

Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU,
Uzm. Dr. Velat ÇELİK
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk
İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları
Bilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk
İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları
Bilim Dalı, Edirne

Tel/phone: +90 284 236 09 09
mail: myazicioglu28@gmail.com

Anahtar Kelimeler:
Çocuk, ilaç alerjisi, tanı, tedavi,
yaklaşım

Keywords:
Child, drug allergy,
diagnosis, treatment,
approach

Geliş Tarihi - Received
27/12/2016
Kabul Tarihi - Accepted
23/01/2017

İlaç Alerjisi

Drug Allergy

Öz

İlaç reaksiyonları (İR) ilaçların istenmeyen ya da zararlı olabilen etkileridir. Tüm hastane başvurularının % 6,5'ini oluşturur. Hastaneye yatırılarak tedavi uygulanan hastalarda ise %15 oranında İR gelişmektedir. İlaç kullanan bir kişide herhangi bir tıbbi sorun geliştiğinde ayırıcı tanıda İR olasılığı düşünülmelidir. Tanıda klinik değerlendirme önemlidir. Tanı testleri sınırlı olmakla birlikte etkili immün mekanizmaya ve organa özgül ya da sistemik bulguların varlığına göre tanısal testlerden yararlanılır. Tanısal değerlendirmeler yapılırken “önce, zarar verme” ilkesi akılda tutulmalıdır. Bu yazıda çocuklarda ilaç alerjilerine yaklaşım güncel rehberler doğrultusunda değerlendirilecektir.

Abstract

Drug reactions (DR) are adverse admissions or harmful effects of drugs. They constitute 6.5% of all hospital admission. DR develops with a rate of 15% in patients who are treated by hospitalization. The possibility of DR should be considered in the differential diagnosis when any medical problem occurs in a person who uses medication. The diagnosis of DHR remains largely clinical. Although diagnostic tests are limited, they are beneficial according to the effective immune mechanism and presence of organ-specific or systemic findings. Proper identification of a DH upholds the principle of primum non nocere. In this article, the approach to drug allergies in children will be evaluated in accordance with current guidelines.

Giriş

İlaç reaksiyonları (İR) ilaçların istenmeyen ya da zararlı olabilen etkileridir. Tüm hastane başvurularının % 6,5'ini oluşturur. Hastaneye yatırılarak tedavi uygulanan hastalarda ise %15 oranında İR gelişmektedir (1). İlaç kullanan bir kişide herhangi bir tıbbi sorun geliştiğinde ayırıcı tanıda İR olasılığı düşünülmelidir. Uygulanan ilacın benzer reaksiyona neden olup olmadığı araştırılmalı ve ilaç uygulanması ile ma-kul zaman ilişkisi olup olmadığı irdelenmelidir (2).

İlaç Reaksiyonlarının Sınıflandırılması

İlaç reaksiyonları öngörülebilir (tip A) ve öngörülemeyen (tip B) reaksiyonlar olmak üzere esas olarak iki grupta incelenir. Bu sınıflandırma Rawlins ve Thompson tarafından 1977 yılında önerilmiş olup, A harfi İngilizce “augmented” (artırılmış, abartılmış), B harfi ise “bizarre” (tuhaf, garip) kelimesinden gelmektedir (2-4).

A tipi reaksiyonlar, sağlıklı kişilerde görülebilen, ilacın farmakolojik etkisi ve uygulanan dozla ilişkili, olağan reaksiyonlardır. İlaç reaksiyonlarının %80’den fazlası bu tip reaksiyonlardır. Toksite, yan etki, ikincil etki ve ilaçlar arası etkileşim bu gruptaki reaksiyonlardır. B tipi reaksiyonlar ise duyarlı kişilerde görülen, ilacın bilinen farmakolojik etkisiyle ve uygulanan dozla ilişkili olmayan ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır (İADR). İmmün veya immün olmayan mekanizmalar aracılığıyla gelişir. İlaç reaksiyonlarının küçük bir oranını oluşturur. İlaç entoleransı, idiyosenkrazi, immün (alerji) ve yalancı alerjik reaksiyonlar B tipi reaksiyonlardır (Tablo 1) (4-9).

İADR ilacın son dozundan reaksiyonun başlamasına kadar geçen süreye göre ikiye ayrılır: 1) erken reaksiyonlar, ilaç son dozundan sonraki 1 saat içinde izlenen reaksiyonlardır [ürtiker, anjiyoödem, rinit, konjuktivit, bronkospazm, gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, diyare) veya anafilaksi]; 2) geç reaksiyonlar, değişik cilt semptomlarının eşlik ettiği, ilaç son dozundan sonraki 1 saatten birkaç güne kadar farklı sürelerde ortaya çıkabilen reaksiyonlardır [geç ortaya çıkan ürtiker, makülopapüler erüpsiyon, fiks ilaç erüpsiyonu, vaskülit, toksik epidermal nekrolizis (TEN), Stevens- Johnson Sendromu (SJS), yaygın büllü fiks ilaç erüpsiyonu, ilaç hipersensitivite sendromu (drug rash eosinophilia and systemic symptoms-DRESS) ve akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP) ve simetrik ilaç ilişkili intertriginöz fleksüral ekzantem gibi]. Hepatit, böbrek yetmezliği, pnömoni, anemi, nötropeni ve trombositopeni gibi organ tutulumları gözlenebilir. Organ tutulumlarına deri semptom-

lar eşlik edebilir veya etmeyebilir. İlk grup çoğunlukla spesifik IgE aracılı iken, ikinci grup T hücre aracılıdır (10).

İmmün mekanizmalarla oluşan reaksiyonlar klinik bulgulara yol açan immün mekanizma açısından Gell ve Coombs sınıflamasına göre incelenebilirler. Ancak, Gell ve Coombs sınıflandırma sistemi ile klinik tabloların tümü açıklanamamaktadır. Bununla birlikte, Gell ve Coombs sınıflamasının yeni düzenlemesinden sıklıkla yararlanır (5). Tablo 2’te ilaç alerjilerinde Gell ve Coombs sınıflaması, Tablo 3’de tip 4 reaksiyonların alt gruplarıyla yeni sınıflaması görülmektedir (6).

İlaç Alerjilerinde Klinik Bulgular

İlaç alerjileri sistemik ya da organa özgül bulgular ile ortaya çıkabilir. İlaçlara bağlı olarak ortaya çıkan klinik bulguların sınıflaması tablo 4’te verilmiştir (11).

İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Ağrılık Derecesi (Şiddeti)

İADR semptomları olan bir hastada başvuru anında reaksiyonun şiddeti belirlenmelidir. Şiddet işaretleri klinik semptomlar ve laboratuvar parametrelerini içerir (Tablo 5) (10).

Erken reaksiyonlarda triptaz veya histamin ölçümlerinin akut dönemdeki tedavinin yönetiminde değeri yoktur, ancak anafilaksi tanısını destekler. Geç reaksiyonlarda genel ve organa özgü şiddet işaretleri değerlendirilmeli ve monitorize edilmelidir. Her iki tipteki reaksiyonda da şiddet işaretleri var ise, şüpheli ilaç hemen kesilmeli ve gerekli destek tedavisi başlanmalıdır.

İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Doğal Seyri

Günlük yaşamda sık karşılaşılan sorumlu alerjiden kaçınılmasının güç olduğu solunum yolu alerjileri veya besin alerjilerinden farklı olarak, İADR’de tanı kesinleştikten sonra aile ve tedavi uygulayacak sağlık ekibine ömür

Tablo 1. İlaç reaksiyonlarının sınıflandırılması

Reaksiyon	Örnek
A tip reaksiyonlar	
Toksite-yüksek doza bağlı	Asetaminofen-karaciğer yetersizliği
Yan etki-tedavi dozunda	Metil ksantinler-baş ağrısı, bulantı
İkincil (dolaylı) etki	Antibiyotiklerle-bağırsak florasının bozulması
İlaçlar arası etkileşim	Eritromisin-teofilin ve digoksinin kan düzeyinin yükselmesi
B tip reaksiyonlar	
Entolerans	Aspirin-kulak çınlaması (olağan dozunda)
İdiyosenkrazi	Antioksidan ilaç-G6PD eksikliği olan kişide hemolitik anemi
Alerji	Betalaktam antibiyotikler-anafilaksi
Yalancı alerji	Radyokontrast madde-anafilaktoid reaksiyon

boyu sorumlu ilaçtan kaçınma önerilir ve genellikle bu öneriye uyulur. Ancak, besinlerde küçük miktarlarda bulunan bazı ilaçlarla (antibiyotikler) bilinçli olmayan karşılaşmalar olabilir. Tedavi amaçlı olmayan bu karşılaşmaların İADR doğal seyrini nasıl etkileyeceği bilinmemektedir.

İADR çocuklarda erişkinlerden daha az görülür. Bununla birlikte, çocukluğunda İADR düşündüren reaksiyon geçiren hastaların yetişkin dönemde yapılan ilaç alerji tanı testlerinin negatif çıkması reaksiyonun oluşmasından sonra geçen süreyle açıklanabilir. Ancak, 3275 hastayı kapsayan bir çalışmada çocukluk çağında ilk reaksiyonunu geçiren olgularda, çocuk ve erişkin dönemde testlerde pozitiflik oranları benzer (%10,6) bulunmuştur (12). Dolayısıyla ilaç duyarlılığının zamanla kaybolduğu tartışmalıdır (10).

Kronik spontan ürtikerli (KSÜ) hastaların üçte birinde steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar (SDAE) cilt semptomlarını şiddetlendirir. Buna karşılık SDAE duyarlılığı

olanların %37'sinde ilerleyen zamanlarda KSÜ gelişebilir (13) SDAE duyarlılığın derecesi altta yatan KSÜ aktivitesine göre dalgalanmalar gösterebilir ve hatta bazı hastalarda zamanla duyarlılık kaybolabilir (14,15). Çocuklarda SDAE aşırı duyarlılık reaksiyonları erişkinlere göre daha nadir görülmekle birlikte, en sık bildirilen ilaçlar arasında ikinci sıradadır. Sağlıklı çocuklarda bildirilen SDAE alerji sıklığı %0,3, astımlı çocuklarda ilaç uyarı testi ile doğrulanan sıklık ise %5'tir (14).

Tanı

Öykü ve Fizik Muayene

Hastadan alınan öyküdeki bir takım bilgiler İAD şüphesini oluşturur. Hasta semptomatik fazda veya şikayetler düzeldikten sonra başvurmuş olabilir. Semptomatik evrede ise çok iyi fizik muayene yapılmalıdır ve tehlike işaretlerinin varlığı-yokluğu değerlendirilmelidir. Aktif şikayeti olmayan hastada tanı koymak zordur ve reaksiyon anında çekilmiş fotoğraflar yol gösterici olabilir. Has-

Tablo 2. İlaç alerjilerinde Gell ve Coombs sınıflaması

Tip	Mekanizma	Örnek
Tip 1	IgE antikoları mast hücresi/ bazofil degranülasyonu	Penisilin – anafilaksisi
Tip 2	Hücre yüzeyine karşı IgG/ IgM-aracılı sitotoksik reaksiyon	Kinidin - hemolitik anemi
Tip 3	İmmün kompleks depolanma reaksiyonu	Sefaleksis – serum hastalığı
Tip 4	Geç tip hücre aracılı reaksiyon	Neomisin– kontakt dermatit

Tablo 3. Gell ve Coombs sınıflamasının yeni düzenlemesi ve tip 4 reaksiyonlarının alt grupları

Tip	Mekanizma	Örnek
Tip 4a	TH1 lenfositler interferon-γ salgılayarak monosit / makrofajları aktive eder	Tüberkülin reaksiyonu
Tip 4b	TH2 lenfositler IL-4, IL-5 ve IL-13'ü salgılar ve eozinofilleri aktive eder	MPE (eozinofili ile)
Tip 4c	Sitotoksik T hücreleri (CD4+ ve CD8+) dokuya göç eder ve hücre ölümüne neden olur	Maküllopapüler ve büllü erüpsiyonlar
Tip 4d	T hücre ilişkili nötrofilik enflamatuvar yanıt	Akut yaygın ekzantamatöz püstüloz

MPE: Maküllopapüler erüpsiyon

Tablo 4. Alerjik ilaç reaksiyonlarının klinik sınıflaması

Sistemik reaksiyonlar	Organlara yönelik etkiler	
Anafilaksi İlacın tetiklediği ateş Otoimmün reaksiyonlar Serum hastalığı Ürtiker-anjiyoödem DRESS	Deri: Alerjik kontakt dermatit Eksfoliyatif dermatit Fiks ilaç erüpsiyonu Morbiliiform/maküllopapüller döküntü Fotodermatit SJS Ürtiker-anjiyoödem(sistemik olmayan) Kan: Eozinofili Hemolitik anemi Nötropeni Trombositopeni	Akciğer: Akciğer tutulumu Fibrotik reaksiyonlar Karaciğer: Hepatoselüler Kolestatik Böbrek Glomerülonefrit Nefrotik sendrom İnterstisyel nefrit Her zaman ilaçlara bağlı olmayan reaksiyonlar: Eritema multiforme Vasküli

Tablo 5. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında şiddet/tehlike işaretleri

	Görülebilir işaretler	Laboratuvar parametreleri
Erken reaksiyon	Ani başlayan multisistem semptomları (solunum, deri ve mukoza) Düşük kan basıncı Dispne Disfoni Sialore (hipersalivasyon)	Serum triptaz düzeyinde artış ^a
Geç reaksiyon	Genel Lenfadenopati Ateş >38.5oC Organ spesifik Ağrılı cilt Deri tutulumu > %50 Atipik hedef lezyonlar Mukozada tahriş Ciltte büllü lezyonlar Sentrofasial ödem Purpurik papüller, cilt nekrozu	Kan sayımında değişim ^b Sitopeni Eozinofili Karaciğer fonksiyon testlerinde değişim ^b Böbrek fonksiyon testlerinde değişim ^b

^aAkut olayda klinik önemi yoktur. ^bŞiddetli geç tip ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu şüphesi olan tüm hastalarda tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri bakılmalıdır.

talarm kullandıkları reçetesiz satılan ilaçlar ve besin takviyeleri dikkatli sorgulanmalıdır çünkü sorulmadıkça hastalar genelde bunlardan bahsetmezler. İADR yaklaşım bir piramide benzetilebilir. Piramidin tabanını oluşturan ilk adım ayrıntılı olmalıdır, belirti ve bulgular, fizik muayene, her ilacın başlangıç ve bitiş zamanını içeren ilaç uygulama öyküsü dikkatlice not edilmelidir. Birkaç ipucu, İADR sebeplerini daraltmamıza yardımcı olur. Bunlar arasında her ilacın verilmesi ile semptomların çıkması ve ilacın kesilmesi ile iyileşme arasında zamansal ilişki oldukça önemlidir. İlk defa İADR gelişmiş hastada şüpheli olan ilaç yanlılıkla yeniden uygulanırsa reaksiyon daha kısa sürede ortaya çıkabilir. İyotlu radyokontrast madde reaksiyonlarının çok geç (uygulamadan günlerce sonra) ortaya çıkabileceği bildirilmiştir ve ilaçla zaman ilişkisi düşünüldüğünde bu özellik akılda tutulmalıdır (10).

İlacın daha önce sorunsuz kullanılmış olması veya daha önce kullandığında da reaksiyon yaşamış olması eşit derecede önemlidir. Öyküde reaksiyonu başlatabilecek diğer koşullar da kaydedilmelidir (örn. besin alerjisi, enfeksiyon). Fiziksel efor ve ışığa maruziyet gibi kofaktörler de gözden kaçırılmamalıdır.

Veriler tek biçimde kaydedilmelidir. İADR tanınal prosedürleri uyumlu hale getirmek için Avrupa İlaç Alerji Ağı (ENDA)'nın 1999 yılında oluşturduğu 'İlaç aşırı duyarlılığı soru formu' hazırlanmış ve Türkçe dahil birçok dile çevrilmiştir (16).

Karmaşık durumlarda, mevcut verilerin daha kapsamlı bir genel görünümü için, klinik bulgular ve biyolojik parametreler içeren bir akış diyagramı çizilmelidir (10).

İADR tanısında iyi bir klinik öykü çok önemli olsa da,

çoğu vakada birden fazla ilaç-tedavi alıyor olması, güvenilir olmayan öykü, klinik bulguların çeşitliliği gibi nedenlerle tek başına yeterli olmayabilir (17).

Tanı testleri

İlaç reaksiyonları tanısında kullanılan testler sınırlı olmakla birlikte etkili immün mekanizmaya ve organ özgül ya da sistemik bulguların varlığına göre tanınal testlerden yararlanır. Tam kan sayımı, eritrosit çökme hızı, akciğer tutulumu açısından akciğer grafisi, karaciğer ve böbrek işlevlerine yönelik testler, antinükleer ve antisitoplazmik antikor testleri, özgül immünolojik testler ve bazı durumlarda ise doku biyopsileri yol gösterici olabilir (7). Preoperatif dönemde hastalarda daha önceden İADR öyküsü yoksa test yapılmasına gerek yoktur (10).

Erken Reaksiyonlarda Kullanılan Testler

Anafilaksinin geriye dönük tanısında serum toplam triptaz veya serum beta-triptaz ölçümü yararlıdır. Triptaz düzeyi bulguların başlangıcından 30 dakika-1,5 saat sonra en yüksek düzeyde saplanır (1,2,4,5). Ancak, bu testin duyarlılığı düşük olup, immün ve immün olmayan mast hücre aktivasyonunu ayırt ettirmez (2).

Klinik bulgular ve yukarıda belirtilen laboratuvar testleri ilaç reaksiyonu tanısını koydursa da, ilaç reaksiyonuna neden olan ilacın belirlenebilmesi için özgül immünolojik testlerin uygulanması gereklidir. Deri testleri (prik ve deri içi) bu amaçla kullanılır ve genellikle ilaç reaksiyonundan sonraki 1-6 ay içinde yapılması önerilir. Ciddi anafilakside reaksiyondan sonra uzun süre geçse de prik ve deri içi testler riskli olabilir (2, 7).

Deri testleri ilacın iritan olmayan konsantrasyon ile

yapılmalıdır. Deri testleri betalaktam antibiyotikler, pe-rioperatif ilaçlar, heparin ve platin tuzlarının erken İADR'leri için orta derecede duyarlı görünse de, diğer birçok ilaç için duyarlılığı düşüktür. Birçok ilaç için deri testleri erken reaksiyonlarda geç reaksiyonlardan daha duyarlıdır (10).

In vitro testler olarak, özgül IgE testlerinden, alerjenle uyarı sonrasında bazofil yüzeyinde CD63 ve CD203c ifadesini değerlendiren bazofil aktivasyon testinden yararlanılabilir (2).

İADR'leri teşhis etmek veya tahmin etmek için evrensel bir laboratuvar testi yoktur. Bazı istisnalar dışında, ilaç alerjisini teşhis etmek için kullanılmakta olan laboratuvar yöntemleri, özgül olduğu düşünülse de duyarlılıktan yoksundur. Testin negatif olması ilacın sorumlu olmadığı anlamına gelmez, pozitif olması ise duyarlı olduğunu gösterir ancak reaksiyona neden olduğunu kesin olarak doğrulamaz (10).

İlaç uyarı testi erken reaksiyonların tanısında deri testlerinin negatif olması durumunda kullanılan duyarlılığı en yüksek olan testtir. İlaç reaksiyonundan en erken bir ay sonra uygulanabilir. Ancak, deri testleri ve ilaç uyarı testi uygulanırken ciddi reaksiyon gelişebileceği göz önünde bulundurulmalı ve tüm testler deneyimli bir alerji uzmanı tarafından, gerektiğinde acil müdahalenin yapılabileceği şartlar sağlandıktan sonra uygulanmalıdır (18,19).

Geç Reaksiyonlarda Kullanılan Testler

Eozinofili immün aracılı reaksiyonu destekler. Transaminazlarda yükseklik karaciğer tutulumunu gösterir. Sıra dışı deri lezyonları varlığında, biyopsi ve histolojik inceleme ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Coombs testi immün hemolitik anemi tanısında kullanılır. Kompleman düzeyleri (C3, C4, CH50) ve immün komplekslerin değerlendirilmesi serum hastalığı tanısını destekler, ancak negatif test bu tanıyı dışlamaz (2,7).

Geç reaksiyonlarda kullanılan özgül testler ise deri testleri, *in vitro* testler ve ilaç uyarı testidir. Deri testleri şüpheli ilaçla deri içi test olarak uygulanır. Test sonucu 48-72-96 saat sonra değerlendirilir. AGEP, DRESS, eritema multiforme, fiks ilaç erüpsiyonu, SJS, TEN'de yama testi ya da lenfosit transformasyon testi gibi *in vitro* testler öncelikle uygulanmalıdır. TEN, SJS, büllü ekzantemler, vaskülit ve sistemik reaksiyonlarda (ör:DRESS) reaksiyondan sonra uzun süre geçse bile deri testleri riskli olabilir (1,7,20).

DRESS, AGEP ve SJS/TEN'de ilaç yama testlerinin değer ve güvenilirliğinin araştırıldığı yeni bir alışmada,

yama testlerinin duyarlılığı de DRESS'de %64, AGEP'te %58, SJS/TEN'de %24 olarak tespit edilmiştir. Geç reaksiyonlarda intradermal testlerin geç okunması yama testlerinden daha duyarlı bulunmuştur (21).

Yukarda belirtilen tüm testlerin negatif saptanması durumunda, eğer kontrendikasyon yok ise, şüpheli ilaçla ilaç uyarı testi uygulanır (18,19). İlaç uyarı testi yakın gözlem altında ve uygun koşulların sağlandığı alerji merkezlerinde yapılmalıdır. DRESS, SJS, akut yaygın ekzantematöz püstüloz veya TEN gibi ciddi reaksiyonlarda ilaç uyarı testi uygulanmamalıdır (19).

Geç reaksiyonların tanısında test edilen ilacın tek terapötik dozunun yeterli olup olmadığı konusunda tartışmalar vardır. Dolayısıyla ilaç uyarı testi duyarlılığını arttırmak için tam tedavi süresince devam edilmesi önerilmiştir (22). Bununla birlikte endikasyon, tanı koyma, maliyet, tıbbi sonuç dikkatlice göz önüne alındığında bu tartışmalı bir konudur (10).

Tedavi Yaklaşımları

İlaç reaksiyonlarının önlenmesi (1) ayrıntılı öyküyle konak risk etmenlerinin belirlenmesi (2), çapraz reaksiyona neden olan ilaçlardan kaçınma (3), yapılabiliyor ise ilaç reaksiyonunu öngören testlerin uygulanması (4), gereksiz antibiyotik reçete edilmemesi (5), mümkün ise ağızdan antibiyotik kullanılması (6), birlikte çoklu ilaç kullanılmasından kaçınılması (7) ve tıbbi kayıtlarda ilaç reaksiyonunun belirtilmesi şeklinde özetlenebilir (7).

Alerjik reaksiyonların tedavisinde ilk yapılması gereken sorumlu ilacın derhal kesilmesidir ve bazen yeterli olabilir. IgE aracılı hafif reaksiyonlarda antihistaminik ilaçlar uygulanır. Anafilaksi için uyarıcı bulgular varsa (anjioödem, solunum veya dolaşım sistemine ait bulgular, bulantı, kusma, yaygın kaşıntı) epinefrin hemen uygulanmalıdır. Glukokortikoidlerin etkilerinin başlama süresi geç (>45 dak) olmasına rağmen, geç yanıtın önlenmesi için uygulanmalıdır (5, 7, 23).

IgE aracılı olmayan reaksiyonlarda, sorumlu olduğu düşünülen ilaç kesildikten sonra bulgular gerilemezse ilave tedavi uygulanır. Glükokortikoidler immün kompleks reaksiyonlarında, hematolojik reaksiyonlarda, SJS ve eritema multiforme majörün erken dönemlerinde ve kontakt dermatitte kullanılır (5).

Farklı ilaç seçilirken benzer yapıdaki ilaçlar arasındaki çapraz reaktiviteye dikkat edilmelidir. Ağızdan uygulanan ilaçlara göre parenteral ve topikal uygulamanın daha çok duyarlaştırıcı olduğu akılda tutulmalıdır.

Farklı ve çapraz reaksiyona neden olmayan bir ilacın bulunmaması durumunda hastaya ilaç desensitizasyon (ilaç tolerans endüksiyonu) ile uygulanır. İlaç tolerans endüksiyonu hastanın ilaca yanıtının değiştirilmesidir, bu yolla güvenli tedavi sağlanır. İlaç toleransı ilacın artan dozlarında uygulanmasıyla sağlanır. Unutulmaması gereken, ilaca tolerans durumunun hasta özgül ilacı almaya devam ettiği sürece korunacağıdır (7).

İlaç alerjilerinden korunmada, ebeveynlerin ilaç alerjilerinin bilgilendirilmeleri önemlidir. İADR'den sorumlu ilaç (veya ilaçlar), jenerik isimleri, klinik bulgular ve şiddeti, tanıda uygulanan testler, çapraz reaksiyon veren ilaçlar, reçete edilebilecek alternatif ilaçlar, daha ayrıntılı bilgi için danışabilecekleri merkez adını da içeren yazılı belge (alerji pasaportu, alerji karnesi) aileye verilmelidir (24). Çocuğa ilaç alerjisi olduğunu gösteren kün-ye kullanması önerilmelidir (5).

Kaynaklar

- Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 43-61.
- Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 405-18.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, classification, diagnosis, management, surveillance. *Lancet* 2000; 356: 1255-60.
- Çelik G, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug Allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, (eds). *Allergy principles and practice*. 7th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier Inc; 2009: 1205-26.
- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 259-73.
- Solensky R, Mendelson LM. Drug Allergy. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha R, (eds). *Pediatric allergy: principles and practice*. 2nd ed. Saunders: China; 2010: 616-30.
- Yazıcıoğlu M. Çocukluk çağında ilaç alerjilerine yaklaşım. *Türk Ped Arş* 2014; 49: 99-103
- <http://www.uptodate.com/contents/drug-allergy-classification-and-clinical-features>
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park HS, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69(4):420-37.
- Chiriac AM, Demoly P. Drug Allergy Diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34(3): 461-71.
- Cantani A. *Pediatric allergy, asthma and immunology*. Berlin: Springer-Verlag, 2008: 1147-203.
- Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, et al. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(1):123-30.
- Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(5):1095-8.
- Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) -classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011; 66: 818-29.
- Setkowicz M, Mastalerz L, Podolec-Rubis M, et al. Clinical course and urinary eicosanoids in patients with aspirin-induced urticaria followed up for 4 years. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(1):174-8.
- Demoly P, Kropf R, Bircher A, et al. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999; 54(9):999-1003.
- Benahmed S, Picot MC, Dumas F, et al. Accuracy of a pharmacovigilance algorithm in diagnosing drug hypersensitivity reactions. *Arch Intern Med* 2005; 165(13):1500-5.
- Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002; 172: 37-40.
- Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-63.
- Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51.
- Torres MJ, Gomez F, Dona I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2012; 67(7):929-35.
- Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, et al. One-week oral challenge with penicillin in diagnosis of penicillin allergy. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(3):307-12.
- Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 477-80.
- Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Bavbek S, et al. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity - An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy* 2016; 71(11):1533-1539.