

Çocuklarda İlaç Alerjilerine Güncel Yaklaşım ***Current Approach to Drug Allergy in Children***

Öz

Bir ilacın kullanımı sırasında oluşan reaksiyonlara istenmeyen ilaç reaksiyonları (IIR) denir. Beyana dayalı ebeveyn çalışmalarında çocukların yaklaşık % 10'u en aza bir ilaca karşı İİR'u gösterirler. IIR'nın yaklaşık % 85-90'lık kısmını ilaç kesildiğinde geri dönüşümlü, doz bağımlı ve farmakolojik özellikleri ile bağlantılı Tip A reaksiyonlar oluşturur. Tip A reaksiyonlar beklenen ve öngörülebilir reaksiyonlardır. IIR'nın yaklaşık % 10-15'lik kısmını oluşturan Tip B reaksiyonlar ise ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları olup öngörülemezler, daha az doz bağımlıdır ve beklenmedik bulgular şeklinde ortaya çıkabilirler. IIR'u ile gelen bir hastada, tüm hastalıklarda olduğu gibi iyi bir anamnez tanıda oldukça önemlidir. Öncelikle şüpheli ilaç veya ilaçlar belirlenmeli sonrasında ortaya çıkan reaksiyonun sınıflaması yapılmalı ve kesin teşhis için tanısal testlerden yararlanılmalıdır. Akut dönem tedavide şüpheli ilaç tedaviden çıkarılmalı ve diğer destek tedavilerinden yararlanılarak mevcut akut tablo yönetilmelidir. Bu hastalar için gelecekteki olası reaksiyonlar açısından uzun dönem hasta yönetimi planı yapılması son derece önemlidir. Bu derlemede çocuklarda ilaç alerjilerine pratik yaklaşımlar güncel rehberler doğrultusunda değerlendirilecektir.

Abstract

Adverse drug reactions (ADR) are defined as the reactions that occur during the use of drugs. When questioned, about 10 % of the parents report ADR to at least one drug in their children. Type A reactions account for 8-95 % of ADRs which are associated with the pharmacological effects of drugs. These reactions are dose-dependent, reversible, and clinically anticipated. On the other hand, Type B ADRs account for 20 % of ADRs which are clinically unexpected outcomes and less dose-dependent reactions as known drug hypersensitivity. A detailed anamnesis is the most important part of diagnosis in patients with drug allergy as in all diseases. At first, suspected drug or drugs should be determined with anamnesis, after that the reactions should be classified. For the definitive diagnosis, based on the anamnesis, different diagnostic tests should be applied. In the acute management ADRs, culprit drug must

Doç. Dr. Himmet Haluk AKAR

*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve
Alerji Bilim Dalı*

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve
Alerji Bilim Dalı*

Tel/phone: +90 286 218 00 18

mail: himmetakar@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

*İlaç Alerjileri, Çocukluk Çağı,
Tanı, Tedavi*

Keywords:

*Drug Allergy, Childhood, Di-
agnosis, Therapy*

Geliş Tarihi - Received

15/01/2018

Kabul Tarihi - Accepted

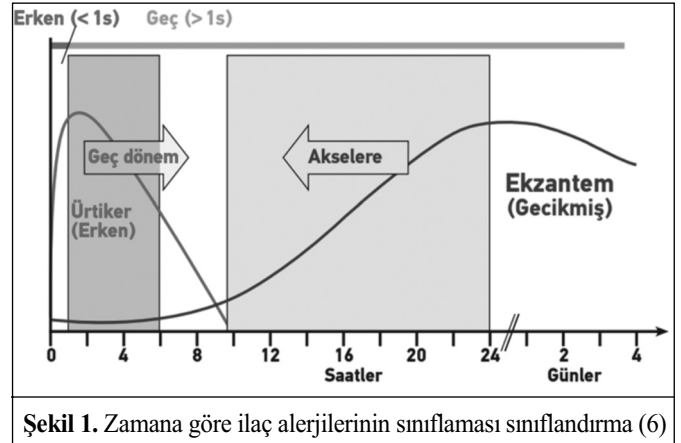
09/02/2018

be stopped and other supportive medical supplies should be applied to the patient for acute management. It is so important to make a long-term management plan for future possible reactions in patients with ADR. In this review, the practical approaches of drug allergies will be reviewed in paralleled with current guidelines in children.

Giriş

Dünya sağlık örgütü bir ilacın farklı amaçlar için kullanılmasında ortaya çıkan reaksiyonları IIR olarak tanımlamıştır. Beyana dayalı ebeveyn raporlarına göre çocukların % 10'unda en az bir tane IIR tarif edilmektedir (2). IIR; farmakolojik (Tip A, yaklaşık % 85-90) ve aşırı duyarlılık (Tip B, yaklaşık % 10-15) olmak üzere iki ana gruba ayrılır (Tablo 1) (3). Yapılan bir derlemede tüm pediatrik hastaneye başvurularının yaklaşık % 0,4-10'nun IIR ile ilişkili olduğunu ve tüm çocuk yatışlarında yaklaşık % 0,6-17 çocukta IIR meydana geldiği rapor edilmiştir (2). Türkiye'den Orhan F ve ark. (4) yaptığı çalışmaya göre ebeveyn beyanlarına göre 6-9 yaş arasındaki çocukların yaklaşık % 3'ünde IIR bildirilmiştir. Tip B IIR'nın çoğunluğu immün sistem yanıtları ile ilişkili olup ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (IAR) olarak bilinirler. IAR oldukça heterojen bir grubu oluşturur; kabaca alerjik ve alerjik olmayan olarak iki gruba ayrılırlar. İmmün mekanizmalara bağlı olduğu gösterilen reaksiyonlar "ilaç alerji-leri" olarak tanımlanırlar (5). Çocuklar ve yetişkinlerde IAR'na sebep olan ilaçlar farklılık gösterir. Çocuklarda en sık reaksiyona neden olan ilaçlar, beta-laktam (BL) antibiyotikler, nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAII) ve BL

olmayan antibiyotiklerdir. Klinik olarak hastalar makülopapüler döküntü, geç ürtikeryal lezyonlar, anafilaksi ve ağır kütanöz reaksiyonlar (AKR) gibi yaşamı tehdit eden farklı tablolar ile gelebilmektedir (2). İlaç alerjileri klinik olarak semptomların ortaya çıkış zamanına göre sınıflandırılmaktadır (6). Erken tip reaksiyonlar ilaç alımından 1-6 saat içinde (genellikle de ilk bir saat) ortaya çıkan reaksiyonlar iken, geç tip reaksiyonlar 1-6 saatten sonra ortaya çıkan reaksiyonlardır (Şekil 1).



Şekil 1. Zamana göre ilaç alerjilerinin sınıflaması sınıflandırma (6)

Etiyoloji

Antibiyotikler

Çocuklardaki en sık ilaç alerjisi nedenleridir. Antibiyotikler arasında BL antibiyotikler ilk sıradadır. Çocuklardaki IIR'da BL alerjileri % 45 ile ilk sıradadır. Bunu % 23 ile BL olmayan antibiyotiklere bağlı IIR takip eder. BL-IAR prevalansının %1-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir (2). Makrolidler ve sulfonamidlerin de IAR ile sıklıkla ilişkili olarak düşünülür ancak çocuklarda bu durum nadiren kanıtlanabilmektedir (7). Makrolid alerjilerinin çocuklarda

Tablo 1. İstenmeyen ilaç reaksiyonlarının (IIR) sınıflaması

Tip-A	Tip-B
<ul style="list-style-type: none"> % 85-90 İlaçların farmakolojik etkileri ile ilişkili Doz bağımlı Geri dönüşümlü Öngörülebilir İlaç yan etkileri İlaç etkileşimleri şeklinde olabilir 	<ul style="list-style-type: none"> % 10-15 İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır 1. Non-spesifik mekanizmalar Enzim eksiklikleri Sitokin bozuklukları İnflamatuvar mediatör bozuklukları Nonspesifik mast hücre degranülasyonu 2. Spesifik immün reaksiyonlar (gerçek ilaç alerjileri) Tip I: IgE aracılı Tip II: IgG aracılı sitotoksikite Tip III: İmmün kompleks birikimi Tip IV: T hücre aracı reaksiyonlar - Monositik enflamasyon - Eozinofilik enflamasyon - Sitotoksik T hücreleri - Nötrofilik enflamasyon

prevelansının % 0,07-0,7 arasında olduğu düşünülmektedir ve daha çok makulopapüler döküntüsü şeklindedir (8). Sülfonamid alerjilerinin prevelansı biraz daha yüksek olup % 0.2-2.2 arasında değişmektedir (9). HIV enfeksiyonu sulfanamidler ile oluşan cilt reaksiyonlarını artıran önemli bir predispozan faktördür. Benzer şekilde çocuklarda daha nadir olmakla birlikte vankomisin, aminoglikozid, tetrasiklin alerjileride bildirilmektedir (2).

NSAII ve Analjezikler

Çocuklarda yetişkinlere kıyasla NSAII ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Çocuklarda en sık kullanılan ilaçlar ateş düşürücü ve ağrı kesici olarak verilen ibuprofen ve parasetamoldür. NSAII alerjileri çocuklarda yetişkinlerden daha az görülür (10). Ancak çocuklardaki ilaç alerjilerinin antibiyotiklerden sonraki en sık ikinci nedenini oluştururlar (2). Cilt ve solunum bulguları en sık görülen bulgulardır. Prevelansının yaklaşık % 0,3 civarında olduğu düşünülmektedir (11). NSAII alerjileri, atopik çocuklar daha çok fasiyal ve periorbital ödem şeklinde prezente olurlar. Atopik çocuk hastalarda NSAII alerjisi prevelansının % 4 kadar olduğu tahmin edilmektedir Diğer deri bulgular arasında fiks ilaç reaksiyonları, fotosensivite de bildirilmiştir. Çocuklarda Stevens Johnson sendromunun (SJS) en sık etiyolojik nedeni NSAII'dir (12).

Perioperatif İlaçlar

Perioperatif anafilaksi çocuklarda oldukça nadir bir durumdur. Ancak birden fazla cerrahi girişim geçiren konjenital anomalili çocuklar arasında ilaç alerjisi görülme ihtimali artmaktadır (13). Yetişkinlere göre çocuklarda nöromusküler bloke edici ajanlara (NMBA) karşı alerjik reaksiyon ihtimali daha düşüktür. Ancak genede perioperatif anafilaksi nedenleri arasında lateksten sonra ikinci sırada NMBA alerjileri vardır (14).

Radyokontrast Maddeler

Radyokontrast madde alerjileri çocuklarda yetişkinlerden daha nadir görülür. Çocuklardaki insidansının yaklaşık % 0.07 olduğu düşünülmektedir (15).

Kemoterapötik İlaçlar

Karboplatin ve asparaginaz sıklıkla alerjiye sebep olan ajanlardır. Karboplatin alerjileri sıklıkla tekrarlayan uygulamaların sonunda oluşur. Bir derlemede düşük evre gliom tedavi alan çocuklar arasında karboplatin alerjisi %42 olarak bildirilmiştir. Asparaginaz alerjisinin ise tedavi alanlar arasında % 40 oranında olduğu tahmin edilmektedir (16-17).

Klinik Özellikler

Erken tip IAR ilaç alımından 1-6 saat sonra ortaya çıkan reaksiyonlardır. Reaksiyonlar genellikle ilacın başlanmasından 1 saat içinde ortaya çıkarlar. Klinik olarak ürtiker, ürtiker-anjiyoödem, hırıltı, hapsirik, konjunktivit ve rinit şeklinde ortaya çıkabilir. Semptomlar bazen de bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem bulguları şeklinde kendini gösterebilir. İlaç alerjileri nadiren de hayatı tehdit eden anafilaksi tarzında sistemik alerjiye sebep olurlar. Erken tip IAR çoğunluğu Immüno globulin E (IgE) aracılı mekanizmalar ile meydana gelir (Tablo-2) (18-19).

Geç tip IAR ilaç alımından 1-6 saat sonra ortaya çıkan reaksiyonlardır. Bu tip reaksiyonlara örnek olarak makulopapüler döküntü, geç ürtikeryal lezyonlar, fiks ilaç reaksiyonları, kontak dermatit ve AKR (AGEP, DRESS, SJS ve TEN) gibi farklı klinik tablolar gösterilebilir. Bu hastalarda bazen geç tip IAR olarak hepatit, böbrek yetmezliği, pnömoni, anemi, nötropeni ve trombositopeni de görülebilir (Tablo 2) (18-19).

Tablo 2. İlaç alerjilerinde klinik bulgular

Erken Reaksiyonlar (ilk 1-6 saat)	Geç Reaksiyonlar (1-6 saat sonrası)
<ul style="list-style-type: none"> • Ürtiker • Anjiyoödem • Rinit • Konjunktivit • Hırıltı, vizing • Bulantı, kusma • Karın ağrısı, ishal • Anafilaksi • Anafilaktoid reaksiyonlar 	<ul style="list-style-type: none"> • Geç ürtiker • Makulopapüler döküntü • Fiks ilaç reaksiyonunu • TEN, SJS, DRESS, AGEP • Anemi • Nötropeni • Trombositopeni • Hepatit • Akciğer tutulumu

AGEP: Akut jeneralize ekzantamöz püstulozis, DRESS; Eozinofili ve sistemik belirtilerin eşlik ettiği ilaç döküntüsü, SJS; Stevens Jonhson sendromu, TEN; Toksik epidermal nekroliz

Cilt Bulguları

Makülopapüler döküntüler en sık karşılaşılan deri bulgularıdır. Makülopapüler lezyonlar ve geç ürtikeryal döküntü çocuklarda özellikle BL kullanımlarında ve daha nadiren de NSAII alımından sonra görülür. Erken tip ilaç reaksiyonlarının cilt bulguları arasında ürtiker, kaşıntı ve eritem de sık görülen bulguları arasındadır (20). Fikse ilaç reaksiyonları çocuklarda sıklıkla sülfonamidlerle ilişkilidir. Daha nadir olarak diğer antibiyotikler, NSAII ve antihistaminikler ile ilişkilendirilmektedir (21). Daha nadir cilt bulguları arasında AKR (AGEP, DRESS, SJS ve TEN) vardır. DRESS daha çok anti epileptikler ile bağlantılıdır. Ayrıca allopürinol, antibiyotikler ve aspirin kullanımı ile ilişkili vakalar da bildirilmiştir. AGEP çocuklarda daha çok BL antibiyotik ilişkilendirilmektedir. Ayrıca viral ve bakteriyel enfeksiyonlarının sonucunda da görülebilmektedir. SJS ve TEN çocuklarda daha çok sülfonamidler, antiepileptikler, parasetamol ve NSAII ile bağlantılıdır (2).

Solunum Sistemi Bulguları

Semptomlar izole olabildiği gibi (NSAII) daha çok anafilaksinin bir parçası olarak da ortaya çıkmaktadır. Solunum sistemi bulguları daha çok astımlı hastalarda görülür. İlaçlar ile indüklenen pnömoni gibi gecikmiş tip solunum sistemi bulguları çocuklarda oldukça nadir olup daha çok kemoterapotiklerin kullanımı esnasında görülür (2, 22).

Anafilaksi

Çocuklarda IAR'nın % 8'i anafilaksidir. Anafilaksiye sebep olan ilaçların başında BL ve NSAII alerjileri vardır (23).

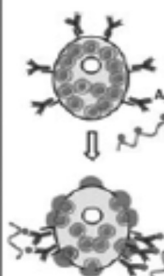


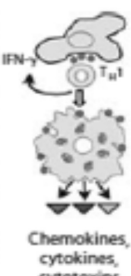
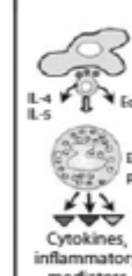
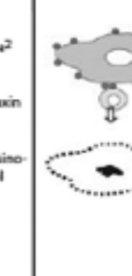
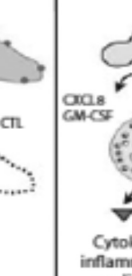
Serum Hastalığı Benzer Reaksiyonlar

Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar çocuklarda nadir görülür. Daha çok küçük çocuklarda görülür. Sefalor majör sorumlu ajandır. Nadiren diğer antibiyotiklerin (BL ve trimetoprim-sulfametaksazol) alımı sonrası bildirilmiştir (2).

Patogenez

İlaç alerji reaksiyonları (ilaca veya metabolitlerine karşı) antikörlerin ve/veya T hücrelerinin rol oynadığı farklı immünolojik mekanizmalarla oluşan reaksiyonlardır. Bazen de birden fazla mekanizma reaksiyonda etkin olarak görev alır. Ancak bazı reaksiyonlarda patogenez tam olarak da aydınlatılabilmemiş değildir. Gell ve Coombs sınıflamasına göre 4 tip immünolojik mekanizma tanımlanmıştır. IgE aracılı Tip I reaksiyonlar, sitotoksik antikörlerle oluşan Tip II reaksiyonlar, immün komplekslerin görev aldığı Tip III reaksiyonlar ve başta T hücreleri olmak üzere farklı hücrelerin rol oynadığı Tip IV reaksiyonlar (Şekil-2) (24).

Erken IAR: Bu reaksiyonlarda duyarlanma sonrası plazma hücrelerinden antijen spesifik IgE (sIgE) üretimi

	Tip I	Tip II	Tip III	Tip IVa	Tip IVb	Tip IVc	Tip IVd
İmmün reaktan	IgE	IgG	IgG	IFN γ , TNF α (T $_H$ 1)	IL-5, IL-4/IL-13 (T $_H$ 2)	Perforin/granzymeB (CTL)	CXCL-8, IL-17 GM-CSF (T cells)
Antijen	Soluble Antijen	Hücre veya matriks asosiyel antijen	Soluble antijen	Antijen sunan hücreler veya direkt T hücre stimülasyonu	Antijen sunan hücreler veya direkt T hücre stimülasyonu	Hücre-asosiyel antijen veya direkt T hücre stimülasyonu	Soluble antijen veya direkt T hücre uyarımı
Efektör Hücreler	Mast hücreleri	FcR + hücreler (Fagositler, NK)	FcR + hücreler kompleman	Makrofaj aktivasyonu	Eozinofiller	T hücreleri	Nötrofiller
							
Örnekler	Astım Alerjik rinit	Hemolitik anemi	Serum Hastalığı	Kontakt Dermatit	Makülopapüler Egzantem	Kontakt Dermatit	AGEP

Şekil 2. İlaç alerjilerinde Gell ve Coombs sınıflaması (3)

gerçekleşir. Sentezlenen bu IgE yapısındaki antikörler mast hücreleri ve bazofillerin üzerindeki yüksek afiniteli Fc RI reseptörlerine bağlanır. İlacın yeniden alınmasını takiben antijenin mast hücreleri ve bazofillerin üzerine çapraz bağlı bulunan IgE antikörlerine tutunması ile önceden sentezlenip granüllerde depolanmış olan mediyatörler (histamin, triptaz, TNF gibi) ve yeni sentezlenen mediyatörlerin (lökotrienler, prostaglandinler ve kininler gibi) salınımı uyarılmış olur. Sonuçta reaksiyon ortaya çıkar (25).

Geç tip IAR: Çoğunlukla T lenfosit aktivasyonu ile ilişkilidir. Hapten hipotezine göre alerjik ilaç proteine geri dönüşümsüz bağlanarak bir hapten gibi hareket edip reaksiyonu başlatmaktadır. P-i konsepti (ilaç-immün reseptör ilişkisi) hipotezin de ise ilacın immün reseptörleri (T hücre reseptörü veya HLA molekülü) direkt olarak etkileşebileceği ve MHC-peptid oluşunu değiştirerek T hücrelerini aktifleştirebileceği speküle edilmektedir (6).

Ig G aracılı reaksiyonlar: Bu tip IAR'na (Tip II ve III) IgG anti-korları aracılık etmektedir. Bu antikörler komplemanı bağlar. Tip II IAR'da antikörler aracılı hücre yıkımı yani sitotoksitesite olur. Hedef hücreler daha çok kanın şekilli elmaları olan eritrositler, lökositler, trombositlerdir. Tip III IAR'da ise aşırı immün kompleks oluşumu ve bunların birikimi vardır. BU immün kompleksler eklem, deri, böbrek olmak üzere farklı dokularda birikir ve çökerler (18).

Alerji dışı IAR

Bu reaksiyonlar alerjik reaksiyonları düşündürmekle birlikte immünolojik bir kanıtlara ulaşılmayan reaksiyonlardır. Bu hastalarda IgE aracılık etmediği mast hücreleri ve bazofillerden mediyatör salınımı gerçekleşmekte ve reaksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Bu reaksiyonlarda gerçek alerjik reaksiyonların aksine duyarlanma için gerekli bir süre yoktur. İlk maruziyet sonrası reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Opiyatlar, vankomisin, radyokontrast maddeler, aspirin ve diğer NSAİİ bu şekilde ürtiker, anjiyoödem ve hatta anafilaksi benzeri klinik tablolara neden olurlar (5).

İlaç Alerjilerinde Risk Faktörleri

İlaç alerjilerindeki risk faktörleri ilaç ilişkili ve birey ilişkili olmak üzere iki grupta toplanır. İlaç ilişkili faktörleri arasında ilacın sık kullanılması ilaç alerji riskini artıran bir durumdur. Yine ilacın karmaşık yapısı molekül ağırlığının büyük olması alerji riskini artıran bir başka faktördür. Uygulamada yolu olarak subkutan yol ve intravenöz uygulamalar riski artıran diğer bir fak-

tördür. Benzer şekilde uygulama sıklığının fazla olması ve uzun süre yapılan uygulamalar ilaç ilişkili alerji riskini artıran diğer unsurlardır. Birey ilişkili risk etmenleri değerlendirildiğinde çocuklar yetişkinlere göre daha düşük ilaç alerjisi ile karşı karşıyadırlar. Kadınların ilaç alerjisi olma ihtimali erkekler göre iki kat daha fazladır. İlaç metabolizmasında görev alan enzimlerdeki genetik polimorfizmler, ailesel yatkınlıklar, kişide immün yetmezlik olması, eş zamanlı viral enfeksiyonlar (HIV, EBV, HHV-6) ilaç alerjisi riskini arttıran diğer yatkınlık oluşturan etkenlerdir. Ayrıca kişide karaciğer ve böbrek yetersizliğinin olması alerji riskini artıran diğer unsurlardır (2,5, 25).

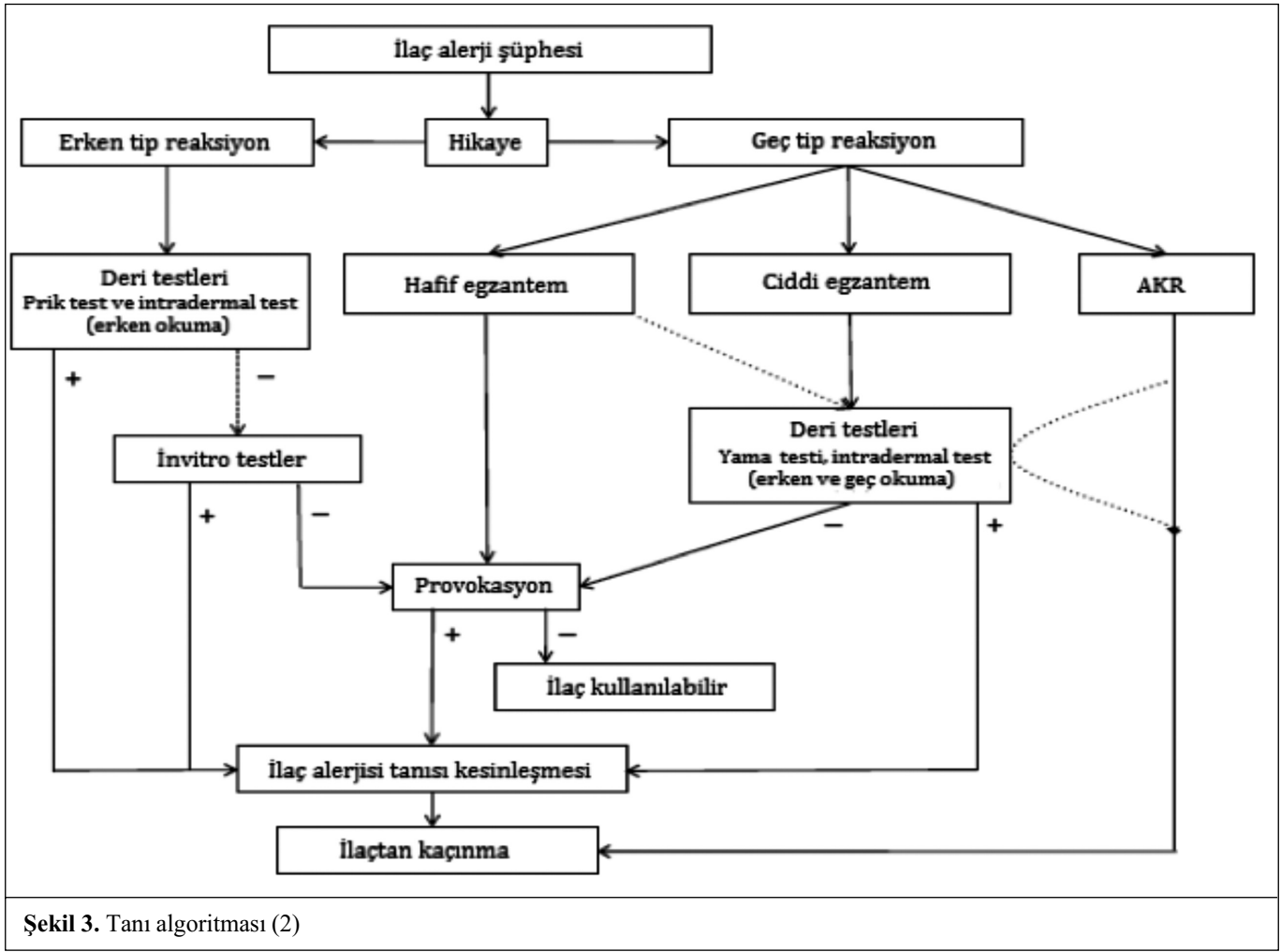
Çocuklarda İlaç Alerjilerinde Tanısal Yaklaşım

İlaç alerjilerinde en önemli ayırıcı tanıyı viral enfeksiyonların neden olduğu deri döküntüleri oluşturur. Özellikle çocuklarda solunum yolları enfeksiyonlarına neden olan virüsler döküntülü bir klinik tabloya neden olabilir. Burada belirleyici olabilecek nokta viral döküntülerde kaşıntının tablonun bir parçası olmamasıdır. Cilt döküntülerine ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati gibi enfeksiyon bulguları eşlik ediyorsa daha çok bulguları viral enfeksiyon döküntüsü lehine yorumlamak daha doğru bir yaklaşım olacaktır. İlaç alerjilerinde tanı zor olup süreç farklı testler yapılmasını gerektirir. Bu hastalarda tanıyı zorlaştıran nedenler arasında hastanın aynı anda birden fazla ilaç kullanıyor olması, altta yatan hastalığın ilaç alerjisine benzer klinik bulgulara neden olabilmesi, hastaların hekimi yönlendirici anamnez verebilmeleri, testlerin yetersiz kalabiliyor olması ve testleri yapabilen merkez sayısının az olması şeklinde sıralanabilir (26). Anamnezde belli noktalara dikkate edilmesi ve belli başlı soruların sorulması önem arz eder. Bu sorulardan bazıları şu şekildedir. İlaç alımı ile reaksiyonun ortaya çıkması arasında ne kadar süre geçti? Aynı ilaç ile daha önce bir maruziyet mevcut mu? İlaç kesilince lezyonlar düzeldi mi? Hastada kronik ürtiker, astım, kistik fibroz, AIDS gibi herhangi bir hastalık var mı? (5). Tanı lezyonların tam olarak iyileşmesinden en az 1 ay sonra yapılacak tam bir alerjik değerlendirmenin sonucunda kesinleştirilir (Şekil-3) (2).

Tanısal testler *invivo* ve *invitro* testler olmak üzere iki gruba ayrılır.

İnvivo Testler

Deri testleri (DPT; deri prik testleri, IDT; intradermal testler, YT; yama testleri) ve ilaç provokasyon testleridir (IPT). Çocuklarda deri testleri yetişkinlere göre



Şekil 3. Tanı algoritması (2)

nispeten daha güvenilir testlerdir. Sistemik reaksiyon ihtimali çocuklarda daha düşüktür. Ancak özellikle IDT ağırlı ve toleransı zor testlerdir (27). İnvivo testlerin seçiminde reaksiyonun ortaya çıkma zamanı önemlidir. Erken tip reaksiyonları gösteren ilaç alımı ile reaksiyonun ortaya çıkma zamanı arasında 1 saatten az bir zaman varsa DPT ve sonrasında IDT'i tercih etmek gerekir. Maruziyet ile reaksiyon arasındaki sürenin 1-6 saatten fazla olduğu hastalarda ise YT'nin yapılması daha uygun olacaktır. DPT ve IDT IgE aracılı reaksiyonları gösterirken YT'i ve geç okunan IDT T hücre aracılı reaksiyonların saptanmasında kullanılır. Testler sırasında ilacın önerilen iritan olmayan dozları uygulanmalıdır. Testlerdeki pozitiflik ilaç alerjilerini gösterirken testin negatif olması ise ilaç alerjilerini dışlamamaktadır (2, 5, 18, 27).

İnvitro Testler

Bu testler arasında sIgE ölçümleri ve bazofil aktivasyon testleri (BAT) vardır. SIgE ölçümleri penisilinler, norömsküler bloke edici ajanlar ve kinolonlar gibi sınırlı sayıda ilaç için yapılabilmektedir. Ancak testlerin duyarlılıkları düşüktür. Öyküsünde sistemik alerji tanımlayan

vakalarda yapılması daha uygun olacaktır. Penisilin alerji olan hastalarda majör determinanta karşı sIgE ölçümleri yapılabilmektedir. Akım sitometri ile değerlendirilen BAT, ilaç alerjilerinde kullanılan diğer bir testtir. BAT antijenik uyarı sonrası akım sitometri ile ortaya çıkan yüzey markerlarının (CD63, CD203c) saptanması esasına dayanır. BAT penisilin, aspirin/NSAII ve nöromusküler bloke edici ilaç alerjilerinin tanısında kullanılmaktadır (18, 27).

İlaç Provokasyon Testleri (IPT)

IPT mevcut testler içinde ilaç alerjisi tanısında kullanılan en duyarlı testlerdir. İnvivo ve invitro testlerle sonuç alınmayan vakalarda yoğun bakım şartlarının olduğu merkezlerde yapılması gereken testlerdir. Bu testler aşağıdaki durumlarda yapılmamalıdır (5,18,27).

1. Reaksiyon ile öykü arasında çok kuvvetli ilişki varsa
2. Testler hasta tarafında kabul edilmiyor ise
3. Testi yapacak merkez yerince deneyim sahibi değilse
4. Test yapılacak merkezde yoğun bakım ünitesi yoksa
5. Sorumlu ilaç olduğu düşünülen ilaç ile ciddi anafilaksi tarif ediliyor ise
6. AGEP, DRESS, SJS, TEN gibi reaksiyonlar

Tedavi

Genel olarak, hasta anafilaksi yaşamışsa şüpheli tüm ilaçlar derhal kesilmeli ve anafilaksi tedavisi yapılmalıdır. Anafilaksi olarak tanımlanmayan reaksiyonlarda eğer ilacı kullanmanın riski yararından fazla veya hayatı bulgular varsa (DRESS, TEN, sitopeniler gibi) ilaç yine kesilmelidir. Hekim ve hastaların ilaç alerjileri konuda bilinçlendirilmesi ve eğitimleri ilaç alerjilerinde tedavinin önemli bir parçasıdır. İlaç alerjisi olduğu bilinen bir hastaya alternatif bir ilaç seçeneğinin sunulması oldukça önemlidir. Alternatif ilaçlar bulmak için; eğer alternatif ilaç aynı ilaç sınıfından ise hastane şartlarında ilaç provokasyonu yapmak gerekir. Her hastaya reçete yazmadan önce doktor tarafından herhangi bir ilaç alerjisinin olup olmadığı sorgulanması gerekir. Premedikasyon yapılarak koruyucu önlemler (Yavaş enjeksiyon, kortikosteroid ve antihistaminik kullanmak gibi) özellikle non-alerjik IAR için yararlı olabilir. Alternatif bir ilacın bulunmaması durumunda hastaya ilaç desensitizasyon ile ilacı alması sağlanabilir. Desensitizasyon ilacın artan dozlarında uygulanması esasına göre yapılır. Unutulmaması gereken durum ise desensitizasyonun devamı için ilacın devamlı alınması gerektiğinin hekimler ve hastalar tarafından bilinmesidir.

Uzun dönem tedavi planlamasında hastaların akılcı ilaç kullanımını konusunda eğitilmeleri önemlidir. Hastaya kullanmaması gereken ilaçların listesi yazılı olarak verilmeli, anafilaksi gibi sistemik bir reaksiyon yaşadığında neler yapılması gerektiği bir eylem planı çerçevesinde yazılı olarak sunulmalı ve bu konularda eğitimleri sağlanmalıdır (2, 5, 6, 18, 27, 28).

Kısaltmalar

ADR: Adverse drug reactions
AGEP: Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis
AKR: Ağır Kutanöz reaksiyonlar (DRESS, SJS, TEN, AGEP)
BAT: Bazofil aktivasyon testi
DPT: Deri Prik Testleri
DRESS: Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla olan İlaç Reaksiyonu
EBV: Epstein Barr Virus
HHV-6: Human Herpes Virus-6
HIV: Human İmmünyetmezlik Virüsü
HLA: Human Lokosit Antijen
IAR: İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları
IDT: İntra Dermal Testler
IgE: İmmünoglobulin E

IIR: İstenmeyen ilaç reaksiyonları

IPT: ilaç provokasyon testleri

MHC: Major histokompatibilite kompleksi

NMBA: Nöromusküler bloke edici ajan

NSAII: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar

sIgE: Spesifik IgE

SJS: Stevens Johnson sendromu

TEN: Toksik Epidermal Nekrolizis

YT: Yama Testleri

Kaynaklar

1. World Health Organization. *International drug monitoring: the role of the hospital*. Geneva: The Organization, 1996.
2. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, Ott H, Atanaskovic-Markovic M, Kidon M, Caubet J-C, Terreehorst I on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. *Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group*. *Allergy* 2016; 71: 149–161.
3. Hausmann O, Schnyder B, Pichler WJ. *Etiology and pathogenesis of adverse drug reactions*. *Chem Immunol Allergy*. 2012; 97:32-46
4. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Akkol N, Bahat E, Sonmez FM, Gedik Y. *Parental-reported drug allergy in 6-to 9-yr old urban school children*. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:82-5.
5. Özçeker D, Kaya G, Tamay Z. *Çocuklarda İlaç Alerjisine Güncel Yaklaşım*. *Çocuk Dergisi* 13:95-100, 2013.
6. 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;69:420-37.
7. Clavenna A, Bonati M. *Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature*. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:749-55.
8. Macy E, Poon K-Y T. *Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects*. *Am J Med* 2009;122:778.e1-7
9. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. *Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting*. *Arch Dermatol* 2000;136:849–854.
10. Kurt E, Demir AU, Cadirci O, Yildirim H, Pinar ET. *Immediate-type drug hypersensitivity and associated factors in a general population*. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:27–31.
11. Settignano RA, Constantine HP, Settignano GA. *Aspirin intolerance and recurrent urticarial in normal adults and children*. *Epidemiology and review*. *Allergy* 1980;35:149-154.
12. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahault A, Kelly JP, Martin E, Kaufman DW, Maison P. *Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis*. *Pediatrics*. 2009;123:e297-304.
13. Karila C, Brunet-Langot D, Labbez F, Jacqmarcq O, Ponvert C, Paupe J, Scheinmann P, de Blic J. *Anaphylaxis during anest-*

- hesia: results of a 12-year survey at a French pediatric center. *Allergy* 2005;60:828-34.
14. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:366-373
 15. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990;175:621-628.
 16. Lafay-Cousin L, Sung L, Carret AS, Hukin J, Wilson B, Johnston DL, Zelcer S, Silva M, Odame I, Mpofu C, Strother D, Bouffet E. Carboplatin hypersensitivity reaction in pediatric patients with low-grade glioma: a Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium experience. *Cancer* 2008;112:892-9.
 17. Soyer OU, Aytac S, Tuncer A, Cetin M, Yetgin S, Sekerel BE. Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:895-899.
 18. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği. İlaç aşırılı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşım ulusal rehber. *Bilimsel Tıp*, Ankara, 2014.
 19. Erkoçoğlu M, Kaya A, Civelek E, Ozcan C, Cakır B, Akan A, Toyran M, Ginis T, Kocabas CN. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:160-167.
 20. Segal AR, Doherty KM, Leggott J, Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics*. 2007;120:e1082-96.
 21. Morelli JG, Tay YK, Rogers M, Halbert A, Krafchik B, Weston WL. Fixed drug eruptions in children. *J Pediatr*. 1999;134:365-7.
 22. Leuppi JD, Schnyder P, Hartmann K, Reinhart WH, Kuhn M. Drug-induced bronchospasm: analysis of 187 spontaneously reported cases. *Respiration* 2001;68:345-351.
 23. Hompes S, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, Rietschel E, Reese T, Szeppälusi Z, Schwerk N, Beyer K, Hawranek T, Niggemann B, Worm M. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents--data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:568-74.
 24. Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol*. 2003;24:376-9.
 25. Wheatley LM, Plaut M, Schwaninger JM, Banerji A, Castells M, Finkelman FD, Gleich GJ, Guttman-Yassky E, Mallal SA, Naisbitt DJ, Ostrov DA, Phillips EJ, Pichler WJ, Platts-Mills TA, Roujeau JC, Schwartz LB, Trepanier LA. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:262-71.
 26. Sapan N, Aktaş B. Çocuklarda ilaç alerjileri. *Turk Arch Ped* 2012;47: 84-9.
 27. 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.
 28. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği. Anafilaks. *Ulusal Rehber*. AID yayını, Ankara, 2018.