

Çocuklarda İlaç Alerjileri Drug Allergies in Children

Öz

Bir ilacın profilaksi, tanı veya tedavi amacı ile kullanımı sırasında veya sonrasında oluşan istenmeyen etkiler ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu (ADR), ilaç ters etkisi veya ilaç reaksiyonu olarak tanımlanır. İlaç ADR yaşamı tehdit edebilecek durumlara neden olabilmesi, hastanede yatış süresini uzatabilmesi, tedavi maliyetini artırabilmesi nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur.

Tanınım en önemli kısmını dikkatli alınan bir anamnez oluşturur. Öncelikle reaksiyonun ilaç alerjisi ile ilişkisi belirlenmeli, sonrasında da bu durumun immünolojik reaksiyon mu yoksa nonimmün reaksiyon mu olduğuna karar verilmelidir. Öyküye göre tanısal testler planlanmalıdır. İlaç alerjilerinin akut tedavisi suçlanan ilacın kesilmesi ve aktif lezyonun durumuna göre gerekli destek medikal tedavi uygulanması şeklindedir. Hastalarda uzun dönemli yaklaşım planı yapmak son derece önemlidir. İlaç alerjisi olan hastalar akılcı ilaç kullanımı konusunda eğitilmelidir. Bu yazıda çocuklarda ilaç alerjilerine yaklaşım güncel rehberler doğrultusunda değerlendirilecektir.

Abstract

Undesired affects of a drug being used with the intention of prophylaxis, diagnosis and treatment are defined as drug hypersensitivity reactions (DHRs), drug counter-effect or drug reactions. DHR is important health problem because it can life-threatening conditions, prolong hospital stay and increase the cost of treatment.

An attentive anamnesis comprises the most important part of the diagnosis. Firstly the association of the reaction with the drug allergy should be determined. Decision should be made about the type of the reaction (immunological or non-immune reaction). diagnostic tests should be planned based on medical history. Acute treatment of drug allergies consists of discontinuation of the culprit drug, and application of supportive medical treatment according to the severity of the active lesion. It is important to plan a long term approach to patients. The patients with drug allergies should be educated on rational drug use. In this article, the approach to drug allergies in children will be evaluated in accordance with current guidelines.

Doç. Dr. Deniz ÖZÇEKER
Çocuk İmmünoloji ve Alerji Uzmanı
S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**
S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Okmeydanı,
İstanbul

Tel/phone: 0212 314 55 00
mail: denizozceker@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Alerji, Çocuk, İlaç

Keywords:

Allergy, Children, Drug

Geliş Tarihi - Received
05/02/2020
Kabul Tarihi - Accepted
04/03/2020

Bir ilacın profilaksi, tanı veya tedavi amacı ile kullanımı sırasında veya sonrasında oluşan istenmeyen etkiler ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu (ADR), ilaç ters etkisi veya ilaç reaksiyonu olarak tanımlanır (1). İlaç ADR yaşamı tehdit edebilecek durumlara neden olabilmesi, hastanede yatış süresini uzatabilmesi, tedavi maliyetini artırabilmesi nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur.

Sıklık

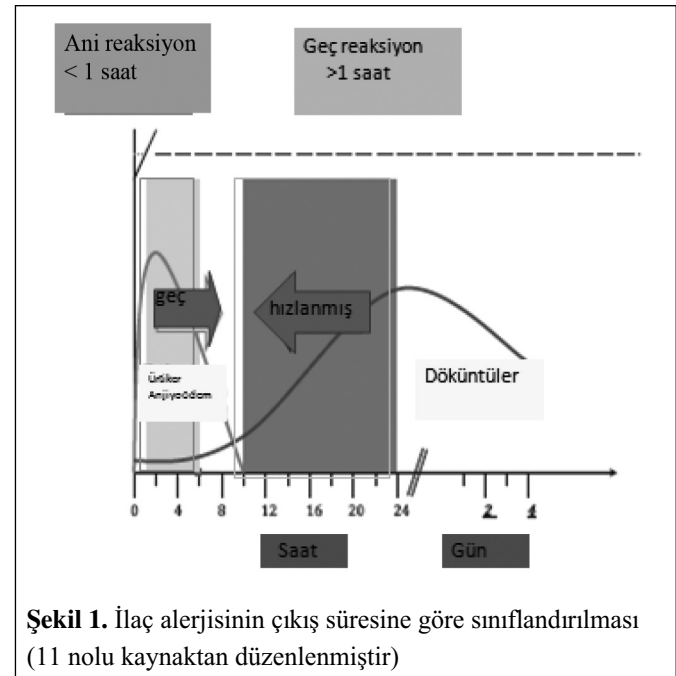
Tanının genel olarak hasta öyküsüne dayanması ve tanısız testlerin yetersiz olması nedeni ile sıklık tam olarak bilinmemekle birlikte has-taneyeye yatırılarak tedavi edilen hastalarda %15 oranında ilaç reaksiyonu gelişebilmektedir (2). Ülkemizde de özellikle erişkin hastalarda çeşitli prevelans çalışmalar yapılmış olup farklı sonuçlar bildirilmiştir (3-5). Çocuklarda yapılan anket çalışmalarında sıklık %2,8-7,8 arasında değişmekte iken, ancak %1-5'nin tanısız testler ile doğrulandığı bildirilmiştir (6-8).

Sınıflama

Rawlins ve Thompson tarafından 1977 yılında yapılan sınıflamaya göre; ilaç ADR öngörülebilir (Tip A) ve öngörülemez (Tip B) reaksiyonlar olmak üzere esas olarak iki grupta incelenir (9). İlaç reaksiyonlarının %80'ini Tip A olarak adlandırılan ve ilacın farmakolojik etkisi ile ilişkili, doz bağımlı ve ilaç kesildiğinde kolayca geri dönebilir kısmı oluşturur, bu tip reaksiyonların klinik bulguları beklenen reaksiyonlardır. Tip B ilaç reaksiyonları ise; %20 oranında görülmekte olup, doz bağımlı değildir, öngörülemez, klinik bulgular beklenmedik reaksiyonlardır (10).

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları oldukça heterojen reaksiyonlardır; alerjik ve non-alerjik olarak iki gruba ayrılabilir. İmmun mekanizmalara bağlı olarak gelişenler alerjik tipte reaksiyonlardır ve 'ilaç alerjileri' başlığı altında toplanır.

İlaç alerjileri ortaya çıkış sürelerine göre sınıflandırılabilir (Şekil 1) (11). Ani reaksiyonlar ilaç alımından sonraki ilk bir saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlar iken, geç reaksiyonlar ise 1 saatten sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkabilen reaksiyonlardır (Tablo 1)(12). Ancak IgE'ye bağımlı reaksiyonların küçük bir kısmında bulguların ortaya çıkması 24 saate kadar uzayabilir, bu grup reaksiyonlar 'hızlanmış reaksiyonlar' adı altında toplanır. Diğer taraftan çok duyarlı kişilerde de geç reaksiyonlar ilk saatlerden itibaren görülebilir (11, 13).



Şekil 1. İlaç alerjisinin çıkış süresine göre sınıflandırılması (11 nolu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 1. İlaç alerjilerinin oluş süresine göre gelişen klinik tablolar (12)

Erken Reaksiyonlar (1-6 saat)	Geç reaksiyonlar
<ul style="list-style-type: none"> • Ürtiker • Anjiyoödem • Rinit • Konjonktivit • Bronkospazm • Gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare gibi) • Anafilaksi • Anafilaktoid reaksiyonlar 	<ul style="list-style-type: none"> • Geç ürtiker • Makülopapüler döküntü (MPD) • Fiks ilaç erüpsiyonu (FİE) • Vaskülit • Toksik epidermal nekroliz (TEN) • Stevens Jonhson sendromu (SJS) • Eozinofil ve sistemik belirtilerin eşlik ettiği ilaç döküntüsü (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) • Akut jeneralize ekzantamöz püstulozis (AGEP) • İntertisyel nefrit • Anemi, nötropeni, trombositopeni • Hepatit • Akciğer tutulumu

Patogenez Ve Patofizyoloji

İlaç alerjileri; ilacın kendisine veya metabolitlerinden herhangi birine karşı antikör ve veya aktif T hücrelerinin gelişmesi gibi immünolojik mekanizmalarla oluşur. Ancak birçok reaksiyonda sorumlu mekanizma tam olarak bilinmediği gibi, aynı anda birden fazla mekanizma da sorumlu olabilir. İmmünolojik mekanizmalar Gell ve Coombs sınıflamasına göre dört tipe ayrılır (14). Her zaman bu sınıflamaya göre ayırım yapılamamakla beraber; IgE antikorların rol oynadığı Tip I, sitotoksik antikorlar ile oluşan Tip II, immün kompleksler ile oluşan Tip III ve hücrel immün yanıt ile karakterize Tip IV reaksiyon olarak adlandırılmaktadır (Tablo 2) (15).

Ig E aracılı erken reaksiyon (Tip I ADR): Duyarlılık, ilaç alerjilerine karşı mast hücrelerinin yüzeyine tutunmuş yüksek afiniteli ilaca spesifik IgE (sIgE) reseptörlerinin oluşumu ile başlar. İlaç alerjisi ile ilaç sIgE reseptörleri arasında çapraz bağlantı gerçekleşir; bu da mast hücrelerini uyararak çeşitli mediyatörlerin salınmasına neden olur. Salınan başlıca mediyatörler; histamin, triptaz, lö-

kotrienler, prostaglandinler, TNF-alfa ve diğer sitokinlerdir (16). Bu tür reaksiyonlarda genellikle sorumlu ilaç ya da çapraz yapıdaki başka kimyasallar ile daha önce duyarlanma gerçekleşmiştir.

Ig G aracılı reaksiyonlar (Tip II ve III ADR): Tip II ve III reaksiyonlar komplemanı bağlayan IgG antikorlarının oluşması ile gelişir. Tip II reaksiyonda ilaç spesifik antikorlar hücre yıkımına neden olur. Hedef hücreler eritrositler, lökositler, trombositlerdir. Tip III reaksiyonda ise, eliminasyon kapasitesini aşan aşırı immün kompleks oluşumu vardır. Bu immün kompleksler, deri, eklem boşluğu, böbrek dokularında çöker (16).

T Hücre aracılı geç tip reaksiyonlar (Tip IV ADR): T hücrelerin aracılık ettiği inflamatuvar veya sitotoksik ilaç reaksiyonlarıdır ve 4 alt grupta değerlendirilmektedir.

İlaç ile İlişkili Risk Faktörleri

İlaça ve bireye ait bazı özellikler ilaç alerjisi gelişimine neden olabilir (Tablo 3) (17-19).

Tablo 2. İlaç alerji sınıflaması (15' nolu kaynaktan adapte edilmiştir)

Reaksiyon tipi	İmmün yanıt tipi	Fizyopatoloji	Klinik semptomlar	Reaksiyonun görülme zamanı
Tip I	Ig E	Mast hücre ve basofil degranülasyonu	Anafilaktik şok Anjiyoödem Ürtiker Bronkospazm	1-6 saat içinde
Tip II	Ig G ve kompleman	Ig G ve kompleman bağlı sitotoksosite	Sitopeni	5-15 gün sonra
Tip III	Ig M veya Ig G ve kompleman veya FcR	İmmün kompleks depolanması	Serum hastalığı Ürtiker Vaskülit	7-8 gün sonra 7-8 gün sonra 7-21 gün sonra
Tip IVa	Th1 (IFN- γ)	Monositik inflamasyon	Egzema	7-21 gün sonra
Tip IVb	Th2 (IL-4, IL-5)	Eozinofilik inflamasyon	MPD DRESS	Bir ile birkaç gün sonra 2-6 hafta sonra
Tip IVc	Sitotoksik T hücreleri (perforin, granzym B, fasL)	CD4 veya CD8 aracılı keratosit ölümü	MPD SJS/TEN/ püstüler döküntü	1-2 gün sonra 4-28 gün sonra
Tip IVd	T hücre ilişkili (IL-8/CXCL8)	Nötrofilik infiltrasyon	AGEP	1-2 gün sonra (daha geç de olabilir)

Tablo 3. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları için risk faktörleri (17-19)

İlaç ilişkili risk faktörleri	Birey ilişkili risk faktörleri
İlacın tüketilme miktarı	Cinsiyet ve yaş
İlacın molekül yapısı	Genetik
İlacın immün sistemi uyarabilme yeteneği	İlaç alerjisi öyküsü olması
Veriliş yolu	Komorbid durumlar
Uygulama sıklığı	Atopi

İlaç ile ilişkili etmenler:

1. İlacın tüketilme miktarı: Daha sık kullanılan ilaçlar ile daha fazla alerji görülür.
2. İlacın yapısal özellikleri: Molekül ağırlığı fazla ve yapısı karmaşık olan ilaçlar ile daha fazla ilaç aşırı duyarlılığı görülür.
3. İlacın immün sistemi uyarabilme yeteneği
4. İlacın verilme yolu: Deri altına veya damar içi uygulamalar ile daha fazla ilaç aşırı duyarlılığı görülür.
5. Uygulama sıklığı: Sık aralıklarla veya uzun süreli uygulamada daha fazla alerji görülür.

Birey ilişkili risk faktörleri:

1. Cinsiyet ve yaş: Çocuklarda erişkinlere göre ilaç alerjileri daha az görülmektedir.
2. Genetik: Bazı HLA allelelerinin taşınması belirli bir ilaca karşı istenmeyen şiddetli reaksiyonlar için risk olabilir. Örneğin; HLA B*1502 pozitif kişilerde tüm aromatik anti epileptik ilaçlardan kaçınılması önerilmektedir.
3. İlaç alerji öyküsü olması: Penisilin alerjisi olan bireylerde diğer ilaçlara alerji riski artmaktadır.
4. Komorbid durumlar: Karaciğer ve böbrek hastalığı varlığında ilacın metabolizması ve vücuttan atılımı bozulacağı için alerji riski de artmaktadır. Eşlik eden bazı viral enfeksiyonların da ilaçlara karşı immün cevap eşliğini düşürdüğü düşünülmektedir (20).
5. Atopi: Tartışmalı bir durum olmakla beraber genel olarak bir risk faktörü olmadığı ancak daha şiddetli reaksiyonlara yol açtığı kabul edilmektedir. Son yıllarda bazı ilaç grupları için riskin arttığı gösterilmiştir. Erişkinlerde erken tip beta laktam ve radyokontrast maddeler ile alerjiler için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda ise atopi ile çoklu non steroid ilaç alerjileri ile arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (21-23).

Klinik Bulgular

Hastalar karşımıza acil müdahale gerektiren reaksiyon ile veya geçirilmiş reaksiyon sonrası tetkik nedeni ile çikabilir (16).

Tanı**Öykü ve Muayene**

Tanının en önemli kısmını dikkatli alınan bir anamnez oluşturur. Öncelikle reaksiyonun ilaç alerjisi ile ilişkisi belirlenmeli, sonrasında da bu durumun immünolojik reaksiyon mu yoksa nonimmün reaksiyon mu olduğuna karar verilmelidir. Bu nedenle bazı sorular sorulmalıdır (Tablo 4) (24,25).

Muayene

Reaksiyon sonrası başvuran ve ek yakınması olmayan bir hastada muayene bulguları tamamen normal olabilir. En sık klinik bulgu ise, deri döküntüleri ve anafilaksidir (26). İlaç alımından sonra bir saat içerisinde gelişen hızlı reaksiyonlar kendini ürtiker, anjiyoödem, rinit, bronkospazm ve anafilaktik şok olarak gösterebilir. Daha az FİE, eksfoliyatif dermatit, AGEP, DRESS, SJS ve TEN de görülebilir (15).

Tanı Testleri

İlaç alerjilerinin tanınması çoğu kez altta yatan hastalığın klinik belirtileri ile ilacın oluşturduğu belirtilerin benzerliği, aynı anda birden fazla ilaç kullanımının olabilmesi nedeni ile zordur. Hasta önce öykü ile değerlendirilmelidir. Bu nedenle ciddi reaksiyon öyküsü olmayan hastalara tanısal testler yapılarak tanı doğrulanmaya çalışılmalıdır. Öncelikle tam kan sayımı, sedimantasyon, akciğer tutulumu düşünülüyorsa akciğer grafisi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi spesifik olmayan testler, gerekirse antinükleer antikor ve özgül immünolojik

Tablo 4. İlaç alerjisi anamnezi alınırken sorulması gereken sorular (24,25)

Reaksiyon ilaç kullanımı ile ilişkili mi?

İlacın kaçınıcı dozunda?

Son dozdan ne kadar süre sonra gelişti?

Duyarlanma gelişmesi için daha önceye ait yeterli maruziyet var mı?

İlaç kesilince düzeldi mi?

Şüpheli ilacı daha önce kullandı mı? Reaksiyon görüldü mü? Hangi tedavi ile düzeldi?

Reaksiyon; bir aşırı duyarlılık reaksiyonu mu?

Tip I, II, III, IV, nonalerjik?

Kişisel risklerin değerlendirilmesi

Kronik ürtiker, astım, kistik fibroz, AIDS vs. gibi klinik durumlar var mı?

AIDS: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu

testler istenmelidir (27). Ancak bazı durumlarda tanısal testler yapılmamalıdır (16). Bunlar;

1. Çok kuvvetli öykü durumunda (sorumlu ilaç ile tek-rarlayan ve ilişkisi kurulabilen reaksiyonlar)
2. Hasta test yaptırmayı kabul etmiyorsa
3. Test yapılacak merkezin deneyimi yoksa
4. Test yapılacak merkezde yoğunbakım ünitesi yoksa
5. Sorumlu ilaç ile son bir yılda ciddi anafilaktik şok ta-nımlanıyorsa

Erken Reaksiyonlarda Kullanılan Testler

Ig E aracılı alerjik reaksiyonlarda deri testleri ilk ter-cihtir. Deri delme testi şüpheli reaksiyondan 4-6 hafta son-ra yapılmalıdır (28). Deri delme testi negatif ise, intrader-mal testler uygulanır. Yaşamsal risk taşıyan durumlarda veya riskli hastalarda öncelikle invitro testler yapılmalı-dır. İn vitro testler olarak da ilaca spesifik IgE ve bazo-

fil aktivasyon testlerinden faydalanabilir. Deri testlerinin negatif olması durumunda doğrulamak amacı ile ilaç uya-rı (provokasyon) testleri yapılabilir. İlaç uyarı testi ilaç alerji tanısında altın standart olarak belirtilse de mutlaka risk-yarar oranı göz önüne alınarak, yakın gözlem altın-da ve uygun koşullar sağlandıktan sonra yapılmalıdır (1). Altta yatan mekanizmaya göre seçilecek deri testleri tab-lo 5’da verilmiştir (16).

Geç Reaksiyonlarda Kullanılan Testler

Geç reaksiyon öyküsü olan hastalarda öncelikli ola-rak deri testleri yapılmalı ancak 48-72-96 saat sonra geç okuması yapılmalıdır. Akut generalize eritamatoz püsto-liz, DRESS, SJS, TEN’de in vivo olarak yama testi veya lenfosit transformasyon testi gibi in vitro testler kullanıl-malıdır (2,29,30). Bu tür ağır reaksiyonlarda kesinlikle ilaç uyarı testi yapılmamalıdır.

Tablo 5. İlaç alerjilerinde altta yatan mekanizmaya göre deri testi seçimi (16)

Reaksiyon mekanizması	Klinik tablo	Reaksiyon Kategorisi ve ortaya çıkış olası zaman	Deri Testi yönetimi	Diğer invivo test	İnvitro test
Tip I (Ig E)	Anafilaksi Ürtiker /Anjiyo ödem Rinit Konjonktivit Bronkospazm Larinks ödemi Gastrointestinal Semptomlar	Erken tip Reaksiyon İlk 1-6 saat Geç faz reaksiyon 2-24 saat	Deri delme testi İntradermal test Erken okuma (20 dakika) Deri delme testi geç okuma (24 saat) İntradermal test geç okuma (1-24 saat)	İlaç uyarı testi	İlaç spesifik Ig E Bazofil Aktivasyon testi Serum triptaz düzeyi
Non immünolojik	Ürtiker /Anjiyo ödem Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Hipertansiyon Gastrointestinal Semptomlar Anafilaksi	Erken tip Reaksiyon İlk 1-6 saat	Yok	İlaç uyarı testi	Bazofil Aktivasyon testi
Tip II Ig G kompleman	Hemolitik anemi Trombositopeni Nötropeni Nefrit	İlaç Başlandıktan sonra saatler/günler	Yok	Yok	Tam kan sayımı Coombs testi
Tip III Ig G immün kompleks	Serum Hastalığı Ateş Vaskülit	İlaç Başlandıktan sonra 7-21 gün	Yok	Yok	Kompleman 3 ve 4 Antinükler antikor
Tip IV (a-d) T Hücre aracılı	Kontakt dermatit MPE/FİE/Eritema Multiforme SJS/TEN* DRESS*	İlaç başladıktan sonra birkaç saat - birkaç gün- birkaç hafta	Yama testi İntradermal test Geç okuma (24,48,72.saatler ve 7.gün)		

Tablo 6. Farklı ilaç gruplarında spesifik Ig E duyarlılık oranları

İlaç	Duyarlılık (%)
Beta laktam antibiyotikler	0-50
Rokuronyum	83-92
Morfin	78-84
Suksametonyum	44
Klorheksidin	91,6
Setuksimab	68-92
infliksımab	26

İnvitro Tanı Testleri

Spesifik Ig E: Pozitif olması kişinin o ilaca karşı karşı duyarlı olduğunu gösterir. Sistemik reaksiyonlar sonrasında dahi yapılabilir ve öncesinde ilaç kesilmesine gerek yoktur. Ancak tanısal değerleri ilaçlara göre değişkenlik göstermektedir (Tablo 6) (16).

Bazofil Aktivasyon Testi

Bazofil hücre yüzeyinde oluşan mediyatörlerin ölçülmesi esasına dayanır. Pahalı ve standardizasyonu tam olmayan testlerdir. Daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır.

Lenfosit Transformasyon Testi

Rutin kullanımda yeri kısıtlıdır, daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır. İlaçlara göre özgüllüğü ve duyarlılığı değişmektedir. Karbamazepin ve lamotriginin neden olduğu geç tip reaksiyonlarda özgüllüklerinin %100 olduğu bildirilmiştir (29,30).

Diğer testler: Ek olarak eozinofil değeri, karaciğer fonksiyon testleri ve coombs testi reaksiyonun tipine göre mutlaka değerlendirilmelidir.

İnvivo Tanı Testleri

İlaç deri testi

Deri delme testi, intradermal test ve deri yama testleri uygulanan deri testleridir. İdeal olarak reaksiyondan en erken 4-6 hafta sonra yapılmalı ancak bu süre 6-12 ayı geçmemelidir (31).

Deri delme testi: Erken tip reaksiyonlarda öncelikle deri delme testi yapılır. Standart alerjen deri delme testinde olduğu gibi öncesinde kullanılan bazı ilaçlar kesilmelidir. Anafilaksi, AGEP, SJS, TEN ve DRESS gibi ağır reaksiyonlardan sonra yapılması önerilmemektedir. Test sonrası hasta en az 2 saat gözlemlenmelidir.

Intradermal test: Deri delme testi negatif ise uygulanabilir. Her ilaç için belirlenmiş olan iritan olma-

yan konsantrasyonlarda stok solüsyonları hazırlanır ve öyküdeki reaksiyonun şiddetine göre 1/1000 veya 1/100 den başlayarak 1/1' e kadar değişen dilüsyonlarda uygulanarak oluşan kızarıklık ve kabarıklık reaksiyonu değerlendirilir. Erken okuma yanı sıra geç reaksiyonlarda 24.,48.,96. ve hatta 7. günlerde okuma yapılabilir (32).

Deri yama testi: Gecikmiş tip T hücre aracılı reaksiyonların tanısında kullanılır. Test sırta veya üst kola uygulanabilir. Uygulandıktan sonra 2 saat erken reaksiyon açısından gözlem altında tutulmalıdır. Okuma 24., 72. ve 96. saatlerde yapılmaktadır.

İlaç uyarı testi: Erken reaksiyonların tanısında duyarlılığı en yüksek testtir. İlaç reaksiyonundan en az 4-6 hafta geçtikten sonra uygulanmalıdır. Mutlaka alerji uzmanı tarafından yoğun bakım şartları olan bir merkezde tüm anafilaksi önlemleri alındıktan sonra yapılmalıdır. Test sonrasında en az 2 saat gözlem altında tutulmalı ve geç reaksiyonlar açısından da ilaca diğer günlerde de devam edilmelidir. Özellikle çocuklarda beta laktam ilişkili geç reaksiyonlarda reaksiyon hafif ise direkt ilaç uyarı testi yapılabileceği önerilmektedir (33,34).

Tedavi

Hasta ve hekimin eğitimi tedavinin önemli bir parçasıdır. İlaç alerjilerinin akut tedavisi suçlanan ilacın kesilmesi ve aktif lezyonun durumuna göre gerekli destek medikal tedavi uygulanması şeklindedir. En önemli noktalardan biri de kişinin sağlık kuruluşuna her başvurduğunda ilaç alerjisinin olduğu bilgisini vermesidir. Bu hastalara etkin ve güvenli olduğu bilinen, kimyasal yapısı reaksiyona neden olan ilaçtan farklı başka bir ilaç seçeneğinin sunulması gerekmektedir. Farklı ilaç seçilirken benzer yapıdaki ilaçlar arasındaki çapraz reaktiviteye dikkat edilmelidir. Ağızdan uygulanan ilaçlara göre parenteral ve topikal uygulamanın daha çok duyarlaştırıcı olduğu akıld tutulmalıdır.

Farklı ve çapraz reaksiyona neden olmayan bir ilacın bulunmaması durumunda hastaya ilaç desensitizasyon (ilaç tolerans endüksiyonu) ile uygulanır. İlaç toleransı ilacın artan dozlarla uygulanmasıyla sağlanır. Unutulmaması gereken, ilaca tolerans durumunun hasta özgül ilacı almaya devam ettiği sürece korunacağıdır.

Hastalarda uzun dönemli yaklaşım planı yapmak son derece önemlidir. İlaç alerjisi olan hastalar akılcı ilaç kullanımını konusunda eğitilmelidir. Çocuğun kullanılması gereken ilaçların listesi yazılı olarak verilmeli, anafilaktik reaksiyonların görüldüğü olgularda anafilaksinin acil tedavisi ve epinefrin oto-enjektörün doğru kullanılması

sı öğretilmeli ve çocuğa ilaç alerjisi olduğunu gösteren künye kullanması önerilmelidir (35).

Kaynaklar

1. World Health Organization. *International drug monitoring: the role of the hospital*. Geneva: The Organization, 1966.
2. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS et al. *BSACI guidelines for the management of drug allergy*. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 43-61.
3. Lange L, Koningsbruggen SV, Rietschel E. *Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Nov;19(7):634-8.
4. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Akkol N, Bahat E, Sonmez FM, et al. *Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Feb;19(1):82-5.
5. Kaya A, Erkoçoğlu M, Civelek E, Çakır B, Kocabaş CN. *Prevalence of confirmed IgE-mediated food allergy among adolescents in Turkey*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Aug;24(5):456-62.
6. Kvedariene V, Sitkauskienė B, Tamasauskienė L, Rudzeviciene O, Kasiulevicius V, Nekrosyte G, et al. *Prevalence of self-reported drug hypersensitivity reactions among Lithuanian children and adults*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019 Jan - Feb;47(1):32-37.
7. Arikoglu T, Aslan G, Batmaz SB, Eskandari G, Helvacı I, Kuyucu S. *Diagnostic evaluation and risk factors for drug allergies in children: from clinical history to skin and challenge tests*. *Int J Clin Pharm*. 2015 Aug;37(4):583-91.
8. Tan VA, Gerez IF, Van Bever HP. *Prevalence of drug allergy in Singaporean children*. *Singapore Med J*. 2009 Dec;50(12):1158-61.
9. Davies DM, Ashton CH, Rao JG, Rawlins MD, Routledge PA, Savage RL et al. *Comprehensive clinical drug information service: first year's experience*. *Br Med J* 1977;1:89-90.
10. Thong BY, Leong KP, Tang CY, Chng HH. *Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:342-7.
11. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA et al. *International consensus on drug allergy*. *Allergy* 2014 Apr;69(4):420-37.
12. Bircher AJ, Scherer Hofmeier K. *Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions*. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129: 263-64
13. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. *Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions*. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127:67-73
14. Adkinson NF. *Drug Allergy*. Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FE (eds) *Middleton's Allergy: Principles and Practice* 6. baskı Mosby, China, 2003, s: 1679-1694.
15. Pichler WJ. *Delayed drug hypersensitivity reactions*. *Ann Intern Med* 2003;139:683-693.
16. Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği. Çelik G, Dursun B (eds). *İlaç aşırısı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşım ulusal rehber güncellemesi 2019*. Buluş Tasarım, Ankara, 2019.
17. Adkinson NF Jr. *Risk factors for drug allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:567
18. Demoly P, Viola M, Rebelo Gomes E, Romano A. *Epidemiology and causes of drug hypersensitivity*. In: Pichler EJ (ed). *Drug hypersensitivity*, Karger Basel, Switzerland 2007.
19. Celik GE, Pichler WJ, Adkinson NF. *Drug allergy*. In: Adkinson NF, Bochner BS, Wesley Burks A, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir ER (eds). *8th ed. Middleton's Allergy Principles and Practice*. Elsevier Saunders. 2014:1274-95.
20. Carr A, Swanson C, Penny R, Cooper DA. *Clinical and laboratory markers of hypersensitivity to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with Pneumocystis carinii pneumonia and AIDS*. *J Infect Dis*. 1993 Jan;167(1):180-5.
21. Gomes ER, Kuyucu S. *Epidemiology and risk factors in drug hypersensitivity reactions*. *Curr Treat Options Allergy* 2017;4:239-57.
22. Cornejo-García JA, Guéant-Rodríguez RM, Torres MJ, Blanca-Lopez N, Tramoy D, Romano A, et al. *Biological and genetic determinants of atopy are predictors of immediate-type allergy to betalactams, in Spain*. *Allergy*. 2012 Sep;67(9):1181-5.
23. Blanca-López N, Cornejo-García JA, Pérez-Alzate D, Pérez-Sánchez N, Plaza-Serón MC, Doña I, et al. *Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Children and Adolescents: Selective Reactions*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(6):385-95
24. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. *Drug hypersensitivity reactions: Pathomechanism and clinical symptoms*. *Med Clin N Am* 2010;94:645-64.
25. Pichler WJ. *Immun mechanism of drug hypersensitivity*. *Immunol Clin North Am* 2004;373-97.
26. Schnyder B. *Approach to the patient with drug allergy*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 405-18.
27. Demoly P, Lebel B, Messaad D, Sahla H, Rongier M, Daures JP. *Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy*. *Allergy* 1999;54:500-6.
28. 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.
29. Naisbitt DJ, Farrell J, Wong G, Depta JP, Dodd CC, Hopkins JE, et al. *Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity*. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jun;111(6):1393-403.
30. Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, Farrell J, Depta JP, Chadwick DW, et al. *Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones*. *Mol Pharmacol*. 2003 Mar;63(3):732-41.
31. Brockow K, Romano A. *Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions*. *Curr Pharm Des*. 2008;14(27):2778-91.
32. Lezmi G, Alrowaishdi F, Bados-Albiero A, Scheinmann P, de Blic J, Ponvert C. *Non-immediate-reading skin tests and prolonged challenges in non-immediate hypersensitivity to betalactams in children*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Feb;29(1):84-89
33. Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. *ENDA; EAACI. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics*. *Allergy* 2004; 59: 1153-60.
34. Tonson la Tour A, Michelet M, Eigenmann PA, Caubet JC. *Natural History of Benign Nonimmediate Allergy to Beta-Lactams in Children: A Prospective Study in Retreated Patients After a Positive and a Negative Provocation Test*. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul - Aug;6(4):1321-1326.
35. *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