)
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Kurulu
<b>G6PD</b>	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
<b>GİS</b>	:GastrİntestinİSistem
<b>GM</b>	: Granülosit Makrofaj
<b>IFN-gama</b>	: İnterferon gama
<b>İR</b>	:Ğlaç Reaksiyonları
<b>MHC</b>	:HLA
<b>NI</b>	: Nonimmünolojik
<b>NSAİD</b>	:Non Steroid Antiİnflamatuvar Drug
<b>NMBA</b>	: Nöro Müsküler Bloke edici Ajan
<b>PAR</b>	: Psödo Alerjik Reaksiyon
<b>RCM</b>	: Radyo Kontrast içerikler
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematozus
<b>SL</b>	: Sistemik Lupus
<b>TNF-alfa</b>	: Tümör Nekroze edici Faktör alfa
<b>TMPSMX</b>	: ThipentaTrimetoprimSulfaMetaksozol
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## ÖZET

Çalışmamızda Ağustos 2015- Eylül 2018 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünolojisi Bilim Dalı'na ilaç reaksiyonu nedeniyle başvuran 68 hastaya ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi. 68 Kişiden oluşan hasta grubu içerisinde sadece 11 kişide ilaç alerjisi tanımlandı.

İlaç alerji şüphesi ile başvuran hastaları atopi (atopik dermatit, ürtiker, alerjik rinit, besin / inhaler alerji, astım ) açısından değerlendirdiğimizde; 33 (%48,5) hastada atopi yok iken 35 (%51,5) hastanın atopi öyküsü var idi.

İlaç alerji şüphesi ile başvuran 68 hastanın 62'sinde eozinofil ( $\text{mm}^3/\text{hücre}$ ) bakılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların eozinofil ortalamasına bakıldığında  $295.48 \text{ mm}^3/\text{hücre}$  saptanmış olup alerjik reaksiyon pozitif (gelişen) ve negatif (gelişmeyen) olarak gruplandırdığımızda ise; ilaç alerjisi saptanmayan 52 hastanın eozinofil ortalaması  $325.38 \text{ mm}^3/\text{hücre}$ , alerji saptanan 10 hastanın eozinofil ortalaması  $140 \text{ mm}^3/\text{hücre}$  saptanmıştır.

Alerjik hastalıkların tanısında kullanılan total IgE ve eozinofil değerlerini çalışmaya katılan hastalarımızın klinik öykülerindeki atopiden yola çıkarak bu biyokimyasal parametreler bakımından karşılaştırdık. Klinik öyküsünde atopi öyküsü olan hastalardaki total IgE'nin ortalaması  $275 \text{ IU/mL}$  atopisi olmayan hastaların seviyelerinin ortalaması ise  $167 \text{ IU/mL}$  idi.

Atopi açısından gruplandırdığımız hastaları eozinofil değerleri bakımından ele aldık; atopisi olmayan hastaların eozinofil ortalaması  $314 \text{ mm}^3/\text{hücre}$ , atopi öyküsü olanlarda ise  $279 \text{ mm}^3/\text{hücre}$  bulundu.

Reaksiyonlarda sorumlu ilacın son dozunun uygulanması ile reaksiyonun ortaya çıkması arasındaki süre bakımında 11 kişide 12 reaksiyon (%100) saptanmış olup, 9 reaksiyon (%75)'un ilk 1 saat içinde (ani), 3 (%25) reaksiyonun ise 1-72 saat arasında (hızlı) meydana geldiği saptanmış ancak hiçbir hastada geç tip reaksiyon görülmemiştir.

İlaç reaksiyon şüphesi ile başvuran 68 hastanın tamamı farklı ilaç etkenlerine karşı provakasyon testleri ile değerlendirildi. Reaksiyonlara en sık neden olan ilaç olarak belirlenen beta laktam antibiyotikler idi. Beta laktam antibiyotikler içinde amoksisilin klavulonat en sık sorumlu etken olarak saptandı.

İlaç reaksiyonları'nın çocuklarda neden olduğu morbidite, mortalite ve yattığı ekonomik kayıplara ilişkin veriler arttıkça konu ile ilgili çalışmaların gerekliliği daha iyi



anlaşılmaktadır. Çocuklarda ilaç reaksiyonlarına ilişkin epidemiyolojik ve demografik özelliklerin belirlenmesi reaksiyonlarda izlenecek yaklaşımın yanısıra; önlenabilirliği açısından da yararlı bilgiler sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** İlaç reaksiyonu, çocuk, risk faktörleri



## ABSTRACT

### RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WHO ADMITTED TO OUR DEPARTMENT WITH DRUG REACTION

In this retrospective study, We investigated the results of 68 patients who admitted to the, Department of Child Health and Diseases, Discipline of Child Allergy and Immunology because of drug reaction between August 2015 and September 2018 in University of Dokuz Eylül. Drug allergy was defined in only 11 patients among the 68 patients.

When we evaluated the patients with suspected drug allergy in terms of atopy (atopic dermatitis, urticaria, allergic rhinitis, nutrient / inhaler allergy, asthma); 33 (48.5%) patients had no atopy and 35 (51.5%) patients had a history of atopy.

We analyzed the eosinophil levels ( $\text{mm}^3 / \text{cell}$ ) of 62 patients of 68 patients who applied with suspicious of drug allergy. We detected the  $295.48 \text{ mm}^3/\text{cell}$  average level of eosinophil. When we divided these patients as a allergy reaction positive and negative, we observed that Average level of eosinophil in 52 patients with allergy reaction negative and 10 patients with allergy reaction positive was  $325.38 \text{ mm}^3/\text{cell}$  and  $140 \text{ mm}^3/\text{cell}$ , respectively.

We compared the patients in terms of total IgE and eosinophil levels, taking into account atopia in the clinical history of our patients. The average of total IgE levels in the patients with atopy was 275 IU/mL and the average of total IgE levels in the patients with no atopy was 167 IU/mL

We focused on eosinophil levels of patients we grouped in terms of atopy; the eosinophil average level of patients with no atopy was  $314 \text{ mm}^3/\text{cell}$  and those of patients with atopy was  $279 \text{ mm}^3/\text{cell}$

12 reactions(100%) were determined in 11 patients in terms of the time interval between the application of the last dose of the drug responsible for the reactions and the occurrence of the reaction. While 9 reactions(75%) of them were determined in first 1 hours (sudden), 3 reactions of them (25%) were determined in 1-72 hours(rapid). But no patient was observed delayed-type reactions

All of 68 patients who apply with suspicious of drug reaction were evaluated by provocation test against different drug ingredients. beta-lactam antibiotics were

determined as the most common drug causing the reactions. Amoxicillin clavulanate among beta lactam antibiotics was determined as the most responsible ingredient.

As data about morbidity, mortality and resulting economic loss that drug reaction causes in children increase, necessity of studies on the subject is better understood. Determination of epidemiological and demographic characteristics in children can provide beneficial information about the irreventability as well as the approach to be followed in these reactions.

**Keywords:** Drugreaction,pediatry, risk factors



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tıbbi bilimlerdeki gelişmelere bağılı olarak ilaç kullanımının artmasıyla birlikte, ilaç alerjisi gibi ilaçların istenmeyen yan etkilerinde de ciddi bir artış olmuştur. Bu yönüyle önemli bir halk sağılığı sorunu haline gelen ilaç alerjileri; hem hastane başvurusu hem de hastaneye yatış nedenleri arasında önemli bir orana ulaşmıştır.

İlaç reaksiyonları (İR) konusunda farklı tanımlamalar bulunmakla birlikte genellikle; bir ilacın profilaksi, tanı veya tedavide kullanılan dozlarına karşı beklenilmeyen, zararlı etkilerinin bir yansıması olarak bilinir(1). Günümüzde artan ilaç çeşidi ve kullanımına bağılı olarak ortaya çıkan ilaç reaksiyonları, dünya genelinde giderek artan sıklıklarının yanı sıra önemli morbidite ve ekonomik kayıp nedeniyle de önem arz etmektedir. Bu nedenle; ilaç reaksiyonlarının yarattığı olumsuzluk, sadece hastane başvurusu ve hastanede yatış süresinin uzamasıyla sınırlı kalmayıp, kalıcı sakatlık ve hatta ölümlerle bile sonuçlanabilmektedir (2). Dünya genelinde ilaç güvenliği ve tolerasyonu ile ilgili olarak yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğu erişkinleri kapsamaktadır. Ancak farmakolojik özellikler bakımından ilaçların, erişkin ve çocuklarda farklılık göstermesi, erişkinlerde yapılan çalışma sonuçlarının direkt olarak çocuklara uyarlanmasını engelleyen en önemli etmenlerden birisidir (2). 2000'li yılların başından itibaren çocuklarda İR'nin sıklığı, güvenli ilaç kullanımı ve İR'nin bildirimini önemi konusunda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda; ilaç reaksiyonlarının erişkinlerde çocuklardan daha sık görüldüğü yönündeki yaygın düşünce de değişmeye başlamıştır. (3). Nitekim İR'nin insidansı konusunda pediatrik popülasyonda yapılan bir metaanaliz çalışmasında, hastanede yatan çocuklar arasında %9.5, ayaktan tedavi alanlarda ise %1.46 olarak bildirilmiştir (4). Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuklarda ölüme yol açan nedenler sıralamasında, ilaç reaksiyonlarının altıncı sırada bulunduğu bildirilmiştir(5). Ayrıca 38 ay boyunca ilaç reaksiyonu konusunda takibe alınan iki yaşından küçük çocuk hastalarla ilgili olarak yapılan başka bir çalışmada da, İR sonucu 243 ölüm vakasının meydana geldiği bildirilmiştir(3). Bunların yanısıra, ilaç reaksiyonlarının ekonomik yansımaları konusunda erişkinlerde yapılan başka bir çalışmada ise, tedavi maliyetlerinde yılda 1.6-4.2 milyar Amerikan Doları arasında artışa neden olduğu bildirilerek, konunun ekonomik kayıplar nedeniyle de önem taşıdığı vurgulanmaya çalışılmıştır.(6).

Sonuç olarak; İ laç reaksiyonlarının çocuklarda neden olduğu morbidite, mortalite ve yarattığı ekonomik kayıplara ilişkin veriler arttıkça, konu ile ilgili çalışmaların gerekliliği daha iyi anlaşılmaktadır. Bu nedenle; çocuklarda İR'na ilişkin epidemiyolojik ve demografik özelliklerin belirlenmesine katkı oluşturunca ve ilaç reaksiyonlarında izlenecek yaklaşımların yanısıra; önlenabilirliği açısından da yararlı bilgiler sağlayabilme potansiyeli yadsınamaz.

Bu alışmamızda amacımız; Ağustos 2015–Eylül 2018 tarihleri arasında ilaç reaksiyonu (İR) nedeniyle İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerjisi Polikliniğine başvuran veya Anabilim dalımıza ait diğer birimlerden konsülte edilen olgulara ait verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi yoluyla İR'nın görölme sıklığı, reaksiyonların tipi, ciddi reaksiyonların oranı, hastalara ait risk faktörleri, tedavi süresi ve tedavinin uygulama yolu ile ilişkisi gibi konularda bilgi edinmektir.

Çalışmanın sonucunda elde edilecek verilerin çocuklarda İR nın önemine dikkat çekilmesi ve toplumda antibiyotik ve analjezik gibi ilaçların gereksiz kullanılmaması gibi konularda bilinç oluşmasına katkı sağlayarak yararlı olacağını düşünürüz

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İLAÇ REAKSİYONLARININ TANIMI

Dünya Sağlık Örgütü'nün İlaç Reaksiyonu konusunda yaptığı tanımlamaya göre; bir hastalığın profilaksi, tanı ve tedavisinde veya fizyolojik fonksiyonların modifikasyonunda kullanılan dozlarda ilaca karşı gelişen zararlı ve beklenilmeyen cevap olarak tanımlamıştır (7)

Laurence ise, ilaç kullanımına bağlı oluşabilecek minör reaksiyonları dışlamak amacıyla; daha farklı bir tanımlama yapmıştır. Buna göre; bir ilacın tedavi (veya profilaksi veya tanı) için planlanan dozlarına bağlı, dozun azaltılmasını veya ilacın geri çekilmesini gerektiren ve/veya sonraki uygulamaların tehlike oluşturacağını düşündüren zararlı veya istenmeyen etkisi şeklinde bir tanımlamanın daha uygun olacağını ileri sürmüştür(8).

Laurence'ın sadece ilaçları gözönüne alarak yaptığı bu tanımlamaya karşılık, Edwards tarafından ilaç yerine ilaç dışı olarak tanımlanan ve tıbbi ürünleri de dahil eden benzer bir tanımlama daha yapılmıştır. Buna göre; bir tıbbi ürün kullanımı ile ilişkili müdahale sonucunda gelişen, sonraki uygulamada tehlike yaratacağı öngörülen, korunma veya spesifik tedavi veya doz rejiminin değiştirilmesi veya ilacın geri çekilmesini gerektiren hoş olmayan veya zararlı reaksiyonlar ifadesi kullanılarak tanımlamada değişiklik yapılmıştır(9). Terminolojide genellikle ilaç reaksiyonu, ilaç hipersensitivitesi ve ilaç allerjisi terimlerinin birbirlerinin yerine yanlış kullanımından kaynaklanan bir kavram kargaşası bulunmaktadır. İlaç reaksiyonu terimi etyoloji, mekanizma ve tipine göre ayırd edilmeksizin ilaca bağlı olarak ortaya çıkan tüm reaksiyonları kapsayan genel bir tanımlamadır. Oysa ilaç hipersensitivitesi ve ilaç allerjisi terimlerinin anlaşılması için öncelikle hipersensitivite ve allerji terimlerinin anlaşılması gereklidir. Hipersensitivite kavramı; normal bir kişi tarafından tolere edilebilen bir doza karşı, başka bir kişide oluşan ve görülen semptom ve/veya bulgulardır. Allerji kavramı ise; spesifik immünolojik mekanizmalarla oluşan hipersensitivite reaksiyonu olarak tanımlandığından, antikor aracılı veya hücre aracılı olarak meydana gelebilir. İlaç hipersensitivitesi; Tip-I, II, III, IV allerjik reaksiyonları kapsayabildiği gibi non allerjik (örnek: aspirin hipersensitivitesinde tek dozla kulak çınlaması oluşması) şekilde de olabilir. (10)

## 2.2. İLAÇ REAKSİYONLARI ve SINIFLANDIRILMASI

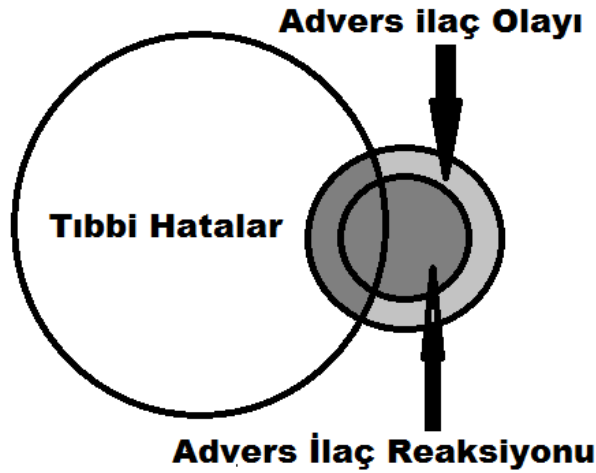
Herhangi bir ilacın, terapötik etkisi ne olursa olsun, her zaman zarar verebilme potansiyelini de beraberinde bulundurur. Diğer bir ifadeyle; istenmeyen ilaç reaksiyonları veya Adverse reaksiyonlar, ilaç uygulamasına dayalı tedavilerin kaçınılmaz bir sonucudur (11). .Bunu destekleyen bir durum olarak; İlaçların ruhsatlandırılma işleminde primer rolü bulunan Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), ruhsatlandırdığı hiçbir ilacın yüzde yüz güvenli ve etkili olduğu garantisini veremez. Bu nedenle ilaçların tedavi edici özelliklerinin yanı sıra potansiyel olarak riskleride beraberinde barındırdığı unutulmamalıdır. (11). Ancak ilaç yan etkisinin ilacın farmakolojik özellikleri ile ilişkili olduğu konusunda belirsizlik bulunduğu, WHO tarafından belirtilmesine rağmen, ilaçlar zararlı olmaktan ziyade, yararlı olabilecek şekilde formüle edilmiştir. (9).

Adverse ilaç reaksiyonları, adverse ilaç olayları ve tıbbi hata terminolojileri için de çeşitli tanımlamalar bulunmaktadır(12). Örneğin “**advers ilaç olayı**” denildiğinde; bir ilacın aşırı dozlarda kullanımından veya kullanım şeklindeki değişimlerden kaynaklanan reaksiyonlar kastedilir. Bunun içerisinde, doz azaltılması ve ilaç kullanımına ara verilmesi gibi koşulların yanısıra fazla miktarda ilaç kullanımına dayalı toksik etkilerde dahildir. İlaçların neden olduğu “**toksik etki**”, istenilen terapötik etkinin abartılması olarak ortaya çıkan ve normal dozlarda yaygın olmayan bir etki olmakla birlikte, bireyin genetik yapısının da etkisi bulunmaktadır: Bu nedenle “**toksik etki**” veya “**yan etki**” gibi diğer terimlerden ziyade genel olarak hepsini kapsayan ‘**adverse etki**’ terimi kullanılır. Dünya Sağlık Örgütü’nün tanımlamasına göre ise ‘**adverse ilaç reaksiyonu**, zararlı ve istenmeden yapılan ve normal olarak insanlarda profilaksi, tanı veya hastalığın tedavisi için veya fizyolojik fonksiyonun modifikasyonunda kullanılan ilaca herhangi bir cevap ’ olarak tanımlanır (13). Benzer şekilde bir ilacın profilaksi, tanı veya tedavi amacı ile kullanımı sırasında veya sonrasında oluşan istenmeyen etkiler de, “ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu”, “ilaç ters etkisi” veya “ilaç reaksiyonu” (İR) şeklinde tanımlanabilmektedir. (1).

İlaçlara karşı alerjik reaksiyonlar (AR'ler) veya hipersensitivite reaksiyonları ise, ilacın bilinen toksik özelliklerinden kaynaklanmayan, fakat ilaçtan ya da metabolitinden bir veya daha fazla immunolojik mekanizmaya bağlı olan adverse reaksiyonlardır (14). Hastalar ve hekimler genellikle tüm Advers İlaç Reaksiyonlarına, immünolojik temele dayanan alerjik reaksiyonlar olarak bakarlar fakat ilaç alerjisi veya ilaç hipersensivitesi

terimi ile sadece bir immünolojik mekanizmanın aracılık ettiği reaksiyonlar kastedilir. Bazı durumlarda immünolojik temele dayanmayan ancak klinik belirtiler bakımından benzerlik gösteren psödoalerjik reaksiyonlarda bulunmaktadır (10). İmmünolojik temele dayanan alerjik reaksiyonlar ile non immünolojik olan psödoalerjik reaksiyonlar, Advers ilaç reaksiyonları (ADR) içinde yer alırlar. Psödoalerjik reaksiyonlar adaptif bağışıklık sisteminin saptanabilir reaksiyonları dışında alerjik reaksiyonların özelliklerine sahip olması ile karakterizedir. Konuyla ilgili önemli diğer bir kavramda, Tıbbi hatalar"dır. Hastaya sunulan sağlık hizmeti sırasında kasıtsız bir aksaklıktan kaynaklanan ters veya beklenmeyen tüm olaylar tıbbi hata olarak kabul edilir. Tıbbi hatalar; ilacın reçetelenmesi sırasındaki yanlış yazım, yanlış okuma veya yanlış bilgilendirmelerden kaynaklanabilir. Bu nedenle, geniş kapsamlı bir kavram olan tıbbi hataların ancak çok az bir kısmı advers ilaç olayına katkı sağlar (Şekil-1).

İlaç reaksiyonları, yaşamı tehdit edebilecek durumlara neden olabilmesi, hastanede yatış süresini uzatabilmesi, tedavi maliyetini artırabilmesi nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur. İlaç reaksiyonları (İR) konusunda günümüze kadar çok çeşitli sınıflamalar yapılmış olup bunlar arasında en çok kullanılan ve kabul gören; Öngörülen İlaç reaksiyonları ile Etiyolojik özellikleri esas alan iki sınıflama üzerinde durulacaktır:



Şekil-1 Tıbbi hatalar ve Advers ilaç olayı arasındaki ilişki



### 2.2.1. Öngörülebilir İlaç Reaksiyonları:

Rawlins ve Thompson tarafından 1977 yılında yapılan sınıflamaya göre; İlaçların farmakolojik özellikleri esas alınarak toplumun tamamında veya duyarlı küçük bir alt grubunda görülme ihtimalini esas alan sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre reaksiyonlar; tip A ve tip B olarak ikiye ayrılır. A harfi, İngilizce “**augmented**” (artırılmış, abartılmış) kelimesine karşılık olarak kullanıldığından, Tip A olarak tanımlanan bu grupta meydana gelen ilaç reaksiyonları, ilaçların farmakolojik özellikleri ve dozları ile çok yakın ilişki içindedir. Buna göre; ilacı yeterli doz ve sürede alan normal insanların çoğunda ilaç reaksiyonu görülebilme ihtimali bulunduğundan, önceden tahmin edilebilen karakterdedir. Tip B reaksiyonlar ise, İngilizce “**bizarre**” (tuhaf, garip) kelimesine karşılık gelen B harfiyle özdeşleştirilmiş olarak, ilaçların farmakolojik özelliklerine veya uygulandıkları doz ve süreye bağlı olmaksızın, populasyonun sadece duyarlı olan küçük bir kısmında görülebilir ve önceden tahmin edilemezler. Bu sınıflama Tablo 1’de özetlenmiştir. İlaç reaksiyonlarının büyük bir çoğunluğu A tipi reaksiyonlar olup, B tipi reaksiyonlar sadece tüm İR’nin %10-15’ini oluşturur. B tipi reaksiyonlar içinde immün mekanizmalarla oluşanlar ise tüm İR’nin %6-10’unu oluşturmaktadırlar (15) (Tablo-1).

**Tablo 1. İlaç Reaksiyonlarının Sınıflaması**

<b>Tip A:</b> İlaçların farmakolojik özellikleri ve dozları ile ilişkili, ilacı yeterli doz ve sürede alan normal insanların çoğunda görülebilen ve önceden tahmin edilebilen reaksiyonlar	<b>Aşırı doz</b>	Asetaminofene bağlı karaciğer yetmezliği
	<b>Yan etki</b>	Metilksantinlere bağlı bulantı, baş ağrısı
	<b>Sekonder /indirekt etki</b>	Antibiyotiklere bağlı gastrointestinal florada değişiklik
	<b>İlaç etkileşimi</b>	Eritromisine bağlı teofilin/digoksin kan düzeyinde artış
<b>Tip B:</b> İlaçların farmakolojik özelliklerine veya uygulandıkları doz ve süreye bağlı olmayan, populasyonun sadece duyarlı olan küçük bir kısmında görülebilen ve önceden tahmin edilemeyen reaksiyonlar	<b>İntolerans</b>	Aspirinin tek dozu ile kulak çınlaması
	<b>İdiosinkrazi</b>	G6PD eksikliği olanlarda antioksidan ilaçlara bağlı anemi
	<b>İmmünolojik</b>	Beta laktam grubu antibiyotiklere
	<b>İR (allerji)</b>	bağlı anafilaksi

(15)

### 2.2.2.Etyolojik Sınıflama:

Bu sınıflamaya göre İlaç Reaksiyonları; immün ve non immün olarak iki alt kategoride değerlendirilmekte olup sınıflama esasları Tablo 2'de özetlenmiştir (16). İmmün mekanizmalarla oluşan ilaç reaksiyonları, ortaya çıkış sürelerine göre Ani "immediate", hızlı "accelerated" ve geç "delayed" reaksiyonlar olarak üç tiptir. Ani "immediate" reaksiyonlar parenteral uygulamadan sonra 20 dakikada, oral uygulamadan sonra ise 1 saat içinde ortaya çıkan Ig E aracılı reaksiyonlardır. Erken reaksiyonlarda IgE aracılı Tip I ve anafilaktoid mekanizmalar sorumluyken, erken olmayan reaksiyonlarda asıl olarak Tip II, III ve IV aşırı duyarlılık mekanizmaları sorumlu olmakla birlikte Tip I reaksiyonun da rolü olabileceği gözönünde bulundurulmalıdır (10). Hızlı "accelerated" reaksiyonlar; yine IgE aracılığıyla oluşan ancak 1-72 saat arasında ortaya çıkan reaksiyonlardır. Geç "delayed" reaksiyonlar ise, 72 saatten sonra ortaya çıkan ve genellikle tip I dışındaki immün mekanizmalarla oluşan reaksiyonlardır (17). İmmün mekanizmalarla oluşan reaksiyonlar klinik semptomlara yol açan immün mekanizma açısından Gell ve Coombs sınıflamasına göre incelenebilmekle birlikte bazı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında rol alan mekanizmanın belirsizliğinden kaynaklanan sınıflama zorluklarını da bünyesinde barındırır (16). Bu reaksiyonlara örnek olarak bazı kutanöz ilaç reaksiyonları (makülopapüler ekzantem, eritrodermi, ekfoliyatif dermatit, fiks ilaç erüpsiyonları) ve spesifik ilaç hipersensitivite sendromları (karbamazepin ile antikonvülzan hipersensitivite sendromu) sayılabilir (16)..Tablo 3. İlaçlara karşı gelişen allerjik cevapların özellikleri arasında; doza bağlı değildir, çok küçük dozlarda ilaç reaksiyonlarına neden olabilir. İlk alımında inkübasyon periyodu olmasına rağmen ikinci alımda inkübasyon süresi yoktur. İlacın farmakolojik özellikleri ile korelasyon göstermez. Belirgin klinik görünümler arasında; anafilaksi, ürtiker, artrit, astım ve lenfadenopati bulunur. İlacın düşük dozda alınması ile genellikle tekrarlar. Antihistaminik ve kortikosteroidlere kısmen cevap verir. İmmünolojik temele dayanan allerjik ilaç reaksiyonları, daha önce belirtildiği gibi Tip-1, II, III ve IV olarak kategorize edilmektedir. Bunlar; aşağıda verildiği gibi Tablo-2, 3 te özetlenmiştir.

Tablo 2. İmmün ve immün olmayan ilaç reaksiyonları

İmmün	<b>Tip- I reaksiyon</b> (Ig E aracılı)	Beta-Laktam antibiyotiklere bağlı anafilaksi
	<b>Tip- II reaksiyon</b> (sitotoksik)	Penisiline bağlı hemolitik anemi
	<b>Tip-III reaksiyon</b> (immün kompleks)	Anti timosit globüline bağlı
	<b>Tip-IV reaksiyon</b> (gecikmiş, hücre aracılı)	Topikal ilaçlara bağlı kontakt dermatit
	<b>Spesifik T hücre aktivasyonu</b>	Sulfanomidlere bağlı morbiliform döküntü
	<b>Fas/Fas ligand bağlı Apoptoz</b>	Stevens- Johnson sendromu
İmmün olmayan	<b>Tahmin edilen Farmakolojik yan etki</b>	Antihistaminiklere bağlı ağız kuruluğu
	<b>Tahmin edilen sekonder etki</b>	Antibiyotik kullanımı sırasında pamukçuk
	<b>Tahmin edilen ilaç toksisitesi</b>	Methotreksata bağlı hepatotoksisite
	<b>İlaç –ilaç etkileşimi</b>	Erritromisin - teofiline bağlı konvulzyon
	<b>Tahmin edilemeyen psödoalerjik</b>	Radyokontrast madde kullanım sonrası reaksiyon
	<b>Tahmin edilemeyen anaflaktoid</b>	G6PD:eksikliği olanlarda primakin sonrası hemolitik anemi
	<b>Tahmin edilemeyen idiyosinkrazik</b>	Tek doz aspirin sonrası kulak çınlaması

**G6PD:** Glukoz- 6- fosfat dehidrogenaz, (16.)

### 2.2.2.1. Tip I (IgE'ye bağlı ilaç reaksiyonları):

Anafilaktik tip olarak ta bilinen bu tür erüpsiyonlar en çok penisiline bağlı olup, sıklıkla kaşıntı, ürtiker, anjioödem, bronkospazm, larinks ödemi, anafilaktik şok şeklinde seyretmektedir. Başlangıç sensitizasyonu 7-14 günde olur. Daha önce sensitize olanlarda ilacın alınmasından sonra dakikalar ve saatlar içinde ortaya çıkabilir. Klinik bulgular daha önceden alınmış bir ilacın çok ufak dozda da olsa tekrar alınmasıyla

görülür. Penisilin allerjilerinde önemli haptetik determinantlar major ve minör olmak üzere ikiye ayrılır. Major haptetik determinant grubu penisilloyl grubudur. Minör haptetik determinantlar ise penisilloate, penillioate, penisilolamin ve penaldattır. Proteinle irreverzibl olarak bağlanan major determinant grup penisilin yaklaşık %95'ini oluşturur

#### **2.2.2.2. Tip- II Reaksiyonlar (Sitotoksik ilaç reaksiyonları):**

Sitotoksik mekanizmaya bağlı immünolojik reaksiyonlarda deri, kalp, karaciğer, akciğer, böbrekler, kaslar, periferik sinirler ve kanın şekilli elemanları etkilenmekte, klinik olarak purpura, hemoliz, lökopeni ve büllöz ilaç erupsiyonu olarak görülmektedir. En çok penisilin, sefalosporinler, sulfonamidler ve rifampinle oluşmaktadır.

#### **2.2.2.3. Tip- III ilaç reaksiyonları (İmmün komplekslere bağlı):**

İmmün komplekslere bağlı ilaç reaksiyonlarına örnek olarak serum hastalığı verilebilir. Klinikte vaskülit, vaskülit benzeri lezyonlar, urtikaryal veya papüler döküntüler, ateş, artrit, nefrit, hemolitik anemi, nötrofil ve eozinofillerde artma, kompleman seviyesinde düşme şeklinde belirtilerle seyreder. Bazen immün kompleks reaksiyonuna sebep olan ilaçlar; antilenfosit immünglobulinler, penisilinler, sulfonamidler, tiourasiller, yılan antiserumları ve streptomisindir. Başlangıç sensitizasyonu genellikle 7-10 günde olur, fakat 28 güne kadar da uzayabilir. Daha önce sensitize olanlarda semptomlar ilaç alımından 12-36 saat sonra ortaya çıkar.

#### **2.2.2.4. Tip- IV (Hücresel ilaç reaksiyonları):**

Geç tip aşırı duyarlık reaksiyonları olarak da adlandırılan bu tip reaksiyonlar kontakt ilaç sensitivitesinde gösterilmiştir. Sarmaşık, penisilin veya neomisin gibi topik ilaçlarla oluşabilir. Sensitize lenfositler ilaçla reaksiyona girer, sitokinler salgılanarak kutanöz inflamasyonu başlatır. Derinin herhangi bir yerinin antijenle teması ile ekzematöz reaksiyon oluşur. Eğer antijen emilip dolaşıma geçerse jeneralize reaksiyon görülebilir. Lezyonlar 24-48 saatte belirginleşir.

İlaça özgü T hücrelerinin farklı alt populasyonları, enflamatuar deri lezyonlarına neden olduğu anlaşıldıktan sonra, Pichler ve ark. Gell ve Coombs tip IV reaksiyonlarının

bir alt sınıflamasını önermişlerdir (18). Onlara göre, tip IVa, tüberküline verilen yanıtta olduğu gibi, baskın olarak bir Th1 paterni tarafından belirlenir. Tip IVb, eozinofili için sorumlu olan yüksek düzeyde IL-5 ile Th2 paternini içermektedirler. Tip IVc, makülopapüler ekzantemde bulunan sitotoksik CD8 + T hücrelerini ve CD4 + T hücrelerini kapsar ve aktive edildiğinde büllöz ekzantemde olduğu gibi FasL'yi eksprese eder. Son olarak, T hücrelerini üreten IL-8 içeren tip IVd nötrofiller için kemotaktik faktördür. İkinci durumda, lezyonlarda nötrofil birikimi olabilir ve keratinositler, MHC moleküllerinin sınıf II ifadesini arttırmadan IL-8 üretimini sunabilirler. Orijinal olarak tüberküline T hücre reaksiyonlarını tanımlamak için kullanılan gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları terimi, çeşitli T hücresi aracılı immün mekanizmaların bir koruyucu terimi haline gelmiştir.

#### **2.2.2.5. Psödoalerjik reaksiyonlar (Non Ig E aracılı Hipersensivite):**

ilaçlara karşı gelişen hipersensivite reaksiyonları, bağışıklık sistemi tarafından spesifik olarak tanınmayı gerektirmez, ancak genel hipersensitivite reaksiyonlarını tanımlamak için "alerji" terimi kullanılır. "Psödo alerji" terimi, klinik olarak alerjiyi taklit eden reaksiyonları tanımlamak için kullanılmakla birlikte, hiçbir spesifik immün aracılı mekanizma aslında bununla ilişkili değildir (19) 'Psödoalerjik' reaksiyonlar birçok ilaç tarafından sağlanabilir, ancak bazı ilaçlar bu durumu daha sık ortaya çıkarabilme potansiyeline sahiptir. (Radyokontrast içerikler (RCM), nöromusküler bloke edici ajanlar (NMBA), Nonstroidal anti inflamutar ilaçlar (NSAIDs)). Yapılan çalışmalar, bazı ilaçların hem psödoalerjik hem de muhtemelen gerçek alerjik reaksiyonlara yol açabildiğini ortaya çıkarmıştır. Bu reaksiyonların çoğu, daha hafif ani reaksiyonların (eritem, ürtiker) klinik özelliklerini taklit etmenin yanı sıra diğer yönleriyle de anafilaksiye neden olabilirler. Çünkü, anafilaksi araçları, spesifik olmayan immünolojik mekanizmalarla serbest bırakılabildiğinden, psödo alerjik reaksiyonların klinik semptomları sıklıkla alerjik reaksiyonları taklit eder. Bu nedenle bu reaksiyonları karakterize etmek için sıklıkla "anafilaktoid" terimi kullanılır (20) En iyi bilinen mekanizmalar şunları içerir: Kompleman sisteminin immünolojik olmayan aktivasyonu Araşidonik asit metabolitlerinin sentez ve salınım yollarındaki değişiklikler, NSAID'lere, özellikle aspirine karşı toleransla sonuçlanır. NSAID ile indüklenen psödoalerjik reaksiyonlar için, gerçek IgE aracılı alerjilerden daha yavaş (genellikle 10-15 dakika) ortaya çıkma eğilimi gösterirler.

**Tablo 3. Gell ve Coombs sınıflamasına göre ilaç reaksiyonlarında rol oynayan immün mekanizmalar (21)**

<b>İmmün reaksiyon Tipi</b>	<b>Mekanizma</b>	<b>Klinik bulgular</b>	<b>Görülme zamanı</b>
<b>Tip I (IgE aracılı)</b>	İlaç-IgE kompleksi, mast hücrelerine bağlanarak histamin ve inflamatuargmediatörleri n salınımına yol açar.	Ürtiker, anjioödem, bronkospazm, kaşıntı, kusma, ishal, anafaksi	İlaçla temastan dakikalar veya saatler sonra
<b>Tip II (sitotoksik)</b>	Spesifik IgG veya IgM antikorları ilaç-hapten bağlanmış hücreleri hedef alır.	Hemolitik anemi, nötropeni, trombositopeni	Değişken
<b>Tip III (immün kompleks)</b>	İlaç -antikor kompleksinin dokulara çökmesi ile kompleman aktivasyonu ve inflamasyon gelişir.	Serum hastalığı, ürtiker, ilaç ateşi, vaskülit, glomerülonefrit	İlaç temastan 1-3 gün sonra
<b>Tip IV (gecikmiş hücre aracılı)</b>	<b>Tip IVa:</b> Th1 hücrelerinden salınan IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ etkisi ile makrofaj aktivasyonu	Kontakt dermatit (Tip IVc ile birlikte)	İlaçla temastan 2-7 gün sonra
	<b>Tip IVb:</b> Th2 hücrelerinden salınan IL-4, IL-5, IL-13 etkisi ile eozinofil aktivasyonu	Eozinofili ile birlikte makülopapüler ekzantem	
	<b>Tip IVc:</b> Sitotoksik T hücrelerinden salınan perforin ve granzyme B etkisi ile sitotoksik T hücre aktivasyonu	Kontakt dermatit, makülopapüler ve büllöz ekzantem, hepatit	
	<b>Tip IVd:</b> T hücrelerinden salınan CXCL8, GM-CSF etkisiyle nötrofil aktivasyonu	AGEP*	

(15,22.) \*AGEP: Akut jeneralize ekzantömatöz

### 2.3. İLAÇ REAKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Genel olarak çocuk popülasyonu, heterojen yapısından kaynaklanan fizyolojik farklılıklar nedeniyle, ilaçların farmakolojik ve farmakodinamik etkileri açısından büyük risk altında bulunan grup olarak değerlendirilir. Ayrıca; çocukluk yaş grubunda çok az sayıda faz III ve faz IV klinik çalışma olması, ilaç reaksiyonlarıyla ilgili bildirimlerin birçok ülkede gönüllülük esasına dayalı olması, çocukluk çağındaki istenmeyen ilaç reaksiyonlarıyla ilgili gerçek insidansın saptanmasını oldukça zorlaştırmaktadır (23-25) Çocuk yaş grubunda hastanede yatanlar arasında İR' sıklığını araştıran farklı çalışmalarda, ilaç reaksiyonlarının %0.6 ile %42 arasında değişen oldukça geniş bir yelpazede dağılım gösterdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (26-29)

İlaç reaksiyonlarının çocuklardaki prevalansına yönelik olarak farklı araştırmacılar tarafından yapılan bazı çalışmalarda ise, prevalansın % 1 ile % 7,3 arasında değiştiğini, ancak genel popülasyonda ise yaklaşık %15 dolayında olduğunu göstermiştir (30-33). En çok etkilenen yaş gruplarının belirlenmesine yönelik olarak 8 aylık bebeklerin de dahil edildiği bir çalışmaya göre; ADR'nin yaşamın ilk kırk yılı boyunca daha yüksek olduğu görülürken, ilk 10 yıl içinde en yüksek pik değerine ulaştığı belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada; Yeni doğanların insidansı % 5 saptanırken, 1-2 yaş arası çocukların % 11 ve 3-10 yaş arası çocuklarda ise % 9 olarak belirlenmiştir (34). Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde hastanede yatan hastaları kapsayan bir metaanaliz çalışmasında, ölüm sebepleri arasında ilaç reaksiyonlarının 4 ve 6. sıralar arasında yer aldığı bildirilmiştir (8). İngiltere'de yapılan benzer bir çalışmada da hastaneye yatış gerektiren İR'nin yılda 5700 ölüme neden olduğu belirlenmiştir(35).. Amerika Birleşik Devletleri'nde pediatrik yaş grubuna ait 585000 kişinin dahil olduğu retrospektif bir çalışmada ise, İR'larıyla ilgili olarak hastaların %78'inin poliklinik ve %12'sinin ise acil başvurusu yaptığı belirlenmiştir.(36). Ayrıca çocuklarda İR'nin insidansını saptamaya yönelik 1964-2009, 1973-2000 ve 2001-2007 yılları arasında yapılmış tüm prospektif çalışmaların değerlendirildiği metaanaliz çalışmalarına göre aşağıda verilmiş insidans değerleri saptanmıştır. Buna göre farklı popülasyonlarda ve farklı araştırmacılar tarafından saptanan ilaç reaksiyonları; genel olarak 3 kategoride değerlendirilmiştir. Birinci olarak, hastanede yatan çocuklarda ortaya çıkan ilaç reaksiyonları, ikinci olarak hastane yatışına neden olan ilaç reaksiyonları ve son olarak da ayaktan tedavi olanlardaki ilaç reaksiyonları şeklindedir. Bunlar arasında ilaç reaksiyonu insidansı

bakımından en yüksek grup olarak, hastanede yatan çocuklarda meydana gelen ilaç reaksiyonları gelirken, ilaç reaksiyonu bakımından insidansı en düşük grup ise ayaktan tedavi olanlar oluşturmakta olup bunlar Tablo 4'de sunulmuştur.. (4). İspanya, Portekiz, Eski Yugoslavya, ve Türkiye olmak üzere 4 ayrı ülkede gerçekleştirilen prospektif çalışmalarda da, ilaç reaksiyonu ile ilgili olarak farklı kategorilerden elde edilen insidans değerleri bulunmuştur. Örneğin İspanyada yapılan çalışmada hastanede yatan çocuk hastalarda İR ile ilgili saptanan insidans değeri %16,5 iken yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan çocuk hastalarda ise %36,6 olarak belirlenmiştir. (37).

**Tablo 4- Hastanede yatan çocuklarda İlaç Reaksiyonu ile ilgili olarak yapılan meta analiz çalışma sonuç ve karşılaştırmaları**

Yıllara göre	Kaynak çalışma	İnsidans
1964- 2009 yılları arası	<i>Smyth ve ark. (38)</i>	0,6-16,8
	<i>Gonzales-Martin ve ark. (39)</i>	16.78
	<i>Martinez-Mir ve ark. (40)</i>	13.70
	<i>Turner ve ark. (41)</i>	11.52
	<i>McKenzie ve ark. (42)</i>	11.08
	<i>Gill ve ark. (43)</i>	10.64
1973- 2000 yılları arası	<i>Whyte ve Grenan (44)</i>	7.01
	<i>Choonara ve Haris (45)</i>	6.0
	<i>Vasquez De La Villa ve ark (46)</i>	5.60
		4.35
2001-2007 yılları arası	<i>Clavenna ve Bonati (47)</i>	10,9

Yine İspanya'da ilaç reaksiyonlarının bildirimine dayalı bir başka çalışmada, 14 yaş ve altındaki hastalarda İR oranı %9,8 olarak bulunmuştur (48.) Portekizde kendiliğinden bildirim yöntemi ile yapılan ve erişkin popülasyonda İR'nın prevalansını araştıran diğer bir çalışmada, ilaç allerjisi prevalansı %7.8 olarak saptanmıştır (49.) Eski Yugoslavya'da süt çocuğu ve okul öncesi yaş grubunda olup ayaktan tedavi alan 2359 çocuktan 63 tanesinde de İR bildirilmiştir (50). Ülkemizde ise 2008 yılında Doğu Karadeniz Bölgesinde yapılan bir çalışmada, 6-9 yaş arası okul çocuklarında ailelerin anket sorularına verdikleri cevaplara göre İR'nın prevalansı %2.8 olarak saptanmıştır (51).



Çocuklarda istenmeyen ilaç reaksiyonlarıyla ilgili olarak yapılan çalışmalar, antibiyotiklerin birinci sırada yer aldığını göstermiştir. Antibiyotikler arasında % 55 ile Beta-Laktam grubu ilk sırada bulunurken, bunu sırasıyla %9,8 ile aminoglikozidler, tetrasiklin, vankomisin ve nitrofurantoin grubunun takip ettiğini, makrolidlerin ise %9,5 ile en son sırada yer aldığını ortaya çıkarmıştır.(52-56). Tablo-5

İstenmeyen ilaç reaksiyonlarıyla ilgili olarak 214 çocuğun dahil olduğu bir çalışmada da; % 21.5 luk oran ile antibiyotikler ilk sırada yer alırken, ardından % 16 ile kortikosteroidlerin ve % 4'lük oranlarla Anti Tbc ve immünsupresif ajanların oluşturduğu saptanmıştır.[56]. Ayrıca her 5 çocuktan dördünün hastaneye yatışından ve hastanede yatış sürelerinin uzatılmasından ADR nin sorumlu olduğu anlaşılmıştır.(57). İstenmeyen ilaç reaksiyonu ile ilgili 12.628 çocuktan oluşan bir kohort çalışmasında da, çocukların %1.2'sine karşılık gelen 150 çocukta, tedavi başlangıcından sonraki 3 gün içinde ADR gelişirken, bunların % 47'nin antibiyotik, % 31'i bağışıklama,% 11, solunum yolu ve% 4 ünün gastrointestinal ajanlara karşı geliştiği raporlanmıştır. [58,] .Genel olarak, bebeklik döneminde ortaya çıkan ilaç bağımlı alerjik reaksiyonlar, erişkin döneme dahil edilmeleri nedeniyle gerçeği yansıtmazlar (59, 60). Nitekim teşhis ve tedavi amaçlı kullanılan ilaç, aşı ve benzeri farklı kategorilerdeki maddelerin oluşturduğu listede yer alan 99 maddenin anafeksiye neden olduğu bilinmekle birlikte, en fazla yazılan 1000 reçetenin en azından %70 nin de istenmeyen ilaç reaksiyonlarını provoke ettiği düşünülmektedir. [59].

**Tablo-5. Alerji ve psödoalerji gelişen ilaçların % prevalansı (61)**

<i>İlaç</i>	<i>Prevalans(%)</i>
Antibiyotikler genel	34
NSAIDs	39
Asetaminofen	2-7
ASA (AsetilsalisilikAsit)	15-21
Antikonvulsanlar	7
B vitaminleri	4-5
Dezenfektanlar (oral, deri)	2
Erithromisin	1
Insulin	2
İyotlu Bileşikler	3
Nöroleptikler	6
Penisillin	6-29
Propionik asid türevleri	2-8
Pyrazolone türevleri	1-40
Sulfonamidler	3-14

## 2.4. İLAÇ REAKSİYONLARI AÇISINDAN RİSK FAKTÖRLERİ

Pediyatrik hastalıkların tedavi ve kontrolünde kullanılan yeni ilaçların çeşitliliğindeki artışa paralel olarak, bu ilaçlara karşı gelişen istenmeyen **ilaç reaksiyonlarının** (ADR) spektrumunda da belirgin bir artış olduğu gerçektir. Sulfonamidlerin kullanıma girmesinden önce 1930'ların sonlarında ki advers ilaç reaksiyonu insidansı (ADR) yaklaşık %0,5 -%1.5'iken, yatan hastalardaki bu oranın günümüzde %15 -%30' dolayında olduğu belirlenmiştir (62) Yapılan bilimsel çalışma ve gözlemlere göre ilaçlar, alerjik ve psödoallerjik (PAR) olarak sınıflandırılabilirken, özellikle Anglo-Amerikalıların dahil olduğu diğer bazı araştırmacılar, bunları istenmeyen ilaç reaksiyonları olarak tanımlamanın besin alerjileriyle oluşabilecek kavram kargaşasının önüne geçmek açısından daha uygun olacağını ileri sürmüşlerdir. [63]. İlaç reaksiyonları bakımından risk faktörleri; hastaya, ilacın kimyasal yapısı ve dozuna, ilacın kullanılış biçimine ve tedavi dışında eşzamanlı seyreden hastalıklara göre farklılıklar gösterir. (Tablo-6).

Olumsuz ilaç reaksiyonları, çocuklarda da ilaç tedavisinin yaygın ve önemli bir komplikasyonudur. Geçtiğimiz on yıl boyunca, ilaç kullanımında ve yanıtında etkili olan genetik varyasyonların, çocuklardaki ilaç tedavisi ile ilişkili birçok önemli yan etki belirleyicileri arasında bulunduğu net bir şekilde anlaşılmaya başlanmıştır.

Kişiselleştirilmiş tıbbın son zamanlardaki ilgisi, insan hastalıklarının patofizyolojisi ve sonuçlarındaki genetik değişkenliğin önemini ortaya çıkarmıştır(73). Çocuklar söz konusu olduğunda genetiğin sağlık üzerindeki etkisi zaten yıllardır bilinmektedir. Örneğin on yıllardır çocuk doktorları tarafından bilinen, Kistik Fibrosis ve Duchenne Musküler Distrofi gibi genetik temele dayanan; Çocuk sağlığı, refahı ve yaşam beklentisi üzerinde önemli etkileri olan, birçok hastalık örneği vardır. Tedavi ile ilgili olarak, aşına olduğumuz ilaçların çoğu, son zamanlarda kullanılmış olmasına rağmen - 1937'de sulfanomid antibakteriyel aktivitesinin keşfiyle başlatılan Terapötik Devrimden beri - genetik faktörlerin terapötik sonuçları etkileme potansiyeli hep gözönünde bulundurulmuştur. (Weinshilbom, 1987 ).

Metabolik bir hastalık olan "Alkaptunüri" hastalığını tanımlayan Sir Archibald Garrod, insanların biyokimyasal olarak eşsiz bireyler olduğu gerçeğinin potansiyel önemini fark eden ilk araştırmacı olmasından dolayı tıbbi genetiğin babası olarak kabul edilmektedir.

**Tablo-6 İlaç alerjisinde potansiyel risk faktörleri**

1- Hastayla İlgili	4. Farmakolojik Aktivite (nonimmünolojik)
<i>Genetik Faktörler</i> <b>Atopi</b> <b>Ailesel hassasiyet</b> <b>Anafilaksi öyküsü</b> <b>Yetersiz dehaptenizasyon</b> <b>Metabolik yolak varyasyonu</b> <b>HLA fenotipi</b> <b>LMP polimorfizmi</b>	Medyatör salınımı veya aktivasyonu Otonomik aktivite Enzim aktivitesi
<i>Yaş</i> <i>Prenatal maruziyet</i> <b>Annenin hamilelikte ilaç kullanımı</b> <i>İkincil maruziyet</i> <b>Neonatal maruziyet</b>	<b>5. Tedaviyle İlgili</b> Doz ve rotası İlaç tedavi süresi İlaç tedavi sıklığı İlaç maruziyet biçimi Tahmin edilebilir ADR
<b>2- İlaç Kalıpları</b>	<b>6. Eşzamanlı Hastalıklar</b> AIDS Astım Kistik fibrozis Epstein-Barr virus enfeksiyonu İmmün yetmezlik Endotoksinler Superantijenler Proteinlerin sitokin benzeri aktivitesi Complement inhibisyonu Effektör sistem
<b>Kimyasal Yapı</b> <b>Moleküler ağırlık ve reaktivite</b> <b>Protein ve polipeptidler</b> <b>Küçük moleküller</b> <b>Reaktif gruplar</b> <b>Metabolitler</b> <b>İlaç metabolizmasındaki çeşitlilik</b>	
<b>3. İlaçla İlgili</b>	
<b>Çapraz duyarlılık</b> <b>Çoklu duyarlılık</b>	

Ayrıca genetik temeli olan ve kişiye özgü bulunan metabolik yolların kontrol edilmesini sağlayan genlerdeki polimorfizm ve benzeri varyasyonlar da bireylerin (çocukların) ilaçlara verdikleri yanıt farklılığının temel nedenlerindedir. (74). Bu anlayışın temelini oluşturan çalışmalar ilk olarak, isoniazid metabolizması ile ilgili önemli bir kavram olan “hızlı” ve “yavaş” asetilator fenotiplerinin; David Price Evans, Victor McKusick ve Johns Hopkins'deki diğer meslektaşları tarafından ortaya konulmuştur (75 ). Bu çalışma aynı zamanda gözlemlenen farklılıkların, yaşa bağımlı olmayan genetik varyasyonların sonucu olduğunu ve yetişkinler için önemli olan bazı özelliklerin çocuklar için de önemli olabileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir. Çocuklarda ilaç cevabının önemli bir belirleyicisi olarak karşımıza çıkan, ilaç aktivasyonu ve klirensinde yer alan; metabolik yolların, ilaç reseptörleri ve taşıyıcılarının genetik temele dayandığı gerçeği oldukça önemlidir (76, 77). Örneğin ilaç metabolizmasında önemli rolü olan CYP3A7 aktivitesi ile CYP3A4 aktiviteleri arasında fetal ve doğum sonrasına göre değişen aktivite farklılıkları bulunur. Nitekim doğumdan sonra CYP3A7 miktarı hızla azalırken CYP3A4'ün aktivitesi sürekli olarak artar (76). Ayrıca böbreklerden ilaç atılımı bakımından fetüs, büyük çocuklara göre düşük katsayılara sahip olmakla birlikte, doğumdan bir yaşına kadar glomerüler filtrasyon kapasitesi bakımından da farklılık devam eder. Örneğin, yeni doğanlarda kloramfenikol tedavisi ile ilişkili Gri Bebek Sendromunun (78 ) gözlenmesi. ilaç klirensi ve ilaç cevabının, çocuklarda ilaç güvenliği üzerinde büyük bir etkisi olduğunu göstermiştir.(78). Bu nedenle, son yıllarda pediatri alanında farmakogenetik araştırmaların büyük çoğunluğu, ilaç aktivasyonunu sağlayan temel belirleyicilerin ontogenez üzerindeki etkilerini anlama üzerine odaklanmıştır. Aynı zamanda, tarihsel olarak çocuk sağlığıyla ilgili kalıtsal hastalıkların; farmakolojik olarak anlamlı çok sayıda gen ve gen ürünleriyle ilişkisi olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Terapötik Devrim ve spesifik terapinin gelişimine paralel olarak, çocukların sağlığını ve refahını artırmada ve klinisyenlere çocuk sağlığı sorunlarını tedavi ve kontrol etmek için eşi görülmemiş fırsatlar sunmuş olmakla birlikte Çocuklarda istenmeyen ilaç reaksiyonları şeklinde yansıyan bir bedeli de bünyesinde potansiyel olarak barındırır. Ayrıca, gelişmiş ülkelerin sağlık hizmetlerinde kullanılan ilaçların, ikinci veya üçüncü en pahalı maliyet unsuru taşıyan öğeler olarak yerini alması da ilaçların yaygınlığını ve yaşamın ayrılmaz bir parçası olduğunu göstermesi bakımından oldukça anlamlıdır.

1.000.000 çocuktan oluşan bir grupta yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, çocuk başına yılda ortalama 4 reçete yazıldığı bildirilmiştir. Ancak çocukların% 65'ine ya hiç veya sadece bir reçete yazılırken % 25'ine yazılan ilaçlar, toplamın %70'ini oluşturmaktadır. Bu çocukların genellikle kanser, epilepsi veya astım gibi karmaşık ve/veya kronik rahatsızlıkları olan çocuklardan oluştuğu ve sıklıkla çoklu ilaç tedavisi aldıkları belirlenmiştir. Nitekim, herhangi bir nedenle çoklu ilaç kullanımına tabii olan çocuklarda istenmeyen ilaç reaksiyonu gelişme olasılığının, olmayanlara nazaran oldukça yüksek olduğu da gösterilmiştir (72)

Genetik faktörler; farklı bireylerde aynı biyokimyasal yolların farklı düzeylerinde ortaya çıkan metabolit çeşitliliğini sağlaması nedeniyle, hem oluşan çeşitli reaktif metabolitlere karşı gelişen farklı duyarlılık düzeyleri hem de antikor kapasitelerindeki bireysel farklılıklardan kaynaklanan reaksiyon normu nedeniyle oldukça önemlidir. Aynı zamanda genetik faktörlerin, belirli bir ilaca veya kimyasal maddeye karşı duyarlılığın özgülüğünü belirlemesi bakımından, ilaçlara karşı ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarında hayati bir role sahip olduğu bilinmektedir. Çeşitli deneysel çalışmalar, Advers ilaç reaksiyonlarının HLA'ya bağlı spesifik genetik faktörlerle ilişkisini göstermesi bakımından büyük bir ilgi uyandırmıştır Halihazırda, HLA'nın, ilaçlara karşı çeşitli alerjiler açısından ilişkisini göstermek için göreceli olarak sınırlı sayıda örnek bulunmaktadır: Örneğin; HLA DQw2 alleleline sahip hastaların Asetil Salisilat nedenli astıma yatkınlıkları., HLA B7, DR2 ve DR3 genotipinde olanların insülin alerjileri., HLA DR4 alleleline sahip olanların hidralazin ile indüklenmiş Sistemik Lupus Eritematozus (79). Tablo-7 HLA DR2/DR3 genotipinde olanların D-penisilamin alerjileri., HLA A2 ve DRw52 alleleline sahip olanların aminopenisiline karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılıkları ile HLA-DR nin eozinofilik pnömoni ile ilişkisi sayılabilir[80,81]. Ayrıca çok hızlı gelişen disiplinlerden birisi olan immunofarmakoloji de, ilaç metabolizmasındaki bireysel farklılıkların temelinde genetik özelliklerin bulunduğunu göstermiştir (82).

HIV-1 Reverse-Transkriptaz inhibitörü olan abacavir'e karşı gelişen aşırı duyarlılık ile atasal haplotiplerden HLA-B\*5701, HLA DR7, ve HLA-DQ3, arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. [83]. Bununla birlikte, farmakolojik olarak tek aktif bir molekülün uygulanması durumunda, bazen farklı epitoplara spesifik antikorların oluşumuna yol açabilir. Ancak HLA antijenleriyle ilişki kuracak sentezlenmiş antikor miktarı yeterli ise ya ilaç alerjisi ortaya çıkacak veya yetersizse maskelenecektir. [82].

Tablo-7 Farklı populasyonlarda saptanan ilaç reaksiyonları ile HLA ilişkisi.

<i>Haplotype'i</i>	<i>İlaç</i>	<i>İlaç Reaksiyonu</i>	<i>Etnik grup</i>
<b>HLA-B * 1502</b>	Karbamazepin	İlaç hipersensitivitesi	Han Çinl
<b>HLA-A * 3101</b>	Karbamazepin	İlaç hipersensitivitesi	Avrupa
<b>HLA-B * 5701</b>	Fenitoin	İlaç hipersensitivitesi	Karışık soy
<b>HLA-B * 5801</b>	Allopurinol	Ciddi deri döküntüsü	Han Çin, Tayland
<b>HLA-B * 3505</b>	Nevirapin	Deri döküntüsü	Tayland
<b>HLA-B * 5701</b>	Flucloxacillin	Karaciğer hasarı	Karışık soy
<b>HLA-B * 1502</b>	Abakavir	İlaç hipersensitivitesi	Çeşitli populatons

İstenmeyen İlaç reaksiyonlarına dayalı alerjiler; bir ilacın metabolizasyonu sonrası ortaya çıkan antijenik yapının immün sistem tarafından tanınması ve reaksiyona girmesi sonucu oluşabildiği gibi metabolizma sonucu oluşan yeni epitop veya yan grupların self antijen olarak immün sistem tarafından tanınmamasıyla da oluşabilir. Antijen veya ilaç olarak kullanılan maddelerin çok küçük miktarlarının bile alerjik reaksiyonları tetiklediği varsayılmakla birlikte, genel olarak molekül ağırlığı 1000 daltondan büyük olanların küçük olanlara kıyasla daha immünojenik oldukları gösterilmiştir. Ancak düşük molekül ağırlığına sahip olanların, taşınması için yüksek ağırlıklı bir taşıyıcı molekül ile kompleks oluşturması durumunda da, doğal zararsız oluşumların aksine istisnai olarak alerjik reaksiyonlara yol açabildikleri gösterilmiştir. [51, 84]. Molekül ağırlığı bakımından genel anlamda İki farklı ilaç türü ayırt edilebilir. Bunlardan düşük molekül ağırlıklı olanlar, hapten gibi davranarak taşıyıcı molekül ile birleşerek antijenik özellik kazanır ve immün cevabı uyarırlar. Ağırlığı 5000 Dalton büyük olan yüksek Molekül ağırlığına sahip moleküller ise, doğrudan antijen gibi davranır (Tablo 8) [63, 85). Antikor üreten B hücreleri, soluble antijenleri sahip olduğu, IgM ve IgD reseptörleri aracılığıyla tanıyarak antijen sunumunu MHC sınıf-II aracılığıyla yapar. T lenfositler ise Interleukin-4 ve 6 aracılığıyla aktive olmuş B lenfositleriyle ilişkiye geçer. Hapten ile taşıyıcı molekül arasındaki bu bağlantı mekanizması, aynı zamanda T hücre reseptörünün neden antijen tanınmasında HLA molekülleriyle ilişki kurduğunu da açıklar. [86].Hapten yapısındaki

ilaçların antijenik olabilmesi için taşıyıcı bir proteine bağlanarak B ve T hücreleri tarafından tanınan bir epitop oluşturması en önemli birinci özelliktir. Doku proteinleri ile kovalent bağlar oluşturabilen ilaçlar, nispeten daha az reaktif olanlardan çok daha fazla immünojeniktir. Ancak ilaçların immünojenik özellik kazanabilmelerinin tek yolu bu türden bir kovalent bağ olmayıp bazen ilaç ve taşıyıcı birim arasındaki affinite bile ilaç reaksiyonu oluşması için yeterli olabilir.

Organizmada meydana gelen hidroliz veya biyotransformasyon reaksiyonları da haptent oluşturabildiği için, ilacın oldukça reaktif olması olmazsa olmaz bir koşul değildir. Haptentlerin hidroliz veya biyotransformasyon reaksiyonları sonucu türetilmesi gerçeği, klinik laboratuvar çalışmalarında epitop tanımlamasını oldukça zorlaştırır. Yeni epitoplar, , örneğin kinin ile indüklenen trombositopenide trombositlere bağlı kinine özgü IgG'lerin sentezi ile alternatif olarak oluşabildiği gibi, diğer hemodiyal hücreler veya dokularla çapraz reaksiyona girmeyen antijenik yapılarda da oluşabilir.

**Tablo- 8. Bazı ilaç ve kimyasalların antijenitesi**

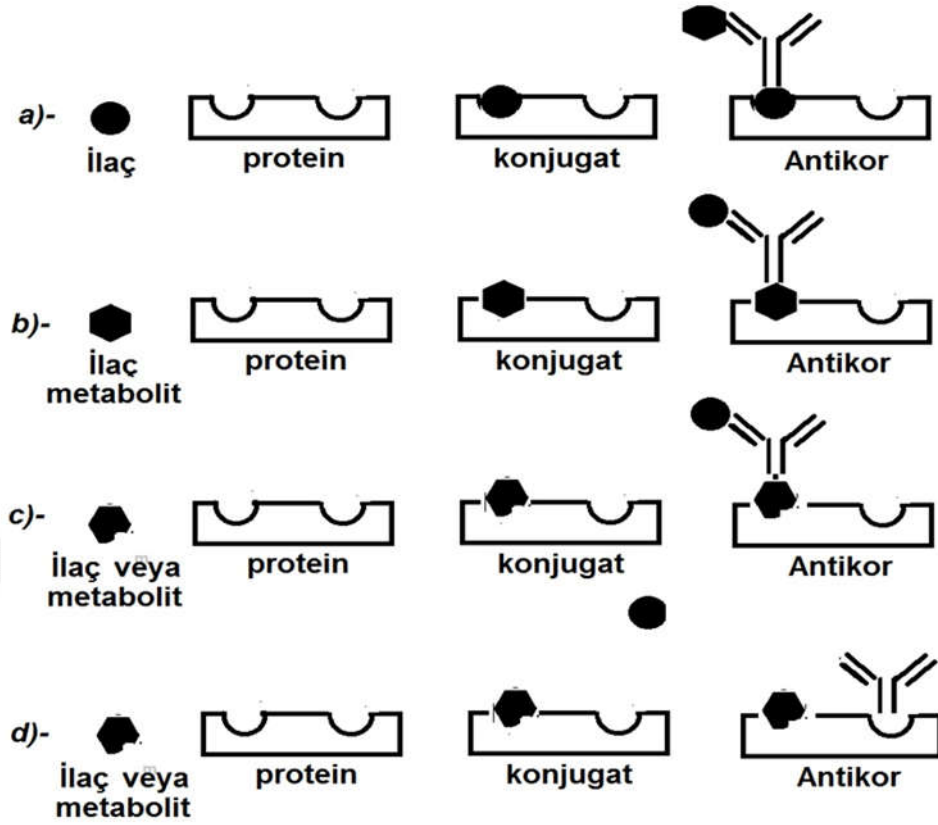
<b>Tam Antijenler</b>	<b>Haptentik İlaçlar</b>
<b>Enzimler</b>	<b>Anticonvulsants</b>
-Asparaginaz, Bromelin	<b>Antituberculotic</b>
- Kimopapain, Kimotrypsin	<b>B-Lactam</b>
- Lizozim, Penicillinaz	<b>Antibiyotikler</b>
	<b>Sephalosporinler</b>
- Streptokinaz, Streptodornaz	<b>Etilen oksid</b>
<b>Dekstran</b>	<b>Lokal anestetikler</b>
<b>Heparin</b>	<b>Kas gevşeticiler</b>
<b>İnsulin</b>	<b>Penisilinler</b>
<b>Aşılar</b>	<b>Protamin sulfat</b>
<b>ACTH, Hidrokortizon</b>	<b>Kinidin</b>
	<b>Sulfanamidler</b>

]

Ayrıca, haptenezasyon olarak bilinen haptent –haptent taşıyıcı moleköl etkileşimleri; Asiklik, amid veya sülfhidril köprüler aracılığıyla immünojenik yapıların oluşmasını da sağlayabilir. [87-90). Klasik bir haptenezasyon örneği olarak sülfonamidler verilebilir. Diğer bazı durumlarda ise, taşıyıcı moleküle bağlanamamış ilaç konumundaki herhangi bir molekölün IgE molekölüne bağlanarak mediyatör salınımını başlatması da söz konusu olabilir. Şekil-2 Teoride bu durum; iki veya daha fazla aynı veya benzer epitopa sahip moleküller ile meydana gelebildiği gibi aynı molekölün farklı epitoplarına bağlanarak da gerçekleşebilir. Lokal anestezikler, ilk doruma örnek olarak verilebilirken; thiopental, trimetoprim, sulfametoksazole (TMP/SMX) ile Beta-laktam türünden antibiyotiklerin IgE molekölüne bağlanabilen birden fazla epitopları bulunur [63]. Yukarıda verilen Bitkaç aminoasiten oluşan küçük epitoplara sahip bu ve benzer moleküller, IgE molekölüne bağlanamadıkları gibi monovalent haptentler gibi anafilaktik reaksiyonları da ortaya çıkaramaz. Yüksek moleköl ağırlığına sahip olan maddeler genel olarak immünojeniktirler. Oysa Tablo 8 de verilen ilaçlar ise kompleman katılımıyla tip II reaksiyonuna neden olur. [63]. Nitekim haptentik yapıdaki kontakt allerjenler ile haptentik ilaçlar, herhangi bir taşıyıcı proteinle bağlanamadıkları takdirde T lenfositleri tarafından tanınmayacakları için; Tip-III, Tip-IV veya hücre aracılı immün reaksiyonlara neden olurlar. [48].

Antijenik yapıdaki Haptent-Taşıyıcı moleköl kompleksini içine alarak küçük peptid yapılara parçalayan Antijen sunan hücreler, bu yapıları uygun HLA molekülleriyle ilgili spesifik T hücrelerine sunarak immün başlangıçlı inflamasyon kaskadını aktifleyerek, klinik olarak ilaçla indüklenmiş hastalık tablosunun ortaya çıkmasına neden olur. [91, 92]. Sonuç olarak, organik proteinlere bağlanması sonucunda antijenik yapı kazanan ilaçlar, kendilerine spesifik olan antikörlerle bağlanarak teşhis ve tespit edilmelerine olanak sağlar. T hücrelerinin sadece peptid antijenleri tanımalarının yanı sıra küçük moleküller ağırlığına sahip olanları tanımaması nedeniyle, T hücrelerinin İstenmeyen İlaç reaksiyonlarındaki rolü çelişki arz etmektedir [93]. Akut lezyonlarda TNF a (9 kat), perforin (6 kat), granzim B'nin kontrol grubuna kıyasla 7 kat artış gösterdiği tespit edilmiş olduğundan, ilaç alerjilerinde CD4 ve CD8 hücrelerinin aktif rol oynadıkları kabul edilmektedir. [94)





**Şekil-2. İlaç ve antijen etkileşimleri.**

İlaç antijen etkileşimi antikorlar aracılığıyla veya epitoplara karşı T hücre aracılı şekilde gelişebilir. Spesifik antikorlar; **A)** Natif moleküllere karşı, **B)** İlaç metabolitlerine karşı, **C)** İlaç ile metabolit arasındaki etkileşim sonucu yeni oluşan epitoplara veya metabolitler ile taşıyıcı proteinlere karşı, **D)** İlaç ve metabolitlerin konjugasyonu sonucu protein yapısında konformasyonel değişime yol açarak immün sistem tarafından yabancı olarak algılanmasına neden olabilir.

İlaçların farklı uygulama yolları da allerjik reaksiyonları tetikleme sıklığı açısından önem taşımaktadır. Bu reaksiyonlara en çok topikal, intravenöz ve intramüsküler uygulamalar nedeniyle ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Bu etki; antijen sunumuna, depo preparatların adjuvan etkilerine ve intravenöz tedavide antijenin dolaşımında hızla yüksek konsantrasyona ulaşması gibi koşullara bağlıdır (25, 62). İlaçların intermittan ve tekrarlayan uygulamalarının, kesintisiz uygulamalara göre daha fazla duyarlanmaya neden olduğu da anlaşılmıştır Tablo-9(63).

**Tablo-9 İlaça bağlı alerjik reaksiyonların özellikleri.**

Öncesinde herhangi bir ilaç kullanımına bağlı ilaç reaksiyon öyküsü bulunmayan fakat tedavi amacıyla ilaç kullanımını takiben ortaya çıkan İlaç Reaksiyonları.

İlaç Reaksiyonlarının, terapötik aralığın aşağısındaki dozlarla bile azaltılamaması

Önceki tedavilerde İlaçla ilişkili reaksiyon öyküsünün bulunmaması

İlaçla indüklenen semptomlar diğer klasik alerjik reaksiyonlara benzemez

İlaç Reaksiyonları, sadece ilacı alan az sayıdaki hastada görülür.

İlaç Reaksiyonları, alerjik olarak tanımlanan sınırlı sayıda sendromla ortaya çıkar.

Antikorlar veya T lenfositler, ilaç veya ilgili metabolitlerle reaksiyona nadiren girebilir.

İlaç Reaksiyonu, benzer ve çapraz reaksiyon gösteren kimyasal yapılara sahip diğer maddeler tarafından oluşturulabilir.

İlaç Reaksiyonları, şüphelenilen ilacın veya kimyasal olarak ilgili diğer molekülün düşük dozlarında ve kısa süre tatbikinde bile ortaya çıkabilir.

İlaç kesilmesinden sonra reaksiyonlar çözümlenir

Genel olarak en çok istenmeyen yan etki reaksiyonlarına neden olan ilaçlar Tablo-10' da özetlenmiş olmakla birlikte Çocuklarda istenmeyen yan etki reaksiyonlarına neden olan reaksiyonlardan biriside, Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz gibi ilaç aşırı duyarlılığıdır.

Bunlar beklenmedik, gecikmeli başlangıçlı, sıklıkla nadir olmayan ve ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkili olan çok ciddi yan etkilerdir (72). Bu advers olaylar, karbamazepin ile sulfonamidler gibi daha yaygın olarak kullanılan ilaçlarda (örneğin, toplum kaynaklı metisiline dirençli Staphylococcus aureus tedavisi için) ortaya çıkar Tablo-10

**Tablo-10.** Alerjik İlaç Reaksiyonuna neden olan ilaçların sınıflandırılması (62) .

ORGAN SİSTEMİ	BELİRTİLER	Reaksiyon TİPİ (Gell ve Coombs)	ÖRNEKLER
<b>Generalize</b>	Anafilaksi	I	Allerji ekstraktları, kimopapain, penisillin, polypeptidler
	Serum hastalığı vb reaksiyonlar	III, I?	Antilenfosit globulin, hidralazine, penisillin, polypeptidler, sulfonamidler
	İlaç Ateşi	II?, IV?,	Barbituratlar, Kloroamfenikol, cephalosporins, penicillin, phenytoin, quinidine, sulfonamides
	Vaskulit	III, IV?,	Allopurinol, hypoglycemic agents, iodide compounds, NSAIDs, penicillin, propylthiouracil, sulfonamides
	Sistemik lupus erythematosus	III?	Hydralazine, isoniazid, phenytoin, procainamide
<b>Dermatolojik</b>	Urtiker-anjiödem,	I, III?,	Allergen extracts, foreign antisera, insulin, neomycin,
	İlaça bağlı döküntü	IV?	Barbiturates, penicillin, phenolphthalein, tetracycline,
	Allerjik kontakt dermatit	IV	Antihistamines, neomycin, parabens, penicillin, thimerosal
	Multiform Eritem	?	NSAIDs, penicillin, phenylbutazone, phenytoin, sulfonamides
	Toxic epidermal nekroliz (Lyell syndrome)	?	Barbiturates, hydantoin, phenylbutazone, isoniazid,
	Purpura	?	penicillin, pyrazolones, sulfonamides
	Exfoliative dermatitis	?	Antihistamines, barbiturates, phenylbutazone, sulfonamides
	Potosensitif reaksiyon	IV	Allopurinol, carbamazepine,
	Kardiyak miyokardit	?	Furocoumarins, griseofulvin, psoralens, sulfonamid
	Hematolojik Eozinofili	?	Methyldopa, penicillin, sulfonamides
<b>Kardiak</b>	Trombositopeni	II	Aminoglycosides, carbamazepine, gold, phenothiazine
	Nötropeni	II?	ASA, carbamazepine, heparin, hydantoin, imipramine quinidine, quinine, ranitidine, stibophen, thiazides,
	Astım,	NI,	Analgesics, antithyroids, Analgesics, antithyroids, penicillin, ticlopidine penicillin, ticlopidine
	Pulmoner ödem	?	ASA, NSAIDs, indomethacin, timolol, propanolol, naproxen
<b>Respiratuvar</b>	Hipersensitif pnömoni	IV?	Hidroklorotiazid, nitrofurantoin, opiates
	Acute hepatitis	IV?	Altın tuzu, hidroklorotiazid, nitrofurantoin, prokarbazin
<b>Hepatik</b>	Chronic hepatitis	?	Halothane, isoniazid, methyldopa
	Acute interstitial nephritis	II?, IV?	Methyldopa, nitrofurantoin
<b>Renal,</b>	Nephrotic syndrome	?	Sephalosporins, methicillin, NSAIDs, penicillin, sulfonamides
	Myasthenic syndrome	II	Kaptopril, paramethadione penicillamine
<b>Nörolojik</b>	Encephalomyelitis	IV	Penicillamine

**ASA** : AsetilSalisilik Asit , **CAF**: Kloroamfenikol,

**NI** : Nonİmmünolojik mekanizma,.

## 2.5. İLAÇ REAKSİYONLARININ AĞIRLIK DERECESESİ

Tedavi edici özellikleri nedeniyle kullanılan ilaçlar, kişide çok hafif bir etkiden ölüme kadar değişen ağırlık derecelerinde reaksiyonlara da yol açabilme potansiyeline sahip kimyasal maddelerdir: İlaç Reaksiyonlarının ağırlık dereceleri farklı literatürlerde farklı şekillerde değerlendirilmekte olduğundan bu konuda yapılacak tanımlamalar bazen karışıklığa yol açmaktadır. Biz burada iki farklı değerlendirmeye yer vereceğiz.

**1-Reaksiyonların 1'den 6'ya kadar derecelendirildiği ve ilk 3 derecedeki reaksiyonların düşük ciddiyet, 4 ile 6 arasındaki reaksiyonların ise yüksek ciddiyet olarak değerlendirildiği ağırlık sınıflaması şeklinde olup bunlar Tablo 11'da sunulmuştur (95).**

**2-Reaksiyonların dört değişik şiddet derecesinde sınıflandırıldığı alternatif fakat benzerliklerin fazla olduğu bu değerlendirme şekli ayrıntılarıyla Tablo 12'de sunulmuştur (9, 42 ).**

**Tablo-11. İlaç reaksiyonlarında Tiplendirme**

Ciddiyet derecesi	Tiplendirme
1	Şüphelenilen ilaçla tedavide, değişiklik gerektirmeyen reaksiyon
2	Sadece ilaç dozu veya sıklığında değişiklik gerektiren reaksiyon
3	İlacın kesilmesini veya tedavi gerektiren reaksiyon
4	Hastaneye yatış gerektiren reaksiyon
5	Hastada kalıcı hasara yol açan veya belirgin hemodinamik bozukluğa neden olan reaksiyon
6	Doğrudan veya dolaylı olarak ölüme sonuçlanan reaksiyon

**Tablo-12. İlaç reaksiyonlarında ağırlık sınıflaması (**

Ciddiyet derecesi	Tanım
Ölümcül	Ölüme sonuçlanan reaksiyon
Ağır	Hastaneye başvuru ve yatış gerektiren reaksiyon
Orta	Hastaneye başvuru nedeni olan ancak yatış gerektirmeyen veya iş, okul günü kaybına yol açan reaksiyon
Hafif	Yukarıdaki üç grubun dışında kalan reaksiyonlar

## 2.6. İLAÇ REAKSİYONLARINDA KLİNİK ÖZELLİKLER

Allerjik ilaç reaksiyonlarında klinik belirtilerin ortaya çıkış süresi reaksiyonun oluşumunda etkili immün mekanizmaya göre değişkenlik göstermekle birlikte, reaksiyonların ortaya çıkış zamanı açısından penisilin modelinin kullanılması söz konusudur. Buna göre reaksiyonlar ortaya çıkış süresine göre; **ani**, **hızlı** ve **geç** ortaya çıkan tipler olarak sınıflandırılır. Ani "immediate" reaksiyonlar; parenteral uygulamadan sonra 20 dakikada, oral uygulamadan sonra ise 1 saat içinde ortaya çıkan, Ig E aracılı ve genellikle en şiddetli olan reaksiyonlardır. Ürtiker, ciltte yaygın kaşıntı ve yanma hissi, laringeal ödem, kardiyak aritmi ve şok bu reaksiyonların örnekleridir. Hızlı "accelerated" reaksiyonlar; yine IgE aracılığıyla oluşan ancak 1-72 saat arasında ortaya çıkan ürtiker, anjiödem, laringeal ödem, bronkospazm ve hipotansiyon gibi reaksiyonlardır. Geç "delayed" reaksiyonlar; 72 saatten sonra ortaya çıkan, genellikle tip I dışındaki immün mekanizmalarla oluşan ateş, morbiliform raş, serum hastalığı, hemolitik anemi, trombositopeni, vaskülit, ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, interstisyel nefrit, eozinofili ile birlikte pulmoner infiltrasyon, hipersensitivite vaskülit, ilaç ateşi gibi reaksiyonlardır (17).

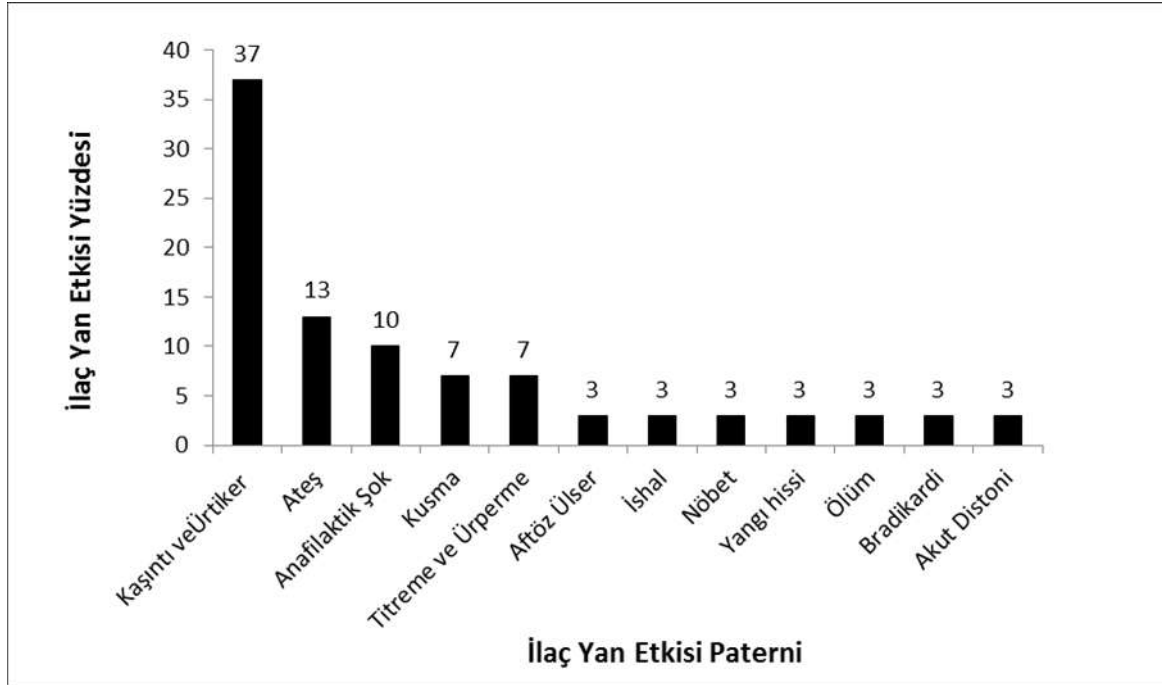
Allerjik ilaç reaksiyonlarının onları diğer reaksiyonlardan ayırt etmeye yarayan bazı özellikler vardır(22). Bunlar;

1. Tedavinin ilk dozu genellikle sorunsuzdur
2. Sorumlu ilaçla daha önceden hiç karşılaşılmadıysa tedavinin ilk birkaç gününden sonra ortaya çıkar.
3. Sınırlı sayıda sendromla kısıtlıdır.
4. Toplumun küçük bir kısmında görülür.
5. Terapötik aralığın çok altındaki bir dozla oluşur.
6. Kan/doku eozinofilisi destekleyici bir bulgudur.
7. Genellikle ilacın kesilmesi ile tablo geriler

Allerjik ilaç reaksiyonları sistemik veya organa spesifik bulgular olarak iki şekilde ortaya çıkabilir (22). Sistemik bulgular arasında; Anafilaksi, ilacın tetiklediği ateş, SLE (Sistemik Lupus Eritematozus) ve diğer otoimmün reaksiyonlar, serum hastalığı, ürtiker-anjiödem bulunur. Organlarda meydana gelen reaksiyonlar ise; dermatolojik, hematolojik, pulmoner, hepatik ve renal olarak sınıflandırılır. Bunlar arasında en fazla

belirti veren organ olarak dermatoloji adı altında deride meydana gelen reaksiyonlar yer alır. Bunlar; Alerjik kontakt dermatit, eksfoliyatif dermatit, fiks ilaç erüpsiyonu, morbiliform/makülopapüler döküntü, Fotodermatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ürtiker-anjioödem (sistemik olmayan) şeklindedir. İlaç reaksiyonlarında görülen klinik bulguların görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda farklı olmakla birlikte deri reaksiyonları en sık görülen bulgu olarak bildirilmektedir (49). Derinin en sık etkilenen organ olması muhtemelen derinin metabolik ve immünolojik olarak aktif olmasından kaynaklanmaktadır Tablo-13 (96).

**Tablo-13. İlaç Yan Etki Yüzdesi ve Paterni**



Kutanöz ilaç reaksiyonları ile ilişki olarak yayınlamış oldukları bir derlemede antibiyotik alan çocukların %10 kadarında deride erüpsiyon gelişebileceğini belirtmişlerdir. Hematolojik etki olarak görülen belirtiler ise; Eozinofili, hemolitik anemi, nötropeni ve trombositopenidir. İlaçların atılımı ve dağılımında hedef yapı olan renal dokuda ise, Glomerulonefrit, nefrotik sendrom, intertisyel nefrit gibi belirtiler şekillenir. Tablo-14

**Tablo 14.** Farklı araştırmalara göre ilaç reaksiyonlarında klinik bulguların prevalansı (22)

Klinik Bulgular	Prevalans (%)					
	Carpenter ve ark. (58)	De Weck (97)	Lisi ve ark. (74)	Pastorello ve ark. (75)	Romano ve ark. (76)	Schuval-Bonagura (77)
Anafilaktik Şok		3-19		9		
Anjioödem		9-26		3,7		
Astım		0-5				2
MSS bulguları	15					
Kontakt dermatit		1-5				
İlacın indüklediği ateş						11
Eritema multiforme			0,5			4
Fiks ilaç erüpsiyonu			26,5		2,8	
GIS bulguları	8,8					
Hematolojik hastalık	7,2	24				
Makülopapüler erüpsiyon					14,5	30
Solunum sıkıntısı	7,2					
Serum hastalığı						
Sistemik ekzantem		4-28	19		7,2	
Ürtiker				75,5		
Ürtiker-anjioödem			38,5	7,4	72,1	18

*MSS: Merkezi Sinir Sistemi      GIS: Gastro İntestinal Sistem*

İlaç reaksiyonlarında görülen klinik bulguların oldukça çeşitli olması ve mevcut klinik durumun bir ilaç aşı duyarlılığı ile ilişkisini saptamanın zorluğu nedeni ile Avrupa İlaç allerji AĞı (ENDA) 1999 yılında ilaç aşı duyarlılığı soru formunu geliŐtirmiŐ olup, **Tablo 14**'de sunulmaktadır (49).

## 2.7. İLAÇ REAKSİYONLARINDA TANI

İlaç reaksiyonlarının tanısında ayrıntılı öykü ve tam bir fizik muayene esastır. Ayrıca tanıya destekleyici bilgiler vermeleri açısından laboratuvar testleri de oldukça yardımcıdır. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri mevcut durumun bir ilaç reaksiyonu olup olmadığı, ilaç reaksiyonu ise sorumlu ilaç ve muhtemel mekanizma hakkında bilgi sağlar. Sonuç olarak hastaya söz konusu ilaçla daha sonraki karşılaşmalarında ortaya çıkacak durumlar ve alınacak tedbirler konusunda yardımcı olması açısından önem arzeder. Öykü, tanıda en önemli basamaktır. Reaksiyona ait objektif bulguların kaybolduğu durumlarda bile öykü ile önemli bilgiler elde edilebilir. Tedavinin başlangıcı ile reaksiyonun ortaya çıkması arasındaki ilişki oldukça önemlidir. Hastanın birkaç yıldan beri kullanmakta olduğu bir ilacın reaksiyona yol açma ihtimali düşük iken, immün mekanizmalarla oluşan reaksiyonlarda genellikle birkaç günlük bir duyarlanma periyodunun gerekli olduğu varsayılır. Kullanılan ilaca ait farmakolojik özelliklerin bilinmesi ayrıca önem taşır. Birden fazla ilaç kullandığı durumlarda öyküde hastanın kullandığı tüm ilaçlar, bu ilaçların uygulandığı ve kesildiği tarihler, kullanılan dozlar ve uygulama yolları, ilaçla önceki karşılaşmalar, ilaçların metabolizma veya atılımlarını etkileyebilecek karaciğer veya böbrek hastalığının varlığı sorgulanmalıdır (Şüpheli bir ilaç reaksiyonu değerlendirilirken sorgulanması gereken noktalar aşağıdaki şekilde özetlenebilir (96):

1. Önceden ilaç reaksiyonu öyküsü olup olmadığı; varsa bu reaksiyonun özellikleri ve tedavinin hangi aşamasında oluştuğu
2. Reaksiyon sırasında kullanılmakta olan ilaçlar, kullanım süreleri ve dozları, bu ilaçlarla önceki karşılaşma öyküsü
3. Hastanın diğer tıbbi sorunları
4. İlaç reaksiyonunun klinik bulguları ve bu bulguların hangi ilacı işaret ettiği
5. İlaç reaksiyonu ile açıklanabilecek bir laboratuvar anormalliği var mıdır?
6. İlaç kesilince reaksiyon geriliyor mu?

Organlara spesifik ve sistemik bulgular açısından Fizik muayene Tablo 15 de belirtildiği gibi ayrıntılı ve tam olarak yapılmalıdır. Öte yandan reaksiyonların çoğunda deri bulguları olduğundan deri muayenesi büyük önem taşır. Özellikle başvuru esnasında reaksiyonu devam etmekte olan hastalarda deri reaksiyonları önemli ipuçları elde etmeye yarar (22, 96 ).



<b>Tablo 15. Avrupa ilaç allerji ağı soru formunda yer alan klinik bulgular (49)</b>	
<b>Deri semptomları</b>	<b>Gastrointestinal semptomlar</b>
Makülopapüler döküntü Maküler döküntü Akut generalize ekzantemöz püstüloz Ekzematöz döküntü Eritema eksüdativum multiforme Büllöz döküntü Stevens-Johnson sendromu Toksik epidermal nekroliz Fiks ilaç erüpsiyonu Purpura Kontakt dermatit Ürtikeryal vaskülit Ürtiker Anjioödem Konjunktivit	Bulantı/ Kusma Diare Gastrointestinal kramp / karın ağrısı
	<b>Solunum sistemi semptomları</b>
	Öksürük Ses kısıklığı Dispne Wheezing/ Bronkospazm Rhinitis Rhinore Hapşırma Nazal obstrüksiyon
	<b>Diğer organ tutulumları</b>
<b>Kardiyovasküler semptomlar</b>	Periferik nöropati Karaciğer tutulumu Böbrek tutulumu Akciğer tutulumu Sitopeni
Taşikadi Hipotansiyon Kollaps Aritmi	<b><u>Eşlik eden semptomlar:</u></b> Ateş Halsizlik Ağrı/ yanma hissi Artralji/ myalji Lenfadenopati
<b>Psişik semptomlar</b>	
Korku / Panik reaksiyonlar Bayılma Parestezi/ hiperventilasyon	

Birçok ilaç birden çok tipte İR'na sebep olabildiği için pek çok ilaç için hangi tipte reaksiyonlara neden olabileceklerinin tanımlanmış olduğu klavuzlar oldukça yararlıdır). Öykü ve fizik muayene ile mevcut reaksiyon ve muhtemel ilaç hakkında bir kanıya vardıldıktan sonra bu klavuzlardan da faydalanarak sorumlu ilacın ne tür reaksiyonlara yol açtığı konusunda bilgi sağlanabilir ((96). Ayrıca klinik durumun her zaman bir ilaçla ilişkili olmayabileceği de göz önünde tutulmalıdır. Çünkü bazı viral infeksiyonların yanı sıra aynı klinik tabloyu oluşturabilecek diğer sebeplerin de göz önünde tutulması gerekmektedir. Örneğin Stevens-Johnson sendromunda %50 olasılıkla ilaçlar sorumlu iken olguların geri kalan kısmında ise enfeksiyon ajanlarına bağlı olabildiği gösterilmiştir. (96). Tanı için

öykünün yanı sıra bazı tanısal testler de gereklidir. Tanısal testler özellikle immün mekanizmalarla oluşan reaksiyonlarda yardımcıdır. Çünkü Tip A reaksiyonlar ilacın farmakolojik özellikleri ile ilişkilidirler ve öngörülebilmeleri mümkündür. Aynı şekilde Tip B reaksiyonlardan intolerans ve idiosinkrazi durumlarında da ilaçla tekrar karşılaşmada ortaya çıkacak durumlar öngörülebilir. Ancak allerjik reaksiyonlarda tanıyı doğrulamak ve sonraki karşılaşmalar hakkında yorum yapabilmek için bu testler yardımcıdır (96). Büyük vaka serilerinde yapılan çalışmalar öyküsünde ilaç allerjisi olan hastaların %20'den daha azında sorumlu ilaca karşı allerji saptandığını göstermiştir. Edirne'de Kaptan ve Yazıcıoğlu (82 Kaptan B) tarafından yapılan çalışmada beta laktam grubu antibiyotiklerle reaksiyonu tanımlanan 29 hastanın, beta laktam grubu antibiyotiklerle yapılan ilaç provokasyon testleri olguların %27.6'sında pozitif olarak saptanmıştır. Bu durum; reaksiyonlar sırasındaki infeksiyonlar ya da diğer komorbid durumlara ya da zamanla duyarlılığın kaybolmasına bağlı olabilir. Allerji testlerinin negatif çıkması durumunda reaksiyon ile testler arasında geçen süre göz önünde bulundurulmalıdır, çünkü IgE aracılı reaksiyonlardaki duyarlılık antijenle karşılaşılması takdirde T hücre aracılı reaksiyonlara göre daha hızlı olarak kaybolmaktadır. Laboratuvar incelemelerinde özellikle organa spesifik bulguların varlığında tutulan organa göre karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına yönelik testler, hematolojik bulgular açısından tam kan sayımı, proteinüri gibi renal bulgular açısından tam idrar analizi, pulmoner tutulum açısından akciğer grafisi yol gösterici olabilir (22). Tablo 16'de reaksiyonların oluşumunda sorumlu immün mekanizmalara göre tanıya yardımcı olabilecek spesifik tanısal testler özetlenmiştir. Yukarıdaki testlerin dışında anafilakside triptaz düzeyi, ilaçla ilişkili lupusta antinükleer antikolar gibi reaksiyonlara özel bazı testler de kullanılabilir (96)

**Tablo -16. Allerjik Reaksiyonların Gell ve Coombs sınıflandırmasına göre mekanizmaları ve ilişkili oldukları testler ( )**

<b>Reaksiyonun Tipi</b>	<b>İmmün Mekanizma</b>	<b>Laboratuvar testleri</b>
<b>I (Erken Tip)</b>	İlaç-IgE kompleksi bazofil ve/veya mast hücresine bağlanarak histamin ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasına yolaçar.	Deri prik testi İntradermal test RAST* Bazofil histamin salınım testi
<b>II (Sitotoksik)</b>	Spesifik IgG veya IgM antikoları ilaç-hapten bağlanmış hücreleri hedef alır.	Coombs testleri
<b>III(İmmün kompleks)</b>	IgM ve/veya IgG kompleksinin Solubl antijenlere bağlanması	Kompleman (C3, C4) Doku biyopsisi İmmünhistokimyasal testler
<b>IV (Geç Tip)</b>	İlaç moleküllerinin T hücrelerine sunulması	Yama testi Lenfosit proliferasyonu Sitokinlerin ölçümü

\* Radioallergosorbent test

## **2.8. İLAÇ REAKSİYONLARINDA KLİNİK YAKLAŞIM VE TEDAVİ**

Bir ilaç reaksiyonu karşısında çoğu hekimin yaklaşımı reaksiyonun tipi ya da ağırlık derecesine bakmaksızın ilacı kesmek ve hastaya sözkonusu ilaca karşı allerjik olduğunu söylemek şeklinde olmaktadır. Böyle bir yaklaşım hastanın tedavisinde aksaklığa, eğer ilaç bir antibiyotik ise çoğu zaman daha geniş spektrumlu ve maliyeti daha yüksek bir ilacın kullanımına, dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışına ve hastanın yanlılıkla “allerjik” olarak etiketlenmesine yol açmaktadır. Bu nedenle bir klinisyenin herhangi bir ilaç reaksiyonu karşısında yapılması gereken değerlendirme ve mevcut reaksiyonun yönetimi konusunda bilgi sahibi olması gereklidir (96).

Yaklaşımında ilk basamak reaksiyonun tipinin belirlenmesidir. Öykü, fizik muayene ve spesifik olmayan laboratuvar testleri ile reaksiyonun tipi belirlenmelidir. Eğer ilacın farmakolojik özellikleri ile ilişkili ve önceden tahmin edilebilen bir reaksiyon ise (Tip A) doz ayarlanması, ilacın kesilmesi, alternatif ilaç kullanımı ya da düşük dozlardan başlayarak tekrar verilmesi gibi seçenekler mevcuttur. Eğer reaksiyon ilacın farmakolojik özellikleri ile açıklanamayan, önceden öngörülmesi mümkün olmayan karakterde (Tip B) ise yaklaşım farklı olacaktır. İlaça karşı intolerans durumlarında (aspirinle tinnitus gibi) hafif reaksiyonlarda ilaç tekrar verilebilir. Warfarine bağlı deri nekrozu gibi hayatı tehdit eden

idiosinkrazik bir reaksiyonda ise ilacın tekrar verilmemesi önerilir. Reaksiyonun immünolojik mekanizmalarla oluştuğu düşünülüyorsa muhtemel immün mekanizmaya göre gerekli tanısal yaklaşım (Ig E aracılı erken reaksiyonlarda deri testleri, hücresel mekanizma ile oluşan geç reaksiyonlarda yama testi gibi) gerçekleştirilir (96). Eğer değerlendirme sonuçları ilaç allerjisini destekliyorsa yaklaşımda ilaçtan sakınma, ya da hastanın klinik durumu nedeniyle ilacın kullanılmasının zorunlu olduğu durumlarda IgE aracılı reaksiyonlar ve bazı IgE dışı mekanizmalarla oluşan reaksiyonlarda immünolojik tolerans indüksiyonu ile verilmesi düşünülebilir. Reaksiyonun tipi ne olursa olsun yaklaşımda izlenecek yol için karar vermede esas olan kar/zarar oranıdır. Bu oran ise reaksiyonun ilaca bağlı olma olasılığı, ilacın kullanımının gerekliliği, reaksiyonun ciddiyeti ve tedavi edilebilirliği gibi faktörlerle belirlenir (9).

İlaç reaksiyonlarında akut tedavi aşağıdaki şekilde özetlenebilir (15):

1. Sorumlu ilacın kesilmesi
2. Antihistaminik (AH) ilaçlar (semptomlar gerektiriyorsa), diğer semptomatik ve destek tedaviler
3. Anafilaktik reaksiyonların tedavisi için epinefrin ve diğer acil önlemler
4. Ağır reaksiyonlarda sistemik kortikosteroid ya da intravenöz immünglobülin uygulanması
5. Serum hastalığında plazmaferez

Reaksiyonla ilgili akut tedavi yapıldıktan sonra hastanın durumu hakkında bilgilendirilmesi ve çapraz reaktivite de göz önüne alınarak kaçınması gereken ilaçların yazılı olarak kendisine verilmesi ve üzerinde ilaç allerjisi olduğuna dair künye taşımasının sağlanması gereklidir (15). İlaç reaksiyonlarının yaklaşık yarısı önlenemez karakterdedir (15). Bu nedenle hekimlerin ilaç reçete ederken ilacın mutlak bir endikasyonu olup olmadığını değerlendirmesi, ilacın farmakolojik özellikleri ve yol açabileceği reaksiyonların türleri gibi konularda bilgi sahibi olması önemlidir. Öte yandan birden fazla antibiyotiğe karşı duyarlılığı olan hastalarda tedavinin başlanması için enfeksiyona ilişkin objektif kanıtların aranması, sık antibiyotik gerekliliği oluyorsa immün yetmezlik veya yapısal anormallikler gibi altta yatan nedenlerin araştırılması gereklidir (96).

Dünya Sağlık Örgütü pek çok ülkeden bildirilen ilaç reaksiyonlarını ortak bir bilgi havuzunda toplayıp değerlendirmekte ve güvenli ilaç kullanımı konusunda bilgi birikiminin

oluşmasını sağlamaktadır. Hekimlerin karşılaştıkları ilaç reaksiyonlarını ulusal bir farmakovijilans sistemi aracılığı ile bildirmeleri ve diğer ülkelerden gelen bildirimlerle beraber ortak bilgi havuzuna katkıda bulunmaları güvenli ilaç kullanımı konusunda global bilgi birikimine katkıda bulunacaktır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif tanımlayıcı kesitsel olarak planladığımız çalışma İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğine 2015-2018 yılları arasında ilaç alerji şüphesi nedeniyle başvuran 0-18 yaş hastaların demografik verileri; klinik öyküleri, laboratuvar sonuçları ve Oral Provokasyon Test sonuçları incelenmiştir. Hasta verilerine ulaşabilmek için DEÜ Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji'nin alerji izlem formları ve hastanenin hasta bilgi sistem (PROBEL) kayıtları incelenmiştir. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onayı (Ek 1) ve başhekimlikten arşiv kayıtlarını inceleme için gerekli izin alınmıştır.

#### 3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

0 ay- 18 yaş arasında olup ilaca bağlı istenmeyen reaksiyon şüphesiyle 2015-2018 yılları arasında Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne başvurmuş olan olguların poliklinik dosyaları ve ilaç alerjisi anamnez formları geriye dönük olarak incelenip belirlenen tarih aralığında başvuran, öykü ya da klinik bulguları spesifik bir hastalığı (viral enfeksiyon hastalıkları, romatizmal ya da inflamatuvar hastalıklar, maligniteler) düşündürmeyen, poliklinik dosyaları ve ilaç alerjisi anamnez formları eksiksiz bir şekilde doldurulan, sorumlu ve/veya çapraz reaktivite gösterebilen ilaçlar provokasyon testleri ve ilaç alerjisi ile ilgili labotuar tetkikleri bakılan olgular çalışmaya dahil edildi.

#### 3.2.OLGULARIN ANAMNEZ, KLİNİK BULGU VE İLAÇ TESTİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kriterleri doğrultusunda bu kriterleri karşılayan olguların poliklinik dosyalarından ve ilaç alerjisi anamnez formlarından yararlanılarak hastalara ait; Yaş, cinsiyet, eşlik eden atopi, daha önceden benzer ilaç kullanım öyküsü, ilaç reaksiyonu sonucu tutulan sisteme ait klinik bulguları, reaksiyondan sorumlu tutulan ilaç ya da ilaçların etken maddeleri, son ilaç dozuyla reaksiyon arasında geçen zaman aralığı, ilaç reaksiyonu saptanan hastaya uygulanan tedavi, aynı ilacın daha önceden kullanılıp kullanılmadığı, akut ilaç reaksiyonu sırasında uygulanan tedavi şekli, olguda ek bir alerjik hastalık olup olmadığı, daha önce de herhangi bir ilaca bağlı reaksiyon geçirip

geçirmediği, ebeveynlerinde ilaç alerjisi ya da bir başka allerjik hastalığın ve besin alerji öyküsü olup olmadığına dair bilgiler kaydedildi.

Kayıtlı olgularda sorumlu ilaçla ve/veya çapraz reaktivite gösteren ilaçlarla yapılan deri prik, intradermal ve/veya provokasyon testlerinin var olan sonuçları ayrı ayrı kaydedildi. Pozitif ve negatif kontrol eşliğinde ön kolun volar yüzüne uygulanan ilaç deri prik test için 20 dakikanın sonundaki değerlendirmede, negatif kontrolün çapından en az 3 mm daha fazla genişlikte, etrafında eritemin eşlik ettiği endurasyonun gelişmiş olması pozitif sonuç olarak kabul edildi (60).

### **3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda T testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı. Bağımsız iki grup arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyduğu durumlarda bağımsız gruplar için t testi; normal dağılıma uymadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Hasta grubuna ait; Yaş, cinsiyet, son ilaç reaksiyonuyla testin yapıldığı zaman arasında geçen süre, deri lezyonlarının karakterleri, ilaca bağlı olarak reaksiyon gelişmiş olması, ilacın uygulanma yolu, son ilaç dozuyla reaksiyonun ortaya çıktığı süre arasında geçen zaman aralığı, olguda daha evvel ilaç reaksiyonu ya da ek bir allerjik hastalık olması, olgunun ebeveynlerinde ilaç alerjisi ya da farklı bir allerjik hastalık olması şeklindeki değişkenlerin ilaç alerjisi testleri pozitif ve negatif sonuçlanan gruplar arasında sıklık açısından anlamlı farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla Fischer exact test kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel anlam için sınır değer olarak kabul edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi, ki-kare testinin varsayımlarının sağlanamadığı durumlarda Fisherin kesin testi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda Ağustos 2015- Eylül 2018 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünolojisi Bilim Dalı'na ilaç reaksiyonu nedeniyle başvuran 68 hastaya ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi. 68 Kişiden oluşan hasta grubu içerisinde sadece 11 kişide ilaç alerjisi tanımlandı. Çalışmaya dahil edilen 68 hastanın 33 (%48,5) 'ü kız, 35 (%51.5)'i ise erkek olup; 11 ilaç reaksiyonu saptanan olgudan 6 (%54,5)' sı kız, 5 (%45,5)'i ise erkek dir. (Tablo 17). Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamı ayakta izlenen hastalardır.

**Tablo-17. Çalışmaya alınan hastaların alerji saptanan ve saptanmayan gruplara göre demografik verilerin istatistiksel değerlendirmesi.**

		Alerji + n	Alerji – n	P değeri
<i>Cinsiyet</i>	Kız	6	30	0,66
	Erkek	5	27	
<i>Ürtiker</i>	Var	3	11	0,684
	Yok	8	46	
<i>AR</i>	Var	4	15	0,486
	Yok	7	42	
<i>astım</i>	Var	2	6	0,607
	Yok	9	51	
<i>Rxn sırasında eşlik eden enf.</i>	Var	5	35	0,341
	Yok	6	22	
<i>Ailede ilaç alerjisi</i>	var	2	5	0,316
	Yok	9	52	
<i>Atopik dermatit</i>	var	0	4	>0,5
	Yok	11	53	
<i>H.anjioödem</i>	var	0	1	>0,5
	Yok	11	56	
<i>Besin alerjisi</i>	var	1	9	>0,5
	Yok	10	48	
<i>K.Ö Anafilaksi</i>	var	1	7	>0,5
	Yok	10	50	
<i>K.Ö ürtiker</i>	var	7	50	0,069
	Yok	4	7	
<i>K.Ö ödem-anjioödem</i>	var	6	24	0,518
	Yok	5	33	



Çalışmamıza dahil edilen 68 hastanın 40 (%58,8) 'ında şüpheli ilaç reaksiyonureaksiyon sırasında enfeksiyon eşlik ettiği, 7 (%10,3)'sinde ise ebeveynlerinde ilaç reaksiyonu öyküsü olduğu saptandı. Olgular allerjik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde ise hastaların; 8 (%11,8)'inde astım, 4 (%5,9)'ünde atopik dermatit, 14 (%20,6)'ünde ürtiker, 19 (%27,9)'unda allerjik rinit ve 10 (%14,7)'unda besin allerjisi tanıları ile alerji ve immünoloji poliklinliğimizde takip edilen hastalardır (Tablo 18).

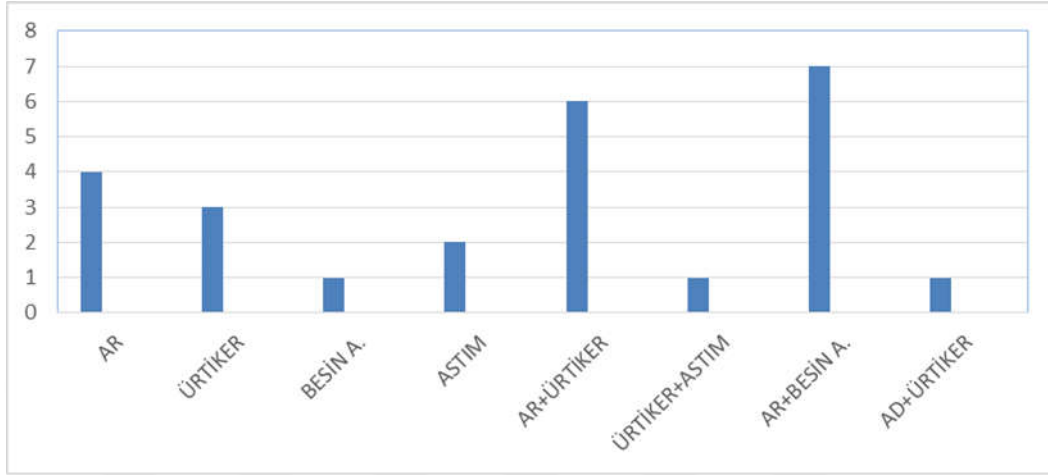
Bazı hastalar birden fazla allerjik hastalığa sahip olup bu hastaların 6'sında allerjik rinit ve ürtiker, 1'inde ürtiker ve astım, 7'sinde allerjik rinit ve besin allerjisi, 1'inde ise atopik dermatit ve ürtiker tanıları mevcut idi. Alerjik reaksiyon saptanan 11 hastanın 3'ünde ürtiker, 4'ünde allerjik rinit, 2'sinde astım ve diğer 2'sinde ise ailede ilaç allerjisinin olduğu bulunmuştur.

İlaç alerji şüphesi ile başvuran hastaları atopi (atopik dermatit, ürtiker, allerjik rinit, besin / inhaler alerji, astım ) açısından değerlendirdiğimizde; 33 (%48,5) hastada atopi yok iken 35 (%51,5) hastanın atopi öyküsü var idi. İlaç reaksiyonu gelişen 11 hastanın ise 6'sıda atopi öyküsü olup 5'inde atopi öyküsü yok idi. Bu nedenle istatistiksel olarak atopi ve ilaç alerjisi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,824 ).

Çalışmaya katılan 68 hastanın yaş ortalaması  $7,85 \pm 4,63$  idi. Bu hastalardan allerjisi olmayan 57 hastanın yaş ortalaması  $7,38 \pm 4,52$  olup alerji saptanan 11 hastanın yaş ortalaması  $10,2 \pm 4,6$  idi. Çalışmaya katılan hastaları yaşlarına göre kategorize ettiğimizde ise 1-7 yaş arası 35 hasta 8-17 yaş arası 33 hasta olarak 2 gruba ayrılmaktadır.

İlaç alerji şüphesi ile başvuran 68 hastanın 62'sinde eozinofil ( $\text{mm}^3/\text{hücre}$ ) bakılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların eozinofil ortalamasına bakıldığında  $295.48 \text{ mm}^3/\text{hücre}$  saptanmış olup allerjik reaksiyon pozitif (gelişen) ve negatif (gelişmeyen) olarak gruplandırdığımızda ise; ilaç allerjisi saptanmayan 52 hastanın eozinofil ortalaması  $325.38 \text{ mm}^3/\text{hücre}$ , alerji saptanan 10 hastanın eozinofil ortalaması  $140 \text{ mm}^3/\text{hücre}$  saptanmış olup eozinofil değerleri ile ilaç alerjisi arasında anlamlı fark bulunmamıştır.(p=0,054)

**Tablo-18. İlaç reaksiyonu saptanan hastaların alerjik hastalıklar açısından değerlendirilmesi. (AR:alerjik rinit, BESİN A.:besin alerjisi, AD:atopik dermatit)**



Eozinofil eşik değeri olarak 300 mm<sup>3</sup>/hücre baz alınarak <300 ve ≥300 2 gruba ayrılmıştır. Buna göre eozinofil değerleri ile ilaç reaksiyonu arasındaki ilişki bakılmıştır. Eozinofil sayısı <300 olan 37 (%54,4) hasta, ≥300 olan 25 ( %36,8) hasta saptanmıştır. Sonuç olarak eozinofil değişkeni ve ilaç alerji ilişkisi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.(p=0,182)

Çalışmaya katılan 68 hastanın 57'sinde total IgE (IU/mL) seviyesi bakılarak ortalaması 226,12 IU/mL bulunmuştur. 57 hastanın 9'unda ilaç alerjisi saptanmış olup ortalaması 165,46 IU/mL, ilaç alerjisi saptanmayan 48 hastanın total IgE seviyesinin ortalaması ise 237,49 IU/mL saptanmıştır. Sonuç olarak total IgE seviyeleri açısından ilaç alerjisi saptanan ve saptanmayan hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. (p=0,630)

Yaş gruplarına göre kategorize ettiğimizde (1-7 yaş ve 8-17 yaş arası ) eozinofil ortalaması 482,20 mm<sup>3</sup>/hücre, total IgE ortalaması 210,51 IU/mL saptanmıştır. Sonuç olarak kategorize ettiğimiz yaş grupları arasında total IgE ve eozinofil değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (sırasıyla p=0,760 ve p=0,150 ).

**Tablo-19. Yaş, Eozinofil ve Total IgE değerlerinin ilaç alerjisi saptanan ve saptanmayan gruplara göre ilişkisi.**

	Alerji Saptanan	Alerji Saptanmayan	P değeri
	ort±ss medyan(min-max)	ort±ss medyan(min-max)	
<b>Yaş</b>	10,2±4,60 10(4-16)	7,38±4,256 7(1-17)	0,078
<b>Eoz %</b>	140±96,6 100(0-300)	325±404 200(0-2500)	0,054
<b>Total IgE</b>	165,46±220,94 58(2,37-640)	237,49±397,178 72,5(1,9-1894)	0,630

Alerjik hastalıkların tanısında kullanılan total IgE ve eozinofil değerlerini çalışmaya katılan hastalarımızın klinik öykülerindeki atopiden yola çıkarak bu biyokimyasal parametreler bakımından karşılaştırdık. Klinik öyküsünde atopi öyküsü olan hastalardaki total IgE'nin ortalaması 275 IU/mL atopisi olmayan hastaların seviyelerinin ortalaması ise 167 IU/mL idi. İstatistiksel olarak bu 2 farklı grubu 2 li değişkenleri, Nonparametrik bir test olan Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve istatistiksek anlamlı fark saptandı (p=0,026). Atopi açısından gruplandırdığımız hastaları eozinofil değerleri bakımından ele aldık; atopisi olmayan hastaların eozinofil ortalaması 314 mm<sup>3</sup>/hücre, atopi öyküsü olanlarda ise 279 mm<sup>3</sup>/hücre bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı (p=0,254).

Eozinofil ve ilaç alerjisi arasındaki ilişki için daha önce kullandığımız 300 mm<sup>3</sup>/hücre değerini (<300 ve ≥300 ) atopi açısından da aynı şekilde değerlendirdik. Eozinofil sayısı 300 mm<sup>3</sup>/hücre 'ün altında ve üstünde olan hastaların sayısı, her iki grupta da benzer şekilde 17'şer kişiden oluşmuş olup yaptığımız analizlerde eozinofil sayısı ve atopi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.(p=0,087)

**Tablo-20. Total IgE ve Eozinofil değerlerinin atopi ile ilişkisi.**

	Atopi+	Atopi-	p
Eozinofil	279	314	0,254
Total IgE	275	167	0,026

Çalışmaya katılan 68 hastanın 50'sine penisiloiil V spesifik IgE ve penisiloiil G spesifik IgE bakılmış olup bakılan hastaların tamamında test negatif sonuç vermiştir. Hastaların penisilin spesifik IgE düzeylerinin negatif olduğu görüldükten sonra in vivo test (deri prik testi ve intradermal test) yapılmaksızın oral provakasyon testi yapıldı.Sonuç olarak penisilin spesifikleri açısından ilaç alerjisi olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Reaksiyonlarda sorumlu ilacın son dozunun uygulanması ile reaksiyonun ortaya çıkması arasındaki süre bakımında 11 kişide 12 reaksiyon (%100) saptanmış olup, 9 reaksiyon (%75)'un ilk 1 saat içinde (ani), 3 (%25) reaksiyonun ise 1-72 saat arasında (hızlı) meydana geldiği saptanmış ancak hiçbir hastada geç tip reaksiyon görülmemiştir.

**Tablo-21. Reaksiyonların ortaya çıkış süresi ile sorumlu ilaçların son dozlarının uygulanması arasındaki süreler**

Süre	n (%)
≤ 1 saat	9 (75)
1-72 saat	3 (25)
>72 saat	0 (0)
Toplam	12 (100)

İlaç reaksiyonları klinik açıdan değerlendirildiğinde; 4 reaksiyonda (%33) rtiker, 5 (%41,6) reaksiyonda ödem- anjioödem, 1 (%8,3) reaksiyonda makülopapüler erüpsiyon ve 1 (%8,3) reaksiyonda ise anafilaksi geliştiği saptanmıştır.

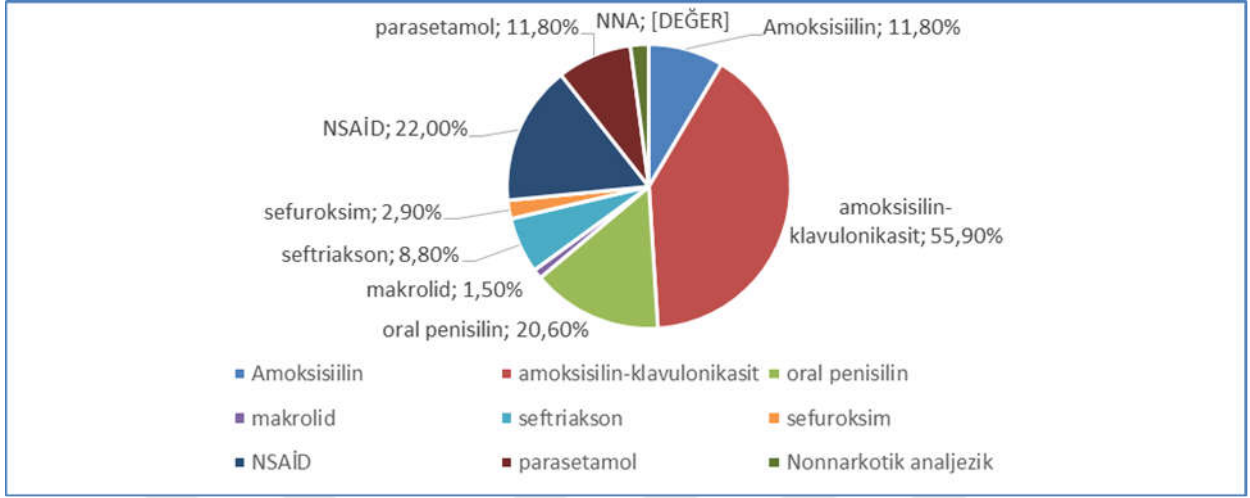
**Tablo-22. Oral provokasyon test sonucuna göre meydana gelen reaksiyon tipleri.**

Reaksiyon	Sorumlu etken madde (reaksiyon sayısı)
Ürtiker	Amoksisilin (1) Amoksisilin-klavulonikasit (2) Makrolid (1)
Ödem/anjioödem	Amoksisilin-klavulonikasit (1) Seftriakson (1) Nsaid (2) ASA (2)
Anaflaksi	Nsaid (1)
Toplam	11

ilaç reaksiyon şüphesi ile başvuran hastalar, klinik öyküleri göz önünde bulundurularak yapılan ilaç provakasyon test sonuçlarına göre değerlendirildiğinde; 1(%9,1)'inde anaflaksi, 7 (%63,6)'sinde ürtiker, 6 (%54,5)'sında ise ödem-anjioödem klinik tablosu ile başvurduğu saptanmıştır. Sonuç olarak klinik öykü ve ilaç alerjisi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır.(**tablo.17**)

İlaç reaksiyon şüphesi ile başvuran 68 hastanın tamamı farklı ilaç etkenlerine karşı provakasyon testleri ile değerlendirildi. Buna göre; hastalardan 7'si amoksisilin, 38'i amoxilin-klavukonikasit, 14'ü oral penicilin, 1'i makrolid, 6'sı seftriakson, 2'si sefuroksim, 15'i NSAİD, 8'i parasetamol ve 2 'si nonnarkotik analjezik ilaç etkenleri ile provakasyon testlerine tabi tutulmuştur. Provakasyon testi sonuçlarına göre reaksiyon saptanan 11 hastanın 6'sı beta laktam (1 amoksisilin, 4 amoksisilin-klavulonikasit,1'i seftriakson ) 5 hastada da NSAİD hastada etkenlere karşı ilaç alerjisi saptanmıştır.

**Tablo-23. Oral provokasyon testi yapılan hastaların etken maddeye göre dağılımı.**



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmamız, üçüncü basamak sağlık hizmeti veren İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniğine başvuran ve ilaç alerji şüphesi bulunan olgulara ait retrospektif bir çalışmadır. Hastaların tanısız değerlendirilmeleri; "Avrupa İlaç Alerjisi Ağı" (ENDA) klavuzuna uygun olarak yapılmış olup ilaç alerjisi şüphesi ile başvuran olgulara uygulanan ilaç provokasyon testlerine göre ilaç alerjisi saptanan ve saptanmayan gruplar; yaş, cinsiyet, aile öyküsü, reaksiyon sırasında eşlik eden enfeksiyon, eşlik eden alerjik hastalık öyküsü (atopi), kullanılan etken madde ve ilaç alerjisi saptanan olgularda meydana gelen reaksiyon ve reaksiyonların ortaya çıkış zamanı gibi parametreler değerlendirilmiştir. Ayrıca hastalara ait eozinofil, penisilin spesifik IgE ve total IgE gibi biyokimyasal kan değerleri de incelenmiştir.

1966-2010 yılları arasında Advers İlaç Reaksiyonlarıyla ilgili olarak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda; Yaş, anaflaktoidler, anestezipler, antibiyotikler, nöromusküler polarize ve non polarize ajanlar, etnik gruplar ve cinsiyet gibi faktörlerle ilaç alerjileri arasında ilişkiler bulunmuştur (98).

İlaç aşırı duyarlılığı ile başvuran hastalarda EAACI/ENDA rehberlerinde önerilen ve bizimde kliniğimizde uyguladığımız protokolün özellikle çocukluk dönemindeki hastalarda uygulanması zor ve zahmetlidir. Bu nedenle makülopapüler döküntü ya da ürtiker yakınmasıyla başvuran hastalara olası erken aracılıklı reaksiyonlar, penisilol G ve V spesifik IgE düzeyi ile dışlandıktan sonra ilaç provokasyon testi yapılmıştır. İlaç provokasyon testlerinde ürtikeryal döküntü haricinde ciddi alerjik reaksiyon saptanmamıştır. Bu bulgu da önceki literatürle uyumlu bulunmuştur (99 100). Son dönemde yayınlanan EAACI rehberlerinde de geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu saptanan hastalara direkt provokasyon testi önerilmektedir (101)

Çalışmamızda ilaç reaksiyon şüphesi ile başvuran 68 hasta çalışmaya alınmasına rağmen, ilaç provokasyon testi yapılarak toplam ilaç alerjisi saptanan olgu sayısının 11 olması, ilaç provokasyon testinin ilaç alerjisini saptamadaki güvenilirliğini sorgulamamıza neden olmuştur. Ancak bazı sınırlamalarına rağmen ilaç provokasyon testi olarak tanımlanan DPT'nin, yalnızca alerjik semptomları değil, aynı zamanda mekanizmadan bağımsız olarak herhangi bir olumsuz klinik tezahürü ortaya çıkardığı için, belirli bir maddeye aşırı duyarlılık teşhisini tesis etmek veya hariç tutmak için de yaygın şekilde

“**altın standart**” olarak kabul edildiği anlaşılmıştır. (102) Ancak yapılan çalışmalar, İlaç Provokasyon Testinin sözkonusu ilaca karşı toleransın devam edip etmeyeceğini öngörememekle birlikte negatif prediktif değerinin yüksek olduğunu göstermiştir. Örneğin Beta laktamlar için %94-98 veya NSAİD için %96 olan negatif prediktif değerlerin saptanmış olması bunu doğrulamaktadır. Nitekim ciddi erken reaksiyon öyküsü olan fakat ilk değerlendirmede provokasyon sonucu negatif olan hastalarda 2-4 hafta sonra testin tekrar edilmesinin gerekliliği de bunu göstermektedir. (103) (

İlaç alerjileri ile cinsiyet arasındaki ilişki konusunda, yetişkin dişilerin erkeklere nazaran daha riskli oldukları, ve benzer sonuçların Symth ve arkadaşlarının 1964-2009 yılları arasındaki dönemi kapsayan metaanaliz çalışmasında da, cinsiyetin değerlendirildiği 19 çalışmanın 10'unda İR'nin erkek çocuklarda daha az görüldüğü tespit edilmiştir ((104, 105) Bizim çalışmamızda toplam hasta örneklem grubu içinde 33 kız, 35 erkek ve provokasyon test sonucunda ilaç reaksiyonu gelişen 11 kişinin cinsiyet dağılımında ise 6 kız ve 5 erkek olarak homojen bir dağılım görünmekle birlikte istatistiksel anlamda cinsiyet ve ilaç alerjisi riski bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızdaki hasta sayısındaki görece azlığın yanısıra cinsiyet dağılımındaki sayısal benzerliğin de bunda etkili olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan literatür çalışmasında, gelişmiş ülkelerin 15 yaş ve üstü popülasyonlarında artan yaş ile ilaç reaksiyonları arasında doğrusal bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin kendi bildirimine dayanan hasta grubunda daha çok bulunduğu ancak immünolojik temele dayanan ilaç alerjilerinin toplam ilaç alerjileri içindeki yüzdesinin ise çok düşük olduğu vurgulanmıştır (106) .

Çalışmamızdaki Toplam 68 hastanın yaş ortalamasına bakıldığında 7.85, ilaç alerjisi olmayan 57 kişinin yaş ortalaması 7.38 ve alerji saptanan 11 hastanın yaş ortalaması ise 10.2 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu gruptaki yaş ve ilaç alerjisi riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı da belirlenmiştir. Temple ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada ortalama yaş 9.6 yıl saptanmış olup' Le ve ark.'nın çalışmasında ise bu değer 7 yıl olarak bulunmuştur (107, 108. Ayrıca Rashed ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli prospektif kohort çalışmasında ise ortalama yaş 2 yıl olarak saptanmıştır (109).



Eozinofiller, lokal immün ve enflamatuvar yanıtları düzenleyebilmelerinin yanı sıra enfeksiyöz hastalıklarla olan ilişkileri nedeniyle de genel anlamda alerjik reaksiyonların önemli bir bileşenidir. Eozinofillerin astım ve alerji gibi atopik bozuklukların yanısıra başlıca otoimmünite ve malignite gibi hastalıklardaki kavşak noktası niteliğindeki rolü nedeniyle, inflamatuvar cevabı hedefleyen tedavi stratejilerinin gelişiminde önemli bir noktaya taşınmıştır. Bazı çalışmalarda mikrolitre başına 300 - 450 hücreden daha büyük periferik kan eozinofil sayısı olarak tanımlanan eozinofili; alerjiler, ilaç reaksiyonları, helmint enfeksiyonları, Churg-Strauss sendromu, bazı maligniteler ve metabolik bozukluklar ile eozinofilik gastrointestinal bozukluklar ve hipereozinofilik sendromlarda rolü olduğu bildirilmiştir (110) .

Çalışmamızda yer alan 68 hastanın 62'sinde eozinofil değerlerine ( $10^3/uL$ ) bakılmış olup eozinofil ortalaması, 295 hücre/ $mm^3$  olarak saptanmıştır. İlaç provokasyon testinde reaksiyon gelişen 11 hastanın 10'nun eozinofil ortalaması 140 hücre/ $mm^3$  olup reaksiyon gelişmeyen 52 hastanın eozinofil ortalaması ise 325 hücre/ $mm^3$  bulunmuştur. Eozinofil değerleri ile ilaç alerjisi arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir fark saptanmıştır ( $p=0,054$ ). Oysa eozinofil eşik değeri olarak 300 hücre/ $mm^3$  baz alınarak alerjisi olmayan 52 hastayı,  $<300$  ve  $\geq 300$  olarak 2 gruba ayırdığında, eozinofil sayısı  $<300$  olan 37 hasta ile  $>300$  olan 25 hasta bakımından eozinofil değişkeni ve ilaç alerji ilişkisi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. ( $p=0,182$ ). Eozinofil değerinin ilaç alerjisiyle olan ilişkisinde, anlamlı ve anlamsız olarak saptanmasında, yaptığımız gruplandırmanın etkili olduğu aşıkarak olmakla birlikte, eozinofil sayısının milimetreküpde 300 olarak alınmasının ve gruplarımızın bu eşik değere göre kategorize edilmesinin de katkısı olabileceği düşünülebilir. Ancak yaptığımız literatür çalışmasında, eozinofil değeri bakımından bir konsensüs bulunmadığı da belirlenmiştir. Örneğin Zeiger ve arkadaşlarının 2017 yılında dirençli astım ve eozinofil değerleri arasında kurduğu ilişkide eozinofil için 400 ve üstünün anlamlı olduğu vurgulanmıştır. . (111) (Ayrıca eosinofilinin ön plana çıktığı ilaç aşırısı duyarlılık sendromları (eozinofili ile) ve DRESS gibi Geç tip IVb aşırısı duyarlılık reaksiyonlarında, eozinofil sayısının daha da yüksek olarak alındığı çalışmalar bulunmaktadır. Oysa bizim çalışmamızda reaksiyon gelişen hastalarımızın tamamının erken tip reaksiyon özelliğine sahip olmasının, eozinofili ile karakterize olan geç tip reaksiyonlardan farklı şekilde ele alınmasına dayanak oluşturabileceği gibi

eozinofil değeriyle erken tip ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında kurduğumuz anlamlı ilişkinin sınırdan olmasının da bundan kaynaklanmış olabileceği düşünülebilir.

Ayrıca Periferik ve doku eozinofilisinin ilaç reaksiyonlarını karakterize ettiği yönündeki yaygın algıya rağmen, bu özelliğin aslında düşük duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu yönünde de bazı şüpheler bulunmaktadır. Bu nedenle eozinofili bulgusuyla reaksiyonun ilaca bağlı olup olmadığı konusunda yorum yapmanın sakıncaları olabileceği ileri sürülmektedir. Örneğin yatan hasta advers deri erüpsiyonlarının geniş olarak değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların sadece % 18'inde doku eozinofili bulunan periferik eozinofili (> 700 eozinofil / ul) değeri saptanmıştır (112) . Benzer şekilde, 108 ilaca bağlı kutanöz erüpsiyonun histopatolojik incelemesinin yapıldığı bir diğer çalışmada, yalnızca % 50 olguda eozinofilik infiltrasyon tespit edildiği bildirilmiştir (113]. Başka bir çalışmada, doku eozinofili temelinde ilacın ekzantemi ile ilaç dışı etiyolojileri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (114) . Dolayısıyla, bu özellik, ilaca bağlı patogenezin aydınlatılması için eosinofil dışında ikincil indikatörlere ihtiyaç duyulduğu şeklinde de yorumlanmalıdır. (115) .

İlaç reaksiyonları aslında Tip-I ile Tip-IV arasında değişen bir yelpazede meydana gelmekle birlikte, IgE açısından önemli olan Tip-I reaksiyonlar olup, bunlar klinik tablo olarak; anafilaksi, ürtiker, anjio ödem, rinit ve konjunktivit şeklinde yansıyabilir. Tip-I reaksiyonları göstermek için bazofil aktivasyon testi ile ilaç spesifik IgE ölçümü yapılabilmekle birlikte biz çalışmamızda sadece penisiloin G ve V spesifik IgE ölçümü yaptık. İlaç alerjisi şüphesiyle başvuran hastaların tümünde penisilin spesifik IgE bakılmış olmasına rağmen tamamında negatif olarak saptanmıştır. Ancak bu durum diğer ilaç spesifik IgE lerin pozitif olma ihtimalini dışlamadığı gibi riskide ortadan kaldırmaz (116, 117, 118 ve 119) .

İlaç reaksiyon şüphesi ile başvuran 68 hastaya, provokasyon testleriyle 93 uygulama yapılmış olup bunlardan sadece 11 hastada 12 reaksiyon saptanmıştır. Provokasyon testi sonuçlarına göre reaksiyon saptanan 11 hastanın 6'sı beta laktam (1 amoksisilin, 4 amoksisilin-klavulonikasin, 1'i seftriakson ) 5 'inde ise NSAİD etkenlere karşı ilaç alerjisi saptanmıştır. Sınırlı sayıdaki hastalarımızda, B-Laktam grubu antibiyotiklere karşı gelişen reaksiyonların NSAİD etkenlerine karşı gelişenlerden daha fazla olması, benzer konuda yapılan ilaç alerji prevalans değerleriyle de örtüşmektedir (61),

Nitekim yapılan çalışmalarda, birinci sırayı işgal eden Antibiyotikler arasında; % 55 ile Beta-Laktam grubu ilk sırada bulunurken, bunu sırasıyla %9,8 ile aminoglikozidler, tetrasiklin, vankomisin ve nitrofurantoin grubunun takip ettiğini, makrolidlerin ise %9,5 ile en son sırada yer aldığını ortaya çıkarmıştır.(52-56). Ayrıca çalışmamızdaki Provokasyon testlerine göre reaksiyon gelişen hastaların tamamı; ürtiker, ödem/anjioödem, anafilaksi gibi erken Tip-I reaksiyonlardan oluşmaktadır. Literatürde beta laktam grubu ile tedavi edilen çocuklarda sıklıkla makülopapüler ve ürtikeryal döküntü gözlemlendiği bildirilmektedir. (120) Nitekim ayırıcı tanıda viral enfeksiyonlar düşünülse bile bunun genellikle beta laktam alerjisiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca Caubet ve ark.nın viral enfeksiyonlar sırasında rastlanan deri ilaç reaksiyonlarının; lenfositlerin virusla tetiklenen poliklonal aktivasyonu, ilaç metabolizmasındaki değişiklikler veya hücresel bağışıklıkla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (121).

Beta laktam alerjisi çocukluk döneminde uygun tanı yöntemleriyle kesinleştirilmesi hem hastanın 'penisilin alerjisi' tanısıyla yanlış etiketlenmesine hemde aile ve izleyen hekimin tedavi konusunda endişelenmesine neden olmaktadır. Bu nedenlerle BL duyarlılığı uygun tanı yöntemleriyle doğrulanmalıdır ve özellikle beta laktam kullanımı sırasında geç makülopapüler ve ürtikeryal döküntü geliştiren hastalarda OPT güvenilir ve pratik bir tanı yöntemi olarak önerilebilir niteliktedir.

Çalışmamızda ilaç şüphesiyle başvuran 57 hastada total IgE düzeyine *IU/ml olarak* bakılmış olup ilaç alerjisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.630$ ). Total serum IgE'deki yükselmelerin, genel olarak mevcut alerjik hastalıklarla ilişkili olması nedeniyle, bunun alerjinin teşhis veya yönetiminden ziyade popülasyon çalışmaları bağlamında faydalı olacağı vurgulanmıştır.

Atopi ve ilaç alerjisi bakımından hastalar atopi öykülerinin bulunup bulunmamasına göre, hem toplam hasta sayısı olarak hemde ilaç reaksiyonu gelişen hastalar olarak ayrı ayrı karşılaştırıldıklarında, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0.824$ )

Alerjik hastalıkların ayak sesi olarak tanımlanabilecek serum Total IgE değerleri ile çalışmaya katılan hastalarımızın atopiyle ilgili klinik öyküleri dikkate alınarak, atopi öyküsü bulunan ve bulunmayanlar olarak serum Total IgE değerleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Klinik öyküsünde atopi öyküsü olan hastalara ait Total IgE'nin ortalaması

275 IU/ml iken, atopisi olmayan hastaların total IgE ortalaması ise 167 IU/ml olup iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunması oldukça dikkat çekicidir (p=0,026). **Çünkü Atopik yürüyüş** olarak tanımlanan ve merkezinde atopi bulunan kavramın bünyesinde; Atopik dermatit, alerjik rinit ve astım'ın genellikle aynı hastaları etkilemesi ve geçici olarak art arda gelişmesini tanımlamakla birlikte, Atopik dermatitli çocukların daha sonra alerjik rinit veya astıma yakalanma risklerinin de % 80 ihtimal taşıdığını ima eden bir kavramdır. ( 122- 126). Bizde bu mantık çerçevesinde; atopik dermatit, ürtiker, alerjik rinit, astım, besin/inhaleler alerjisi bulunan hastaları, atopi bünyesinde topladık ve değerlendirdik.



## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmamız, üçüncü basamak sağlık hizmeti veren İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniğine başvuran ve ilaç alerji şüphesi bulunan olgulara ait verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi yapılmış olup reaksiyonlara ait aşağıdaki epidemiyolojik ve klinik bilgiler elde edilmiştir.

1. İlaç aşırı duyarlılığı ile başvuran hastalarda EAACI/ENDA rehberlerinde önerilen ve bizimde kliniğimizde uyguladığımız protokolün özellikle çocukluk dönemindeki hastalarda uygulanması zor ve zahmetlidir. Bu nedenle makülopapüler döküntü ya da ürtiker yakınmasıyla başvuran hastalara olası erken aracılıklı reaksiyonlar, penisiloiil G ve V spesifik IgE düzeyi ile dışlandıktan sonra ilaç provokasyon testi yapılmıştır. EAACI rehberlerinde de geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu saptanan hastalara direkt provokasyon testi önerilmekte ve altın standart olarak kabul edilmektedir.
2. Demografik özellikler, atopi, allerjik hastalık hikayesi ve ailede allerjik hastalık ya da ilaç allerjisi hikayesi ilaç alerjisi için risk faktörü değildir.
3. Eozinofiller, lokal immün ve enflamatuvar yanıtları düzenleyebilmelerinin yanı sıra enfeksiyöz hastalıklarla olan ilişkileri nedeniyle de genel anlamda allerjik reaksiyonların önemli bir bileşeni olup ilaç alerjisi saptanan olgularda anlamlı fark saptanmamıştır.
4. Allerjik hastalıkların tanısında kullandığımız Total serum IgE değerinin ilaç alerjisi saptanan olgularda anlamlı ilişki saptanmamıştır. Total serum IgE'deki yükselmelerin, genel olarak mevcut allerjik hastalıklarla ilişkili olması nedeniyle, bunun alerjinin teşhis veya yönetiminden ziyade popülasyon çalışmaları bağlamında faydalı olacağı vurgulanmıştır.
5. Çalışmamıza dahil edilen ilaç alerjisi şüphesi ile başvuran 68 hastanın %58,8 'ında reaksiyon sırasında enfeksiyon eşlik ettiği saptanmış olup viral enfeksiyonlar sırasında rastlanan deri ilaç reaksiyonlarının lenfositlerin virusla tetiklenen poliklonal aktivasyonu, ilaç metabolizmasındaki değişiklikler veya hücresel bağışıklıkla ilişkili olduğunu belirten çalışmalarla örtüşmektedir.

6. 68 Kişiden oluşan hasta grubu içerisinde sadece 11 kişide ilaç alerjisi tanımlanmış olup 11 kişinin cinsiyet dağılımı; 6 kız ve 5 erkek idi. İlaç reaksiyonu görülen hastalarda cinsiyet bakımından homojen dağılım görülmekle beraber literatür incelemelerinde ilaç reaksiyonlarının erkek çocuklarda daha az görüldüğü tespit edilmiştir
7. Reaksiyonlara neden olan ilaçların en çok beta laktam grubu antibiyotikler olmasının bu gruptaki ilaçların oldukça sık reçete edilmesi ve böylece duyarlanma periyodunu takiben sonraki karşılaşmalarda reaksiyon gelişmesi sebebiyle olabileceği inancındayız.
8. İlaç reaksiyon şüphesi ile başvuran olguların yalnız 11'inde ilaç provokasyon test sonucunda hafif tip reaksiyon belirlenmiş olup bu oranların literatürde belirtilen oranlara göre oldukça düşük olmasının yalnızca tip B reaksiyonların tarafımıza konsülte edilmesine, hafif reaksiyonların çoğunun birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarında takip edilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür.
9. Hekimlerin ilaç reaksiyonları ile ilgili bilgi ve farkındalık düzeyleri arttıkça rasyonel tedavi ilkelerine uyum, İR karşısında izlenecek yol, reaksiyonların bildirim ve reaksiyonların en azından bir kısmının önlenmesi konularında önemli ilerleme sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Temple ME., Robinson RF., Miller JC ve ark. Frequency and preventability of adverse drug reactions in pediatric patients. *Drug Saf* 2004; 27: 819 – 29.
2. Le J., Nguyen T., Law AV. Adverse drug reactions among children over a 10- year period. *Pediatrics* 2006;118: 555-62.
3. Moore TJ., Weiss SR., Kaplan S. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics* 2002;110: 53-58.
4. Impicciatore P., Choonara I., Clarkson A ve ark. Incidence of adverse drug reactions in pediatric in/out patients: a systematic review and meta- analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52: 77-83.
5. Lazarou J., Pomeranz BH., Corey PN.. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
6. Classen DC., Pestotnik SL., Evans RS, ve ark. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277: 301-6.
7. WHO. International drug monitoring: the role of national centres. *Tech Rep Serv WHO* 1972; 498:1-25.
8. Laurence D., Carpenter J. A dictionary of pharmacology and allied topics, 2nd edn. Amsterdam: Elsevier, 1998: 8–9.
9. Edwards IR., Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, classification, diagnosis, management, surveillance. *Lancet* 2000;356: 1255-60.
10. Johansson SGO., Bieber T., Dahl R ve ark. A revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832–6.
11. Oates JA. The Science of Drug Therapy. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds.). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed., New York: McGraw-Hill. 2006; pp.127- 128.
12. Sinha Y., Cranswick NE. Prescribing safely for children. *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 112-116.
13. World Health Organization]. Karch & Lasagna, Requirements for adverse drug reaction reporting. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1975.

14. Nagao-Dias AT., Barros-Nunes P., Coelho HL. Allergic drug reactions. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80: 259-66.10. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 989-999.
15. Çelik, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug Allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds.). *Allergy Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier Inc; 2009; p:1205-26.
16. Yazıcıoğlu M. İlaç allerjileri. *Güncel Çocuk Sağlığı* 2007;1: 216-22.
17. Rosario NA., Grumach AS. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:181-8
18. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139: 683-693.
19. Manning ME., Stevenson DD. Aspirin sensitivity. A distressing reaction that is now often treatable. *Postgrad Med* 1991; 90: 227-33
20. Dejarnatt AC., Grant JA. Basic mechanisms of anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *Immunol Allergy Clin N Am* 1992; 12: 501-15
21. Coombs PR., Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PR (ed). *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Oxford University Pres, 1968: 575-96.
22. Cantani A., Gruchalla RS. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet* 2000;356:1505-11.
23. Aagaard L., Christensen A and Hansen E H. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*.2010; 70: 481–491.
24. Rashed AN., Wong IC., Cranswick N ve ark. Adverse Drug Reactions in Children--International Surveillance and Evaluation (ADVISE): a multicentre cohort study. *Drug Saf* 2012 Jun; 35. 481-94.
25. Morales-Olivas FJ., Martinez-Mir I., Ferrer JM. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol* 2000;53: 1076-80.
26. Stewart D., Helms P., McCaig D. Monitoring adverse drug reactions in children using community pharmacies:a pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 677-83.
27. Clavenna A., Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child* 2009; 94: 724–728.



28. Aagaard L., Christensen A and Hansen E H, Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2010; 70: 481–491.
29. Jonville-Bera AP., Giraudeau B., Blanc Pascal ve ark. Frequency of adverse drug reactions in children: A prospective study. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 207-10.
30. Croner S., Kjellman N-IM., Eriksson B., Roth A. IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy. *Arch Dis Child* 1982; 57: 364–368.
31. Gill AM., Leach HJ., Hughes J., Barker C ve ark. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Acta Pædiatr* 1995; 84:438–441.
32. Kushwaha KP., Verma RB., Singh YD, Surveillance of drug induced diseases in children. *Indian J Pediatr* 1994; 61: 357-365.
33. Lucas A., Brooke OG., Cole TJ. Food and drug reactions, wheezing and eczema in preterm infants. *Arch Dis Child* 1990; 65: 411–415.
34. Gill AM, Leach HJ, Hughes J. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Acta Pædiatr* 1995; 84: 438–441.
35. Pirmohamed M., James S., Meakin S ve ark. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329:15-9.
36. Bourgeois FT., Mandl KD., Valim C. Pediatric Adverse Drug Events in the Outpatient Setting: An 11-Year National Analysis. *Pediatrics* 2009;124: e744- 750.
37. Telechea H., Speranza N., Lucas L ve ark. A Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Farm Hosp.* 2012 Aug 4. (Epub ahead of print).
38. Smyth RM., Gargon E., Kirkham J ve ark. Adverse drug reactions in children--a systematic review. *PLoS One* 2012; 7: e24061.
39. Gonzales-Martin G., Caroca CM., Paris E. Adverse drug reactions (ADRs) in hospitalized pediatric patients. A prospective study. *Int J Clin Pharm Ther* 1998; 36:530-3.
40. Martinez-Mir I., Garcia-Lopez M., Palop V ve ark. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 681-8.
41. Turner S., Nunn AJ., Fielding K., Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999; 88:965-8.
42. McKenzie MW., Stewart RB., Weiss CF ve ark. A pharmacist based study of the

- epidemiology of adverse drug reactions in pediatric medicine patients. *Am J Hosp Pharm* 1973; 30: 898-903.
43. Gill AM., Leach HJ., Hughes J ve ark. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Acta Paediatrica* 1995; 84: 438-41.
  44. Whyte J, Grenan E. Drug usage and adverse drug reactions in pediatric patients. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66: 767-75.
  45. Choonara IA., Haris F. Adverse reactions in medical inpatients. *Arch Dis Child* 1984; 59: 578-80.
  46. Vazques de la Villa A., Luna del Castillo JD., Galdo-Munoz G ve ark. Reacciones adversas causadas por medicamentos en *Pediatría*. *An Esp Pediatr* 1989;31: 49-53.
  47. Clavenna A., Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child* 2009;94:724–728.
  48. Morales-Olivas FJ., Martinez-Mir I., Ferrer JM. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol* 2000;53: 1076-80.
  49. Gomes E., Cardosow MF., Praca F ve ark. Self reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597-601.
  50. Cirko-Begovic A., Vrhovac B., Barkan I. Intensive monitoring of adverse drug reactions in infants and preschool children. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36: 63-5.
  51. Orhan F., Karakas T., Cakir M., Akkol N ve ark. Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:82-5.
  52. Boguniewicz M, Leung DYM Hypersensitivity reactions to antibiotics commonly used in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 221–231.
  53. Erffmeyer JE Penicillin allergy. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1992; 6:243–253.
  54. Kamada MM., Twarog F., Leung DYM. Multiple antibiotic sensitivity in a pediatric population. *Allergy Proc* 1991; 12:347–350.
  55. Lewis MA., Kuhl-Habich D., von Rosen J Drug use and adverse event monitoring in German children. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39:507–512.
  56. Romano A., Di Fonso M., Papa G et al Eruzioni cutanee da farmaci: problemi diagnostici ed osservazioni in 437 bambini. *Pediatria* 1993; 24: 6–12.

57. Weiss J., Krebs S., Hoffmann C ve Arkl. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. *Pediatrics* 2002; 110:254–257.
58. Carpenter GB., Green DL., Moussavian PA. Review of 430 adverse drug reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 291-3.
59. Paupe J., Ponvert C. Allergie médicamenteuse. In: Paupe J, Scheinmann P, De Blic J (eds) *Allergologie pédiatrique*, 2nd edn. Flammarion, Paris, 1994; pp 473–483.
60. Vervloet D., Pradal M., Charpin D., Porri F. Diagnosis of drug allergic reactions. *Clin Rev Allergy Immunol* 1995; 13:265–280.
61. Patriarca G., Nucera E., DiRienzo V ve ark. Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy* 1991; 67:60–62.
62. Mellon MH., Schatz M, Patterson R Drug allergy. In: Lawlor GJ Jr, Fischer TJ (eds) *Manual of allergy and immunology*, 2nd edn. Little, Brown, Boston, 1988. pp 242–271.
63. Adkinson NF., Pongracic JA Drug allergy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM (eds) *Allergy*, 2nd edn. Mosby, London, 2001. pp 155–162.
64. Vega JM, Garcia J et al New aspects of allergic reactions to betalactams: crossreactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 407–411.
65. Casale TB., Ballas ZK., Kaliner MA., Keahey TM. The effects of intravenous endotoxin on various host effector molecules. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 45–91.
66. Hsu D-H., de Waal Malefyt R., Fiorentino DF et al Expression of interleukin-10 activity by Epstein-Barr protein BCRF1. *Science* 1990; 250: 830–832.
67. Laclette JP., Shoemaker CB., Richter D. Paramyosin inhibits complement C1. *J Immunol* 1992; 148:124–128.
68. Lasser EC. Pseudoallergic drug reactions: radiographic contrast media. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991; 11:645–657.
69. Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* 1990; 248: 705–711.
70. Patella V., Casolaro V., Björk L., Marone G . A bacterial Ig-binding protein that activates human basophils and mast cells. *J Immunol* 1990; 145: 3054–3061.

71. Paupe J, Ponvert C. Allergie médicamenteuse. In: Paupe J, Scheinmann P, De Blic J (eds) *Allergologie pédiatrique*, 2nd edn. Flammarion, Paris, 1994. pp 473–483.
72. Rieder MJ. In: vivo and in vitro testing for adverse drug reactions. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:93–111.
73. Weiss J, Krebs S., Hoffmann C . Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. *Pediatrics* 2002; 110: 254–257.
74. Lüleyap Ü. *Moleküler Genetiğin Esasları Nobel Kitapevi Adana*. 2007.
75. Evans R ., Kim K., Mahr TA. Current concepts in allergy: drug reactions. *Curr Probl Pediatr* 1991; 21:185–192.
76. Kearns GL., Wheeler JG., Childress SH. Serum sickness-like reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *J Pediatr* 1994; 125: 805–811.
77. Dotta, A. & Chukhlantseva, N. Ontogeny and drug metabolism in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012;25:(Suppl. 4), 83. Falck, A. J., et al. 2016.
78. Choonara ve Rieder, Drug Toxicity and Adverse Drug Reactions in Children - A Brief Historical Review *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 2002; 5:12-18.
79. VanArsdel PP Jr Classification and risk factors for drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991; 11: 475–492.
80. Beninati W., Derdak S., Dixon PF. Pulmonary eosinophils express HLA-DR in chronic eosinophilic pneumonia. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 93:442–449.
81. Romano A., De Santis A., Romito A. Delayed hypersensitivity to aminopenicillins is related to major histocompatibility complex genes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 433–437.
82. Morley J. Immunopharmacology of asthma. *Immunol Today* 1993;14:317–322.
83. Mallal S., Nolan D., Witt 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; 359:727–732.
84. Boguniewicz M, Leung DYM. Hypersensitivity reactions to antibiotics commonly used in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:221–231.

85. DeSwarte RD., Patterson R. Drug allergy. In: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA (eds) Allergic diseases: diagnosis and management. 5th edn. Lippincott–Raven, Philadelphia, 1997; pp 317–412.
86. Morley J. Immunopharmacology of asthma. *Immunol Today* 1993;14:317–322.
87. Coleman JW. Protein haptentation by drugs. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:79–82.
88. DiPiro JT., Adkinson NJ Jr., Hamilton RG. Facilitation of penicillin haptentation to serum proteins. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1463–1467.
89. Sullivan TS. Drug allergy. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW (eds) Allergy: principles and practice, 4th edn. CV Mosby, St Louis, 1993; pp 1726–1746.
90. Wedner HJ. Drug allergy. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG (eds) Medical immunology, 9th edn. Appleton & Lange, Stamford, 1997; pp 433–443.
91. Friedmann PS., Lee M-S., Friedmann AC., Barnetson RSC. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 861–872.
92. Posadas SJ., Padial A., Torres MJ et al Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 200; 109:155–161.
93. Sicherer SH. Advances in anaphylaxis and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insect venom. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:829–834.
94. Yawalkar N., Egli F., Hari Y., Nievergelt H, Braathen LR, Pichler WJ Infiltration of cytotoxic T cells in drug-induced cutaneous eruptions. *Clin Exp Allergy* 2000;30: 847–855.
95. Le J, Nguyen T., Law AV., Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10- year period. *Pediatrics* 2006;118: 555-62.
96. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:637-44.
97. De Weck AL. Pharmacologic and immunochemical mechanisms of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991;11:461–474.
98. Bernard Y-H Thong and Teck-Choon Tan. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 May; 71: 684–700.

99. Zambonino MA., Corzo JL., Munoz C., Requena G., Ariza A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 80-7,
100. Caubet JC., Kaiser L., Lemaitre B., Fellay B., Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 218-22.
101. Gomes ER., Brockow K., Kuyucu S., Saretta F., Mori F., Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: *Eur Allergy And Clin Immunol* 2016 Feb;71:49-61
102. Anca Mirela Chiriac and Pascal Demoly. Drug provocation tests: up-date and novel approaches. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013; 9. pp12.
103. 2013 İlaç Alerjisinde Uluslararası Uzlaş Raporu (ICON) [http://www.eaaci.org/ICONS/DrugAllergy/ICON\\_Drug\\_Allergy\\_Turkish\\_web.pdf](http://www.eaaci.org/ICONS/DrugAllergy/ICON_Drug_Allergy_Turkish_web.pdf) )
104. Allison Eaddy Norton, Ana Dioun Broyles. Drug allergy in children and adults. Is it the double X chromosome?. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2019; 122:148-155.
105. Smyth RM., Gargon E., Kirkham J., Cresswell L. Adverse drug reactions in children--a systematic review. *PLoS One* 2012;7. :e24061.
106. Massimo De Martinis., \* Maria Maddalena Sirufo and Lia Ginaldi. Allergy and Aging: An Old/New Emerging Health Issue..*Aging Dis*. 2017 Apr; 8. 162–175.
107. Temple ME, Robinson RF., Miller JC., Hayes JR ve Ark.. Frequency and preventability of adverse drug reactions in pediatric patients. *Drug Saf* 2004; 27:81929.
108. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10- year period. *Pediatrics* 2006;118: 555-62.
109. Rashed AN., Wong IC., Cranswick N., Tomlin S, Rascher W, Neubert A. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012 May; 68. 801-10.
110. Patricia C. Fulkerson, and Marc E. Rothenberg. Targeting Eosinophils in Allergy, Inflammation and Beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2013 Feb; 12: 117-29.
111. Zeiger RS., Schatz M., Dalal AA., Chen W ve Ark. Blood Eosinophil Count and Outcomes in Severe Uncontrolled Asthma: A Prospective Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 144-153.
112. Romagosa R, Kapoor S, Sanders J, Berman B Inpatient adverse cutaneous drug eruptions and eosinophilia. *Arch Dermatol* 2001; 137: 511–512
113. Gerson D, Sriganeshan V, Alexis JB Cutaneous drug eruptions: a 5-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 995–999.

114. Seitz CS., Rose C., Kerstan A., Trautmann. A Drug-induced exanthems: correlation of allergy testing with histologic diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:721–728.
115. Yang J., Yang X., Li M. Peripheral blood eosinophil counts predict the prognosis of drug eruptions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23:248–25.
116. Weiss M. E and Franklin Adkinson Jr. Diagnostic Testing for Drug Hypersensitivity. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1998; 18:731-744.
117. Abdelbaset A., Elzagallaai and Michael J Rieder. In vitro testing for diagnosis of idiosyncratic adverse drug reactions: Implications for pathophysiology. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Oct; 80:889–900.
118. Akaho E., Miyake A., Yoshii N., Bandai A., Onoue K. Selector system design for the Iowa drug information service microfilm file. *Drug Inf J.* 1982; 16:131–136.
119. Stone S., Phillips E., Wiese M., Heddle R, Brown S. Immediate-type hypersensitivity reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 78:1–13.
120. Adkinson NF Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:567-72.
121. Caubet JC., Kaiser L., Lemaître B., Fellay B., Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jan;127. 218-22.
122. Zheng T., Yu J., Oh MH., Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011 Apr;3. 67-73. Epub 2011 Feb 14.
123. Spergel JM. .From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010 Aug;105. :99-106.
124. Ker J., Hartert TV. The atopic march: what's the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009 Oct;103. 282-9.
125. Von Kobyletzki LB., Bornehag CG., Hasselgren M.. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol.* 2012;12: 11-17.
126. Leung DY., Nicklas RA., Li JT, ve Ark. Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 93:1-21.

**OLGU RAPOR FORMU, VERİ KAYIT FORMU ÖRNEĞİ**

**VERİ KAYIT FORMU**

Hasta No:

Yaş:

Cinsiyet:

Reaksiyon gelişen ilaç:

Reaksiyon tipi:

Hastada diğer ilaç alerji öyküsü:

Eşlik eden astım/ rinit:

Ailede atopi:

Ailede İlaç alerjisi:

Reaksiyon başlama zamanı:

Total IgE :

Eoz %/#:

Deri testi:

Spesifik IgE:

Provokasyon sonucu:



KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/10-17	Tarih:12.04.2018
	Prof.Dr.Özkan KARAMAN'ın sorumlusu olduğu "İlaç Alerjisi Nedeni ile Başvuran Hastalarda Yapılan Deri Testi ve İlaç Yükleme Testlerinin Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
<b>ETİK KURUL ÜYELERİ</b>		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Mehmet Refik MAS	Geriatrics	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	