



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

PRİMER İMMÜNYETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA İLAÇ
ALERJİSİ

Dr. Eylül ALTUNOVA

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2025



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

**PRİMER İMMÜNYETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA İLAÇ
ALERJİSİ**

Dr. Eylül ALTUNOVA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Özge UYSAL SOYER**

ANKARA

2025

TEŞEKKÜR

Bu tez, yalnızca akademik bir çalışmanın değil; sabrın, inancın, sevginin ve desteğin bir araya geldiği uzun bir yolculuğun ürünü oldu. Bu yolculukta yanımda olan, kalbime dokunan herkese yürekten teşekkür ederim.

Başta danışmanım Sayın Prof. Dr. Özge Uysal Soyer'e en içten şükranlarımı sunuyorum. Sadece akademik bir danışman değil, aynı zamanda örnek aldığım bir bilim insanı ve rehber oldunuz. Derin bilgi birikiminiz, yolumu aydınlatan yönlendirici yaklaşımınız ve her zaman çözüm odaklı tutumunuz sayesinde bu süreci çok daha güçlü bir şekilde tamamladım. Sabrınız, özveriniz ve bana olan güveniniz için sonsuz teşekkür ederim.

Çalışma sürecimde bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Ümit Murat Şahiner, Prof. Dr. Deniz Nazire Çağdaş Ayvaz ve Doç. Dr. Saliha Esenboğa 'ya teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Çocuk sağlığı alanında iyi bir hekim olma yolculuğumda, bana yalnızca bilgileriyle değil; yol göstericilikleriyle de ışık tutan tüm değerli hocalarıma en içten şükranlarımı sunuyorum

Hayatımın her anında yanımda olan, sevgileri ve dualarıyla bana güç veren Sevgili annem Aynur Altunova ve babam Zekeriya Altunova, sizin verdiğiniz emek, sabır ve inanç bu yolun görünmeyen ama en sağlam temelleriydi.

Kendimi güvende hissetmemi sağlayan, başım her sıkıştığında yanımda olan, tez hazırlama sürecimde yoğun çalışmasına rağmen desteğini esirgemeyen canım kardeşim Abdullah Altunova 'ya çok teşekkür ederim.

Bu yolculukta yanımda olan, yeri geldiğinde beni dinleyen, motive eden, birlikte güldüğüm, birlikte yorulduğum tüm dostlarıma... Özellikle içten desteğini her an hissettiren, en zor anlarda gücümü yeniden bulmamı sağlayan Dr.Venhar İkiz, yanımda olduğun için çok minnettarım. Adını tek tek sayamadığım ama kalbimde yer eden tüm güzel insanlara gönülden teşekkür ederim.

Dr. Eylül Altunova

ÖZET

Altunova E., Primer İmmünyetmezlikli Hastalarda İlaç Alerjisi, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Ankara, 2025.

Bu çalışma, primer immün yetmezlikli çocuklarda ilaç reaksiyonlarının sıklığını, klinik özelliklerini ve risk faktörlerini analiz etmek amacıyla yapıldı. Çalışmaya Ocak 2022-Aralık 2024 arasında başvuran 820 hasta dahil edildi ve bu hastaların %7'sinde (n=58) şüpheli ilaç reaksiyonu tespit edildi. Toplam 68 ilaç reaksiyonu değerlendirildi. Tanısal algoritmalar sonucunda 11 hastada (%1.3) IgE aracılı, 8 hastada (%0.97) non-IgE aracılı ilaç alerjisi ve 11 hastada (%1.3) infüzyon reaksiyonu saptandı. İlaç alerjisi olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet, tanı yaşı ve izlem süresi açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak, ilaç alerjisi grubunda ailede immün yetmezlik öyküsü (%63.2 vs. %24.1, $p<0.001$), hastada atopik hastalık (%84.2 vs. %42.9, $p<0.001$) ve ek kronik hastalık (%68.4 vs. %39.7, $p=0.011$) daha yüksek orandaydı. IgE aracılı reaksiyonlar en sık seftriakson ve beta-laktam antibiyotiklerle ilişkiliydi ve çoğunlukla ürtiker, anjiyoödem veya anafilaksi şeklinde ortaya çıktı. İnfüzyon reaksiyonları ise en sık vankomisin ve amfoterisin B ile görüldü ve "kırmızı boyun sendromu" gibi semptomlarla kendini gösterdi. Gecikmiş tip reaksiyonlar ise genellikle trimetoprim/sülfometoksazol ve beta-laktamlar tarafından tetiklendi ve makülopapüler döküntü, serum hastalığı veya DRESS sendromu şeklinde ortaya çıktı. Risk faktörleri analizinde, ailede immün yetmezlik öyküsü (OR: 6.010, $p<0.001$), hastada atopik hastalık (OR: 9.323, $p=0.001$), otoimmün hastalık (OR: 3.385, $p=0.024$) ve sepsis öyküsü (OR: 3.275, $p=0.012$) ilaç alerjisi gelişimi için anlamlı risk faktörleri olarak belirlendi. Ayrıca, kronik ilaç kullanımı (özellikle DMARD, kolşisin ve UDCA) ve birden fazla ilaç kullanımı ilaç alerjisi riskini artırdı. Sonuç olarak, primer immün yetmezlikli çocuklarda ilaç reaksiyonları önemli bir klinik sorundur ve yüksek riskli hastaların yakından izlenmesi gereklidir. Tanı için deri testleri ve ilaç provokasyon testleri kullanılmalı, gereksiz ilaç kısıtlamalarından kaçınılmalıdır. Gelecekteki çalışmalarda, bu popülasyonda ilaç alerjisi mekanizmalarının aydınlatılması ve standart tanı protokollerinin geliştirilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, primer immünyetmezlik, ilaç alerjisi, risk faktörleri

ABSTRACT

Altunova E., Drug Allergy in Primary Immunodeficiency Patients, Hacettepe University, Department of Child Health and Diseases. Specialization Thesis. Ankara, 2025.

This study was conducted to analyze the frequency, clinical features and risk factors of drug reactions in children with primary immunodeficiency. 820 patients who applied between January 2022 and December 2024 were included in the study and suspicious drug reactions were detected in 7% (n=58) of these patients. A total of 68 drug reactions were evaluated. As a result of diagnostic algorithms, IgE-mediated drug allergy was detected in 11 patients (1.3%), non-IgE-mediated drug allergy in 8 patients (0.97%) and infusion reaction in 11 patients (1.3%). No significant difference was found between the groups with and without drug allergy in terms of age, gender, age at diagnosis and follow-up period. However, family history of immunodeficiency (63.2% vs. 24.1%, $p<0.001$), patient atopic disease (84.2% vs. 42.9%, $p<0.001$) and chronic disease (68.4% vs. 39.7%, $p=0.011$) were more common in the drug allergy group. IgE-mediated reactions were most frequently associated with ceftriaxone and beta-lactam antibiotics and mostly occurred as urticaria, angioedema or anaphylaxis. Infusion reactions were most frequently seen with vancomycin and amphotericin B and presented with symptoms such as "red neck syndrome". Delayed-type reactions were usually triggered by trimethoprim/sulfamethoxazole and beta-lactams and occurred as maculopapular rash, serum sickness or DRESS syndrome. In the risk factor analysis, family history of immunodeficiency (OR: 6.010, $p<0.001$), patient atopic disease (OR: 9.323, $p=0.001$), autoimmune disease (OR: 3.385, $p=0.024$) and sepsis history (OR: 3.275, $p=0.012$) were determined as significant risk factors for the development of drug allergy. In addition, chronic drug use (especially DMARD, colchicine and UDCA) and multiple drug use increased the risk of drug allergy. In conclusion, drug reactions are an important clinical problem in children with primary immunodeficiency and high-risk patients should be closely monitored. Skin tests and drug provocation tests should be used for diagnosis and unnecessary drug restrictions should be avoided. In future studies, it is recommended to elucidate the mechanisms of drug allergy in this population and to develop standard diagnostic protocols.

Keywords: Children, primary immunodeficiency, drug allergy, risk factors

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Primer İmmün Yetmezlik Tanımı.....	4
2.2. Çocuklarda ve Toplumda Yaygınlık.....	5
2.3. Primer İmmün Yetmezlik ve Akrabalık.....	6
2.4. Primer İmmün Yetmezlik Sınıflandırması.....	6
2.5. Primer İmmün Yetmezlik Hastasının Değerlendirilmesi.....	7
2.6. Primer İmmün Yetmezlik ve Otoimmünite	8
2.7. Primer İmmün Yetmezlik ve Enfeksiyon	8
2.8. Primer İmmün Yetmezlik ve Kanser	10
2.9. İmmün Yetmezlik ve Endokrin Bozukluklar	11
2.10. Primer İmmün Yetmezlik ve Alerji	13
2.10.1. Treg Hücre Disfonksiyonu	13
2.10.2. Th1/Th2 Dengesizliği ve Th2 Baskınlığı	13
2.10.3. IFN- γ Üretim Eksikliği	14
2.10.4. Epitel Bariyer Bozuklukları ve Mikrobiyota Değişiklikleri	14
2.10.5. Alerjik Hastalıkların Sıklığı ve Dağılımı.....	14
2.11. Çocuklarda İmmün Yetmezlik ve İlaç Alerjisi	15
2.11.1. İmmün Yetmezlik ve İlaç Alerjisi Arasındaki İlişki.....	15
2.11.2. Sıklık.....	16
2.11.3. En Yaygın Klinik Durumlar	17
2.11.4. Patofizyoloji.....	17
2.11.4.1. Metabolik Faktörler	17
2.11.4.2. Hapten Hipotezi	18
2.11.4.3. İmmün Disregülasyon.....	18

2.11.4.4. Farmakogenetik	18
2.11.4.5. Bağıklık Sistemini Yeniden Yapılanması	18
2.11.5. En Yaygın İlişkili Bağıklık Yetersizlikleri	19
2.11.6. Pediatride Klinik Sonuçlar.....	19
2.12. İlaç Alerjisi.....	20
2.12.1. İlaç Alerjisi Tanımı.....	20
2.12.2. Çocuklarda ve Toplumda İlaç Alerjisinin Sıklığı.....	20
2.13. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarında Sınıflama.....	22
2.13.1. Rawlins ve Thompson Sınıflaması	22
2.13.2. Kronolojik Sınıflama	22
2.13.3. Gell ve Coombs Sınıflaması	23
2.13.3.1. IgE Aracılı Erken Reaksiyon (Tip I İADR).....	24
2.13.3.2. IgG Aracılı Reaksiyonlar (Tip II ve Tip III İADR).....	25
2.13.3.3. T Hücre Aracılı Gecikmiş Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları (Tip IV İADR).....	25
2.13.4. Fenotip ve Endotip Sınıflaması	26
2.14. İlaç Antijenlerine Karşı İmmün Cevabın Oluşma Mekanizmaları	26
2.14.1. Hapten Mekanizması	27
2.14.2. Prohapten Mekanizması.....	27
2.14.3. P-i Kavramı (İlaçların İmmün Reseptörler ile Doğrudan Farmakolojik Etkileşimi).....	27
2.15. Psödo-Alerji	28
2.16. Çocuklarda İlaç Alerjilerinin Tanısı ve Tedavisine Genel Yaklaşım	28
2.17. Anamnez	29
2.17.1. Hasta Öyküsünün Kısıtlılıkları	31
2.17.2 İlaç Alerjilerine Yaklaşım.....	32
2.17.3. Tanı Testlerinin Yapılması	32
2.17.4. Tanı Testleri.....	33
2.17.5. Alternatif İlaç.....	34
2.17.6. Desensitizasyon	34
2.18. İn Vitro Tanı	34
2.18.1. Spesifik IgE	34
2.18.2. Bazofil Aktivasyon Testi	35
2.18.3. Akım Sitometrik T Hücre Aktivasyon Analizi	35
2.18.4. Lenfosit Dönüşüm Testi (LTT)	35
2.18.5. Alerjenle Tetiklenen Mediator Salınım Testleri	35

2.19. İlaç Alerjisi Tanısında Deri Testleri	35
2.19.1. İlaç Provokasyon Testleri	36
2.19.2. Tedavi Yaklaşımları.....	36
3. MATERYAL ve METOD	37
3.1. Çalışma Planı	37
3.2. Hasta Popülasyonu.....	37
3.3. Çalışma İşlemleri	38
3.4. Tanısal İşlemler.....	38
3.4.1. Deri Testleri	39
3.4.2. İlaç Provokasyon Testi	40
3.4.3. Anafilaksi Tanısı ve Şiddet Derecelendirmesi	40
3.4.4. DRESS Tanısı ve Şiddet Derecelendirmesi.....	42
3.4.5. İnfüzyon Reaksiyonu, Sitokin Salınım Sendromu ve Serum Hastalığı Tanısı.....	44
3.5. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri	45
3.6. İstatistiksel Analizler	45
4. BULGULAR	46
4.1. Çalışma Popülasyonu.....	46
4.2. Primer İmmün Yetmezlikli Hastaların Demografik Bilgileri	46
4.3. İlaç Alerjisi Tanısı Olan Hastaların Demografik Bilgileri.....	47
4.3.1. Klinik Bulgular	53
4.5. Laboratuvar bulguları.....	55
4.5.1. Hematolojik Parametreler	55
4.5.2. İmmünglobulin Düzeyleri.....	55
4.5.3. Lenfosit Alt Grupları	56
4.7. Lojistik regresyon analizi.....	57
4.6. İlaç Alerjisi Olan Hastaların Klinik Değerlendirilmesi	59
4.6.1. Erken Tip İlaç Reaksiyonları	59
4.6.3. Geç Tip İlaç Reaksiyonu Geliştiren Hastaların Klinik Özellikleri	63
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	75
7. KAYNAKLAR	77
8. EKLER	88

KISALTMALAR

AB	: Antibiyotik
ABC-HSR	: Abakavir aşırı duyarlılık sendromu , <i>Abacavir hypersensitivity reaction</i>
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim , <i>Angiotensin converting enzyme</i>
ADA	: Adenozin Deaminaz
ADR	: Advers İlaç Reaksiyonu , <i>Advers drug reactions</i>
AGEP	: Akut generalize ekzantematöz püstülosis
AIRE	: Otoimmün düzenleyici , <i>Autoimmune regulator</i>
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
ANA	: Anti-nükleer Antikor
APECED	: Otoimmün poliendokrinopati kandidiyazis ektodermal distrofi
ART	: Antiretroviral tedavi
AT	: Ataksi-telenjektazi
ATM	: Ataksi-telenjektazi mutasyonu
BAT	: Bazofil aktivasyon testi
BMI	: Vücut Kitle İndeksi , <i>Body mass index</i>
BSACI	: <i>British Society for Allergy and Clinical Immunology</i>
CAM	: Amoksisilin klavulanat
c-AmB	: Konvansiyonel Amfoterisin B
CARD11	: <i>Caspase recruitment domain family member 11</i>
CAST	: Sisteinil lökotrienler
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CGD	: Kronik Granülomatöz Hastalık
CI	: Güven aralığı , <i>Confidence interval</i>
CİD	: Kombine immün yetmezlik, <i>Combined immunodeficiency</i>
CKD	: Kronik böbrek hastalığı , <i>Chronic kidney disease</i>
CMV	: Sitomegalovirüs
COX-1	: Siklooksijenaz-1
CRS	: Sitokin Salınım Sendromu , <i>Cytokine release syndrome</i>

CTLA4	: Sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein 4
CVID	: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik, <i>Common variable immunodeficiency</i>
CAA	: Çeyrekler arası aralık
DAMP	: Tehlikeyle ilişkili moleküler desenler, <i>Damage-associated molecular patterns</i>
DMARD	: Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaç, <i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i>
DOCK8	: <i>Dedicator of cytokinesis 8</i>
DPT	: İlaç Provokasyon Testi, <i>Drug provocation test</i>
DRESS	: Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Reaksiyonu, <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>
DY	: Değerlendirme yok
EAACI	: <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
ECP	: Eozinofil Katyonik Protein
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ELISPOT	: <i>Enzyme-Linked ImmunoSpot</i>
ENDA	: Avrupa İlaç Alerjisi Ağı, <i>European network for drug allergy</i>
EPO	: Eozinofil Peroksidaz
ESID	: <i>European Society for Immunodeficiencies</i>
ET	: Erken Tip
FEIA	: <i>Fluoroenzyme immunoassay</i>
FİE	: Fiks ilaç erüpsiyonu
FLG	: Filaggrin
FOXP3	: <i>Forkhead box P3</i>
GATA2	: GATA bağlayıcı protein 2
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör, <i>Granulocyte colony-stimulation factor</i>
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HAV	: Hepatit A Virüsü
Hb	: Hemogloblin

HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HHV-6	: Human Herpesvirus 6
HHV-7	: Human Herpesvirus 7
HIES	: Hiper-IgE Sendromu
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü , <i>Human immunodeficiency virus</i>
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HLH	: Hemofagositik lenfositosis
HSCT	: Hematopoietik Kök Hücre Nakli , <i>Hematopoietic stem cell transplant</i>
IBD	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı , <i>Inflammatory bowel disease</i>
IEI'ler	: Doğuştan gelen bağışıklık hataları , <i>Inborn errors of immunity</i>
IFN-γ	: İnterferon gama
IgA	: İmmüoglobulin A
IgE	: İmmüoglobulin E
IgG	: İmmüoglobulin G
IgM	: İmmüoglobulin M
IL	: İnterlökin
IM	: İntramüsküler
IPEX	: İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı
IR	: İnfüzyon Reaksiyonları
IRIS	: <i>Immune reconstitution inflammatory syndrome</i>
IUIS	: Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği , <i>International union of immunological societies</i>
IV	: İntravenöz
IVIG	: İntravenöz İmmüoglobulin
İADR	: İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları
İIR	: İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar
İPT	: İlaç provokasyon testi
KGH	: Kronik granümatöz hastalık
KIT	: Kemik iliği transplantasyonu
KİY	: Kombine immün yetmezlik

KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KS	: Kortikosteroid
LAD	: Lökosit Adezyon Eksikliği, <i>Leukocyte adhesion deficiency</i>
LRBA	: Lipopolisakkarit regülatörlü B hücresi aktive edici
LTT	: Lenfosit transformasyon testi
MAC	: Membran atak kompleksi
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi , <i>majör histocompatibility complex</i>
MPD	: Makülopapüler döküntü
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MRGPRX2	: Mas ile ilgili G protein bağlı reseptör X2
N-ECD	: NSAID ile şiddetlenen deri hastalığı
N-ERD	: NSAID ile şiddetlenen solunum yolu hastalığı
NGS	: Yeni nesil dizileme
NICE	: <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NK	: Doğal öldürücü hücreler (<i>natural killer</i>)
NLRP3	: <i>NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3</i>
NRTI	: Nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü
NSAİİ	: Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaçlar
OR	: Odds oranı (<i>Odds ratios</i>)
PAD	: Primer Antikor Eksiklikleri (<i>Primary antibody deficiencies</i>)
PCP	: <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PID	: <i>Primary Immunodeficiency</i>
PİY	: Primer immün yetmezlik
PO	: Peroral
PRACTALL	: <i>Precision Medicine in Allergic Disease</i>
RAST	: <i>Radioallergosorbent test</i>
RegiSCAR	: <i>Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions</i>
rxn	: Reaksiyon
SAM	: Sülbaktam ampisilin
SBA	: Sağlık Bilimleri Araştırma

SC	: Subkutanöz
SCID	: Ağır Kombine İmmün Yetmezlik
SIgAD	: Selektif IgA Eksikliği
SJS	: Stevens-Johnson Sendromu
SPINK5	: Serin proteaz inhibitörü Kazal tipi 5
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SSLR	: Serum hastalığı benzeri reaksiyon , <i>Serum sickness-like reaction</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
TACI	: Transmembran aktivatörü ve kalsiyum modülatör ve siklofilin ligand interaktörü (<i>Transmembran activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor</i>)
TCR	: T Hücre Reseptörü , <i>T-cell receptor</i>
TEN	: Toksik Epidermal Nekroliz
Th	: Yardımcı “ <i>helper</i> ” T hücre
THG	: Geçici Hipogamaglobulinemi, <i>Transient Hipogamaglobulinemia</i>
THR	: T Hücre Reseptörü
TMP/SMX	: Trimetoprim/Sülfametoksazol
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü alfa
Treg	: Regülatör T hücre
UDCA	: Ursodeoksikolik asit
USIDNET	: <i>United States Immunodeficiency Network</i>
VYA	: Vücut Yüzey Alanı
WAO	: Dünya Alerji Örgütü , <i>World Allergy Organization</i>
WAS	: Wiskott-Aldrich Sendromu
WASP	: Wiskott-Aldrich sendromu protein
XLA	: X'e bağlı agamaglobulinemi, <i>X-linked Agamaglobulinemia</i>
ZNF341	: Çinko parmak protein 341, <i>Zinc finger protein 341</i>

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1. Tanı Gruplarının Dağılımı	47
4.2. İmmün Yetmezlik Gruplarında İlaç Reaksiyon Türlerine Göre Dağılım	48
4.3. İlaç alerjisi olan grup ve kontrol grubunda akraba evliliği ve ailede immün yetmezlik hikayesi oranları.....	50
4.4. İlaç alerjisi olan grup ve kontrol grubu immünyetmezlik sınıflarına göre dağılımı	51
4.5. IgE aracılı ilaç alerjisi ve Non-IgE aracılı ilaç alerjisi olan grubu immünyetmezlik sınıflarına göre dağılımı.....	51
4.6. İlaç alerjisi olan grup ve kontrol grubunda atopik hastalık oranları	52
4.7. İlaç alerjisi olan grup ve kontrol grubu başka/ ek kronik hastalıklarının karşılaştırması	53
4.8. İlaç alerjisi olan grup ve kontrol grubu enfeksiyon sıklık	53
4.9. İlaç alerjisi olan grup ve kontrol grubu antibiyotik profilaksisi kullanımı	54
4.10. İlaç alerjisi olan grup ve kontrol grubu kronik ilaç kullanımı	55
4.11. İlaç alerjisi şüphesi olan hastaların ve reaksiyonlarının değerlendirilmesi.....	59

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. PİY hastalıklarından şüphelenilmesi gereken durumlar Jeffrey Model Vakfı 10 uyarıcı işareti.....	7
3.1. Anafilaksi şiddeti sınıflandırması	42
3.2. RegiSCAR grubu tarafından belirlenen tanı kriterleri	43
4.1. İnfüzyon reaksiyonu, IgE aracılı ve non-IgE aracılı ilaç alerjisi olan ve ilaç alerjisi olmayan immün yetmezlikli hastaların karşılaştırılması.....	49
4.2. İlaç alerjisi olan grup ve kontrol grubu demografik özellikleri	49
4.3. İlaç alerjisi olan/olmayan immünyetmezlik tanılı hastaların tanı anındaki tam kan sayımı parametreleri.	55
4.4. İlaç alerjisi olan/olmayan immünyetmezlik tanılı hastaların tanı anındaki immünglobulin parametreleri.....	56
4.5. İlaç alerjisi olan/olmayan immünyetmezlik tanılı hastaların tanı anındaki lenfosit alt grupları parametreleri.....	56
4.6. İmmünyetmezlikli hastalarda ilaç alerjisi gelişimi için risk analizi: Eşlik eden kronik hastalıklar	57
4.7. İmmünyetmezlikli hastalarda ilaç alerjisi gelişimi için risk analizi: Kronik ilaç kullanımı	58
4.8. IgE aracılı erken tip ilaç reaksiyonu olan hastaların klinik öykü ve tanı testleri sonuçları	61
4.9. İnfüzyon reaksiyonu olan hastaların klinik öykü ve tanı testleri sonuçları.....	62
4.10. Geç tip ilaç reaksiyonu olan hastaların klinik öykü ve tanı testleri sonuçları	64

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm ilaçların aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olma potansiyeli vardır. Pediatrik popülasyonlarda, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının en sık görüldüğü ilaçlar; antibiyotikler, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) ve antiepileptik ajanlardır (1;2). Çocuklarda ilaç reaksiyonlarının en sık görülen klinik belirtisi deri döküntüsüdür. İlaçlara karşı istenmeyen reaksiyonlar genellikle öngörülebilir (Tip A) ve öngörülemez (Tip B) reaksiyonlar olarak kategorize edilir. Öngörülebilir reaksiyonlar ilacı kullanan herhangi bir bireyde ortaya çıkabilir ve tipik olarak ilacın amaçlanan veya amaçlanmayan farmakolojik etkileriyle ilişkilidir.

Öngörülemeyen reaksiyonlar ilaç intoleransı, ilaç alerjisi ve IgE aracılı olmayan mast hücresi degranülasyonunu içerir ve bunlar genellikle yalnızca duyarlı bireylerde ortaya çıkar. İlaç aşırı duyarlılığı, ilaçlar ve bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık etkileşimi yansıtan karmaşık mekanizmaları içerir. "İlaç alerjisi" , immün aracılı ilaç aşırı duyarlılığı reaksiyonlarıdır. İmmünolojik reaksiyonlar geleneksel olarak Gell ve Coombs sistemi kullanılarak sınıflandırılır: Tip I (ani IgE aracılı aşırı duyarlılık), Tip II (sitotoksik veya antikor bağımlı), Tip III (immün kompleks aracılı) ve Tip IV (gecikmiş T hücresi aracılı aşırı duyarlılık) (1;2).

Alternatif sınıflandırma yöntemleri arasında semptom başlangıcının zamanlaması, majör organ tutulumu, ilaç sınıfı, önerilen mekanizma ve fenotipleri, endotipleri ve biyobelirteçleri içeren daha kesin bir ilaca özgü yaklaşıma dayalı kategorizasyon bulunur. En yaygın kullanılan yöntem semptom zamanlamasına dayanır. Erken başlangıçlı ilaç aşırı duyarlılığı reaksiyonları genellikle ilaca maruz kaldıktan sonra dakikalar ila altı saat içinde gelişir ve sıklıkla mast hücresi degranülasyonu ile ilişkilidir. Geç başlangıçlı ilaç reaksiyonlar saatler veya günler sonra ortaya çıkabilir ve tek organ tutulumundan (örn. nefrit) ve izole semptomlardan (örn. makülopapüler döküntüler) Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi ciddi sistemik durumlara kadar çeşitli klinik belirtileri içerebilir (1;2).

Kistik fibroz, malignite veya immün yetmezlikli hastalarda ilaç aşırı duyarlılığı geliştirme riski sağlıklı topluma göre artmış olabilir. Bu yüksek riskin artan ilaç maruziyetinden, bağışıklık fonksiyonundaki değişikliklerden ve ilaç yanıtındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

İlaç aşırı duyarlılığı pediatrik uygulamada ortaya çıkan bir endişedir ve ayrıntılı öykü, fizik muayene, deri testi ve potansiyel olarak laboratuvar araştırmalarının bir kombinasyonu yoluyla doğru tanı gerektirir. Çocuklarda, kapsamlı bir değerlendirme yapılmadan ilaç alerjisi etiketi, belirli ilaçlardan ömür boyu kaçınma, daha az etkili alternatiflerin kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotiklere daha fazla maruziyet, daha yüksek sağlık hizmeti maliyetleri, antibiyotik dirençli enfeksiyonların gelişimi ve uzun süreli hastanede kalışlar dahil olmak üzere olumsuz klinik sonuçlara yol açabilir (1;2).

Primer immün yetmezlik bozuklukları olarak da bilinen doğuştan gelen bağışıklık hataları (IEI'ler), bağışıklık sisteminin çeşitli bileşenlerindeki kusurlarla karakterize edilen heterojen bir kalıtsal hastalık grubudur. Bu bozukluklar öncelikle tekrarlayan enfeksiyonlar, büyüme geriliği, otoimmünite, lenfoproliferasyon, alerjiler ve artmış malignite riski ile ilişkilidir. Bazı hastalar başlangıçta alerjik semptomlar gösterebildiğinden, IEI tanısı gecikebilir. Birkaç IEI'nin tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite ve diğer komplikasyonların yanı sıra atopik özellikler gösterdiği bilinmektedir. STAT3, DOCK8, ZNF341, PGM3, IL6ST, IL6R ve CARD11'deki mutasyonları içeren bazı spesifik immün yetmezliklerde genel popülasyona kıyasla daha yüksek atopi oranları bildirilmiştir. Bu nedenle, IEI'lerin iyi bilinen diğer uyarı işaretleri ile birlikte atopi, altta yatan bir IEI olasılığını artırmaktadır.(3; 4).

Çalışmalar, primer immün yetmezlikleri olan hastalarda atopi ve alerji arasında bir bağlantı olduğunu göstermiş olsa da, pediatrik IEI popülasyonlarında ilaç alerjisini özel olarak ele alan veriler sınırlı kalmaktadır. Literatürde primer immün yetmezliği olan çocuklarda ilaç aşırı duyarlılığına odaklanan çalışma kısıtlıdır.

Bu çalışmanın amacı, primer immün yetmezlik tanısı olan pediatrik hastalarda ilaç alerjisi ve immün yetmezlik arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Bu popülasyonda ilaç aşırı duyarlılığının sıklığını ve risk faktörlerini belirlemeyi, tanı sırasında yararlı olan objektif belirteçleri belirlemeyi ve hem immün yetmezliği hem de şüpheli ilaç alerjisi

olan çocuklar için tanı ve tedavi stratejilerini optimize etmeyi amaçlıyoruz. Hikaye ve fizik muayene bulguları ile ilaç alerjisi şüphesi olan primer immünyetmezlikli çocuklarda, ilaç alerjisinin kesin tanısının ortaya konulması; ilaçların güvenli kullanımını sağlamak, gereksiz yere yaşam boyu ilaç kısıtlamalarından kaçınmak ve gerektiğinde alternatif tedavileri belirlemek açısından önemlidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Primer İmmün Yetmezlik Tanımı

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sisteme ait hücrelerin gelişmesinde, farklılaşmasında ve/veya işlev görmesinde, immün yanıtın düzenlenmesinde rol alan kritik moleküllere ait genlerde oluşan mutasyonlar sonucunda ortaya çıkması yönüyle genellikle konjenital herediter hastalıklar kapsamında değerlendirilmektedir. PİY'lerin ilk tanımlanması, 1922 yılında bildirilen agranülositoz vakalarına kadar uzanmaktadır. 1950 yılında ilk defa Rolf Kostmann tarafından ağır konjenital nötropeni ve 1952 yılında Ogden Bruton tarafından X'e bağlı agamaglobulineminin tanımlanmasından günümüze kadar, PİY'lerle ilişkili 430 genetik bozukluk tanımlanmıştır (5,6).

Primer immün yetmezlikler hem doğuştan hem de adaptif bağışıklıkta bozulmalar içerebilir ve bu durum bakteriyel, viral, fungal ve parazitik enfeksiyonlara karşı artan bir duyarlılığa ve etkilenen bireyleri otoimmünite, alerjik hastalıklar ve malignitelere yatkın hale getiren bağışıklık düzensizliğine yol açabilir. PİY'lerin klinik sunumu, etkilenen spesifik bağışıklık bileşenine bağlı olarak önemli ölçüde değişir; bazı bozukluklar yenidoğan döneminde ortaya çıkarken, diğerleri asemptomatik kalabilir veya çocuklukta hatta yetişkinlikte daha hafif semptomlarla ortaya çıkabilir (6).

Malnutrisyon, enfeksiyonlar (örneğin HIV), nefrotik sendrom, kemoterapi veya immünosüpresif tedavi gibi faktörler nedeniyle gelişen sekonder immün yetmezliklerin aksine, PİY'ler doğumdan itibaren mevcut olan genetik mutasyonlardan kaynaklanır. Bu mutasyonlar otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı bir şekilde kalıtılabilir ve bazı durumlarda ailede immün yetmezlik öyküsü olmadan de novo ortaya çıkabilir. PİY'lerin klinik yelpazesi geniştir; klinik seyri hafif özellikte olan selektif IgA eksikliğinden, ölümcül enfeksiyonları önlemek için acil müdahale gerektiren tıbbi bir acil durum olan ağır kombine immün yetmezlik (SCID) gibi şiddetli bozukluklara kadar uzanır (6,7)

PİY'lerin tanınması ve tanısı, yeni nesil dizileme (NGS), akım sitometrisi ve fonksiyonel bağışıklık analizlerindeki ilerlemeler sayesinde son yıllarda önemli ölçüde

iyileşmiş ve altta yatan genetik ve immünolojik kusurların daha kesin bir şekilde karakterize edilmesine olanak sağlamıştır (6,8). Mevcut olduğunda yenidoğan tarama programları aracılığıyla erken teşhis; hematopoietik kök hücre nakli (HSCT), gen terapisi veya enzim replasman terapisi gibi erken tedavi müdahalelerini ciddi enfeksiyonlar oluşmadan önce mümkün kılarak, SCID gibi ciddi PİY formları için hayatta kalma oranlarını büyük ölçüde iyileştirmiştir. (9) PİY'lerin karmaşıklığı ve çeşitliliği göz önüne alındığında, sınıflandırılmaları ve klinik yönetimleri; etkilenen çocukların en uygun ve bireyselleştirilmiş bakımı almasını sağlamak için çocuk doktorları, immünologlar, genetikçiler, enfeksiyon hastalıkları uzmanları ve hematologların yer aldığı multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (6,8)

2.2. Çocuklarda ve Toplumda Yaygınlık

Primer immün yetmezliklerin tahmini küresel yaygınlığının 10.000'de 1 ile 50.000 canlı doğumda 1 arasında değiştiği bildirilmiştir, ancak gerçek insidansın yetersiz tanı, yanlış sınıflandırma ve sağlık hizmeti sağlayıcıları arasındaki farkındalık eksikliği nedeniyle muhtemelen daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bildirilen yaygınlık oranlarındaki değişkenlik, genetik yatkınlıktaki farklılıklar, akrabalık oranları, özel tanı araçlarına erişim ve immün yetmezlikler için yenidoğan taramasına ilişkin ulusal sağlık politikaları dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlanabilir (5).

Epidemiyolojik çalışmalar, PİY'lerin belirli popülasyonlarda, özellikle de akrabalık oranlarının yüksek olduğu Orta Doğu, Kuzey Afrika, Güney Asya ve Latin Amerika'nın bazı bölgeleri gibi bölgelerde daha yaygın olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni, özellikle otozomal resesif şekilde kalıtılan birçok PİY'in hastalığın ortaya çıkması için bir genin iki kusurlu kopyasına ihtiyaç duymasıdır. Akraba evliliklerinin yaygın olduğu popülasyonlarda, her iki ebeveyniden patojenik mutasyonları miras alma olasılığı önemli ölçüde artar ve bu da SCID, kronik granümatöz hastalık (CGD), lökosit adezyon eksikliği (LAD) ve kıkırdak-saç hipoplazisi gibi ciddi PİY'lerin daha yüksek insidansına yol açar (10,11).

Primer immün yetmezliklerin toplum üzerindeki etkisi etkilenen bireyler ve ailelerinin dışında sık hastaneye yatış ihtiyacı, uzun süreli antibiyotik profilaksisi, immünoglobulin replasman tedavisi ve hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) veya

gen terapisi gibi özel tedaviler nedeniyle sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturur. Çoğu durumda, teşhis edilmemiş veya kötü yönetilen PID'leri olan çocuklar kronik hastalık ve enfeksiyon nedeniyle uzun süreli hastane yatışlarında sosyoekonomik yükte artışa neden olur. (12,13)

Bu zorlukları ele almak için erken tanı, genetik danışmanlık ve küratif tedavilere genişletilmiş erişime odaklanan halk sağlığı girişimleri, PİY'lerle ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltmada kritik öneme sahiptir. SCID için yenidoğan taramasının birkaç ülkede uygulanması büyük bir başarı olmuştur ve çalışmalar erken teşhis ve önleyici tedavinin hayatta kalma oranlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini, HSCT yaşamın ilk birkaç ayında yapıldığında genellikle %90'ı aştığını göstermiştir (9,14).

2.3. Primer İmmün Yetmezlik ve Akrabalık

Biyolojik olarak akraba bireyler arasındaki birleşme olarak tanımlanan akrabalık, otozomal resesif PİY'lerin kalıtımında önemli bir rol oynar. Suudi Arabistan, İran ve Türkiye'deki çalışmalar, PİY tanısı konulan çocukların %60-70'inden fazlasının akraba ebeveynlerden doğduğunu göstermiştir; bu oran, akrabalığın nadir olduğu popülasyonlarda gözlemlenen orandan önemli ölçüde daha yüksektir. Artan risk, yakın akraba ailelerden gelen bireylerin aynı patojenik mutasyonları taşıma ve aktarma olasılığının daha yüksek olması ve bunun sonucunda bağışıklık sistemi işlevi için hayati önem taşıyan genlerin iki kusurlu kopyasının kalıtımına yol açması nedeniyle ortaya çıkar. (10,11).

2.4. Primer İmmün Yetmezlik Sınıflandırması

Primer immün yetmezliklerin sınıflandırması, araştırmacılar bu bozuklukların genetik ve moleküler temelleri hakkında daha derin bir anlayış kazandıkça son yıllarda önemli ölçüde evrimleşmiştir. En yaygın kullanılan sınıflandırma sistemi, Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) tarafından önerilen ve PİY'leri ilgili bağışıklık kusuruna göre on ana kategoriye ayıran sistemdir. IUIS, 1970'ten beri iki yılda bir toplanarak PİY genetik nedenlerini ortaya koyup klinisyenlere yardımcı olacak bir sınıflama yayınlar.

1970 yılında yapılan ilk sınıflamada 17 PİY tanımlanırken, 2019 yılında yapılan sınıflamada 430 gen defektinin neden olduğu 403 PİY tablosu tanımlanmıştır. Uluslararası Primer İmmün Yetmezlikler Uzman Komitesi, PİY'i 10 alt grupta sınıflandırmıştır. (15) Bunlar:

1. Kombine T ve B hücre immün yetmezlikleri
2. Eşlik eden başka bulguları olan veya sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlikler
3. Antikor eksikliklerinin ön planda olduğu immün yetmezlikler
4. İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezlikler
5. Fagositik hücrelerin sayı ve/veya fonksiyon eksikliği olan immün yetmezlikler
6. Özgül olmayan (innate-doğal) immün sisteme ait eksiklikler
7. Otoinflamatuar hastalıklar
8. Kompleman eksiklikleri
9. Kemik iliği yetmezlikleri
10. Primer immün yetmezliklerin fenokopileri (somatik mutasyonlar ve otoantikorlarla seyretmektedirler)

2.5. Primer İmmün Yetmezlik Hastasının Değerlendirilmesi

1993 yılında Jeffrey Model Vakfı Tıbbi Danışma Kurulu tarafından PİY tanısı için tanımlanan 10 uyarıcı işaret Tablo 1'de verilmiştir. (16)

Tablo 2.1. PİY hastalıklarından şüphelenilmesi gereken durumlar Jeffrey Model Vakfı 10 uyarıcı işareti.

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Bir yıl içinde dört veya daha fazla kulak enfeksiyonu geçirilmesi 2. Bir yıl içinde iki veya daha fazla ağır sinüs enfeksiyonu geçirilmesi 3. Bir yıl içinde iki ay veya daha uzun süre antibiyotik kullanımına rağmen enfeksiyonların düzelmemesi 4. Bir yıl içinde iki veya daha fazla pnömoni geçirilmesi 5. Büyüme geriliği, kilo alamama 6. Tekrarlayan cilt veya organ abseleri 7. Ağızda veya deride tekrarlayan/persistan mantar enfeksiyonları 8. Enfeksiyon tedavisi için intravenöz antibiyotik ihtiyacı 9. Sepsis dahil olmak üzere iki veya daha fazla derin yerleşimli enfeksiyon geçirilmesi 10. Ailede primer immün yetmezlik öyküsü olması |
|---|

2.6. Primer İmmün Yetmezlik ve Otoimmünite

Otoimmün hastalıklar, PİY'lerin önemli bir komplikasyonunu temsil eder ve etkilenen bireylerin yaklaşık %25-30'unda bildirilmiştir, genellikle erken bir belirti olarak, bazen tekrarlayan enfeksiyonlar belirginleşmeden önce bile ortaya çıkar. Aynı bireyde otoimmünite ve immün yetmezliğin bir arada bulunması paradoksal görünebilir; çünkü PİY'ler tipik olarak zayıflamış bir bağışıklık tepkisiyle ilişkilendirilirken, otoimmün hastalıklar aşırı aktif bir bağışıklık sisteminin kendi dokularına saldırmasından kaynaklanır. Bununla birlikte, PİY'nin birçok formu bağışıklık düzenlemesindeki kusurları içerir ve bağışıklık tolerans mekanizmalarında bir bozulmaya yol açar. Bu da bağışıklık sisteminin kendi antijenlerini yanlışlıkla yabancı olarak tanımasına ve vücudun kendi hücrelerine ve dokularına karşı bir saldırı başlatmasına olanak tanır.

Primer immün yetmezliklerde otoimmüniteden sorumlu temel mekanizmalar çeşitlidir ve genellikle karmaşıktır. Bu mekanizmalar arasında düzenleyici T hücrelerindeki (Treg'ler) kusurlar, bozulmuş apoptotik yollar, B hücresi toleransının bozulması, inflamatuvar sitokinlerin hiperaktivasyonu ve tamamlayıcı sistemde bozulmalar yer alır. Bu anormallikler lupus benzeri sendromlar, otoimmün sitopeniler (örn. hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni), inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), tip 1 diyabet, tiroidit ve poliendokrinopati sendromları gibi sistemik otoimmün durumlara yol açabilir. (17)

2.7. Primer İmmün Yetmezlik ve Enfeksiyon

İmmün sistemin temel fizyolojik görevi enfeksiyonları engellemek ve oluşan enfeksiyonların sonlandırılması olduğundan, en sık PID bulgusu enfeksiyonlardır. Primer immün yetmezliklerin (PID) en belirgin özelliklerinden biri, tekrarlayan, fırsatçı patojenleri içerebilen, standart antimikrobiyal tedavilere yanıt vermeyen enfeksiyonlara karşı artan duyarlılıktır. Enfeksiyonların türü, sıklığı ve şiddeti altta yatan immün sistem bozukluğuna bağlı olarak değişir ve immün sistemin etkili bir yanıt oluşturamaması belirli patojen sınıflarına karşı artan duyarlılığa yol açar (18).

X'e bağlı agammaglobulinemi (XLA), Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID) ve Selektif IgA Eksikliği gibi baskın olarak antikor eksikliği olan hastalarda

enfeksiyonlar ilk 6 aydan sonra görülmeye başlar ve özellikle bakteriyel enfeksiyonlara karşı oldukça duyarlıdırlar. Kompleman eksiklikleri membran atak kompleksi (MAC) aracılı lizisi etkileyerek meningokok gibi kapsüllü bakterilerle enfeksiyona yatkınlık oluşturur. Ağır Kombine İmmün Yetmezlik, DiGeorge Sendromu ve Wiskott-Aldrich Sendromu gibi T hücre defektleri; EBV, CMV gibi fırsatçı viral, Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PJP), Aspergillus fumigatus gibi fungal ve Cryptosporidium gibi protozoal enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırarak ağır, tekrarlayan, kronik enfeksiyonlara yol açar. Nötrofiller, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı savunmada önemli bir rol oynar ve Kronik Granülomatöz Hastalık (CGD), Lökosit Adezyon Defekti, Nötropeniler gibi fagosit fonksiyonunu etkileyen bozukluklarda kronik veya tekrarlayan apselere ve granülom oluşumuna neden olur (18).

Literatüre göre, enfeksiyonlar PİY’li çocuklarda ilk başvuruların ve hastaneye yatışların çoğunu oluşturur. Ancak, normal çocukluk enfeksiyonlarını bir immün yetmezlikten kaynaklanan enfeksiyonlardan ayırmak, özellikle erken çocukluk döneminde zor olabilir. Reilly ve Emonts (2023), sağlıklı çocukların yılda 6 ila 10 kendi kendini sınırlayan viral enfeksiyon yaşamasının, özellikle kış aylarında yaygın olduğunu belirtmektedir.

Ancak, enfeksiyonlar alışılmadık şekilde sıklaştığında, fırsatçı veya şiddetli patojenleri içerdiğinde, intravenöz antibiyotik gerektirdiğinde veya eşlik eden büyüme geriliği gibi nedenlerle komplike hale geldiğinde, immün yetmezlik şüphesi kesinlikle dikkate alınmalıdır. Referanslı bir çalışmada, doğrulanmış PİY’li hastaların neredeyse hepsinde Jeffrey Modell Vakfı’nın 10 Uyarı İşareti kriterlerine göre immün yetmezlik için en az bir kırmızı bayrak vardı (18).

Primer immün yetmezliği olan çocuklarda ciddi enfeksiyonları önlemek için erken tanı ve hedefli müdahaleler esastır. Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PJP) profilaksisi için trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX), kronik akciğer hastalığının önlenmesi için azitromisin, mantar profilaksisi için itrakonazol veya vorikonazol kullanılır. Bakteriyel enfeksiyonlara karşı pasif koruma sağlamak için seçilmiş hastalarda IVIG tedavisi uygulanır (18).

2.8. Primer İmmün Yetmezlik ve Kanser

Primer immün yetmezlikli çocuklarda maligniteler, özellikle lenfomalar, lösemiler ve virüsle ilişkili kanserler geliştirme riski önemli ölçüde daha yüksektir. Atipik, şiddetli, erken başlangıçlı ve EBV ile ilişkili maligniteler PID açısından değerlendirilmelidir. Maligniteler PİY tanısından önce veya sonra görülebilir. Türkiye'deki beş immünoloji merkezinde yürütülen geniş kapsamlı çok merkezli bir çalışmada, 6.392 PİY hastasının %0,9'unda(59 hastada) maligniteler tespit edilmiştir.(19). Bu sayı ilk bakışta mütevazı görünse de, yaşa uygun sağlıklı pediatrik popülasyonlarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksektir. Ek olarak, küresel epidemiyolojik tahminler, PİY'li çocuklarda kanser yaşam boyu riskinin, özellikle kombine immün yetmezlik veya DNA onarım bozuklukları olanlarda %4,7 ila %25 arasında değiştiğini göstermektedir (20). PİY malignitelerinin üçte ikisi lenfomalardır, en yaygın olanı ise non-Hodgkin lenfomalar, özellikle diffüz büyük B hücreli lenfomadır. İkinci en yaygın malignite akut lenfoblastik lösemidir (ALL). Solid tümörler daha az yaygındır ve özellikle yaşlı hastalarda görülür. EBV kaynaklı lenfomalar, X'e bağlı lenfoproliferatif sendromda, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma CVID'de ve lösemi ataksi-telenjiektazide yaygındır (19).

T ve NK hücre defektlerinin prekanseröz hücreleri ortadan kaldırmadaki başarısızlığı, PİY kanser risk mekanizmasında önemlidir. Ek olarak, ataksi-telenjiektazi (ATM mutasyonları) ve Nijmegen kırılma sendromu genomik instabilite ve yüksek kanser riskini içerir (20). CVID ve kronik granülomatöz hastalık hastalarında mide ve kolorektal kanserlere yatkınlık oluşturan kalıcı inflamasyon vardır. Bağışıklık yetersizliği olan hastalar EBV gibi bazı onkojenik virüsleri temizleyemezler. T hücre defekti olan hastalarda EBV lenfoid dokularda kalır ve kontrolsüz B hücre çoğalmasına yol açar. Türk kohortundaki kanserli PID hastalarının yaklaşık %30'unun malignite tanısı sırasında EBV-PCR pozitifliği olduğu gösterilmiştir (19). PİY'ler arasında ataksi-telenjiektazi (AT) en sık kanserle ilişkilidir ve Türk kohortundaki malignite vakalarının %32,2'sini oluşturur. DOCK8 eksikliği tanı grubunda en yüksek göreceli malignite oranını gösterdi (%16,3), bunu Wiskott-Aldrich sendromu ve CVID izledi (19). Bu veriler, hem sendromik hem de sendromik olmayan immün yetmezliklerin immün disregülasyon özellikleriyle yüksek onkojenik

potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Malignite riski yüksek olan PİY'lerde düzenli kanser taraması yapılmalıdır (20).

2.9. İmmün Yetmezlik ve Endokrin Bozukluklar

Endokrinopatiler, özellikle çocuklarda, primer immün yetmezliklerin sistemik komplikasyonları olarak giderek daha fazla tanınmaktadır. Enfeksiyonlar ve maligniteler Pİ'lerin belirgin belirtileri olsa da, immün aracılı endokrin bozuklukları, bağışıklık sisteminin endokrin toleransı ve homeostazisini sürdürmedeki karmaşık rolünü yansıtan büyüyen bir klinik spektrumun parçasıdır. Bu hastalardaki endokrin disfonksiyonu, immün yetmezliğin doğrudan bir sonucu olabilir, otoimmün bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilir veya altta yatan immün defektin tedavisinden (örn. kortikosteroidler, HSCT) kaynaklanabilir. PİY'li pediatrik hastalarda endokrin belirtiler büyümeyi, ergenlik gelişimini ve metabolik dengeyi önemli ölçüde bozabilir ve erken tanı ve multidisipliner yönetimi gerektirir (21).

Geniş ölçekli prevalans verileri sınırlı olsa da, doğuştan bağışıklık bozuklukları olan hastalarda endokrin anormallikleri giderek daha fazla bildirilmektedir. Takasawa ve ark. (2021) tarafından yapılan bir incelemeye göre, endokrin işlev bozuklukları, PİY türüne ve ilişkili bağışıklık düzensizliği veya otoimmünitenin varlığına bağlı olarak değişken sıklıkta ortaya çıkar. En sık etkilenen endokrin bezleri tiroid, pankreas, adrenal bezler ve gonadlardır. Bu belirtilerin çoğu, özellikle sendromik olmayan formlarda PİY'li hastalarda sistematik endokrin taramasının olmaması nedeniyle yeterince teşhis edilememektedir.

PİY'lerde en sık bildirilen endokrin komplikasyonlar arasında otoimmün tiroidit (çoğunlukla Hashimoto tiroiditi), tip 1 diabetes mellitus (T1DM), adrenal yetmezlik, büyüme geriliği, hipogonadizm ve hipoparatiroidizm bulunur. Büyüme geriliği özellikle ataksi-telanjektazi ve Bloom sendromu gibi DNA onarım bozuklukları olan çocuklarda ve uzun süreli immünosüpresif tedavi alan hastalarda yaygındır. Otoimmün tiroid hastalığı ve T1DM, IPEX ve APECED dahil olmak üzere immün disregülasyon sendromları olan hastalarda sıklıkla görülür. Ayrıca, hipogonadizm ve adrenal baskılanması, genellikle şiddetli PİY'lerin yönetiminde

kullanılan hematopoietik kök hücre nakli veya kronik glukokortikoid tedavisinin geç etkileri olarak görülebilir (21).

İmmün yetmezlikte endokrin bozukluklarının patogenezi, öncelikle immün disregülasyon ve immün tolerans kaybını içerir ve bu da endokrin dokuların otoimmün yıkımına yol açar. Timustaki AIRE geni tarafından aracılık edilen merkezi tolerans, gelişen T hücrelerinin kendi antijenlerine karşı tepki vermemesini sağlar. AIRE mutasyonlarının neden olduğu APECED sendromunda, merkezi toleransın başarısızlığı özellikle adrenal korteks, paratiroid ve pankreas gibi endokrin organlara karşı otoimmünite gelişimi ile sonuçlanır.

Düzenleyici T hücrelerinin baskılayıcı işlevi gibi periferik tolerans mekanizmaları da endokrin otoimmüniteyi önlemede kritik öneme sahiptir. FOXP3 genindeki mutasyonların neden olduğu IPEX sendromunda, Treg işlevi bozulur ve bu da erken başlangıçlı ve genellikle yaşamı tehdit eden otoimmün endokrinopatilere, fulminan T1DM ve tiroidite yol açar. Benzer şekilde, bağışıklık kontrol noktası düzenlemesinde rol oynayan CTLA4 veya LRBA'daki mutasyonlar, endokrin bezlerinin agresif lenfositik infiltrasyonuna yol açabilir (21).

Bir diğer katkıda bulunan faktör, gen mutasyonlarının endokrin gelişimi veya işlevi üzerindeki doğrudan etkisidir. Örneğin, belirli DNA onarım kusurları büyüme hormonu yollarını bozabilir veya gonadal başarısızlığa yol açabilir. Son olarak, kortikosteroid kaynaklı adrenal yetmezlik veya kemoterapiyle ilişkili gonadotoksisite gibi iatrojenik endokrinopatiler, uzun süreli immünosüpresif veya sitotoksik tedavi gören hastalarda önemli hususlardır.

Endokrin tutulum, immün disregülasyon ve otoimmünite içeren sendromik PİY formlarında en sık görülür. APECED (otoimmün poliendokrinopati kandidiyazis ektodermal distrofi) ve IPEX (immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı), çoklu endokrin otoimmün hastalıklarla ilişkili prototipik monogenik bozukluklardır. CTLA4 haploinsüfisansı, STAT3 fonksiyon kazanımı mutasyonları ve LRBA eksikliği olan hastalarda da sıklıkla endokrin otoimmünite gelişir. Ataksi-telanjiyektazi, Bloom sendromu ve Nijmegen kırılma sendromu gibi DNA onarım bozuklukları sıklıkla büyüme geriliği ve gonadal disfonksiyonla ortaya çıkar. Özellikle

otoimmünite klinik fenotipin bir parçası olduğunda, COVID'li hastalarda endokrin anormallikleri de belgelenmiştir (21).

2.10. Primer İmmün Yetmezlik ve Alerji

İmmün yetmezliği olan hastalarda alerjik hastalıkların görülme sıklığı artmıştır. Bazı immün yetmezlik hastalarında alerji, hastalığın ilk klinik belirtisi olarak ortaya çıkabilir ve bu durum, primer immün yetmezlik tanısının gecikmesine veya yanlış teşhis konmasına neden olabilir. Bu durum, immün sistemdeki dengesizlikten kaynaklanır: bağışıklık yanıtı enfeksiyonları kontrol edecek kadar güçlü değildir, ancak alerjik reaksiyonları sürdürebilecek kadar aktiftir. Bu hastalarda görülen alerji, Th1/Th2 dengesizliği ve Th2 baskınlığı, Treg hücre fonksiyon bozuklukları, IFN- γ eksikliği ve epitel bariyer defektleri ve mikrobiota değişiklikleri gibi mekanizmalarla ilişkilidir.

2.10.1. Treg Hücre Disfonksiyonu

Regülatör T hücreleri (Treg), bağışıklık yanıtlarını baskılayarak otoimmünite ve aşırı alerjik yanıtların önüne geçer. İmmün yetmezlik hastalarında FOXP3, WASP veya CARD11 gibi genlerdeki mutasyonlar, Treg hücrelerinin işlev bozukluğuna yol açar. Bunun sonucu olarak immün tolerans azalır, Th2 hücre aktivasyonu artar ve alerjik hastalıklar daha sık görülür. Örneğin, Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS) hastalarında Treg hücre fonksiyon bozukluğu nedeniyle besin alerjisi ve atopik dermatit sıklığı artmıştır.

2.10.2. Th1/Th2 Dengesizliği ve Th2 Baskınlığı

Normal bağışıklık yanıtında Th1 ve Th2 hücreleri denge halinde çalışır. Ancak bazı immün yetmezliklerde Th1 hücre aktivasyonu azalır (özellikle STAT3 mutasyonlarında), Th2 hücreleri baskın hale gelir, IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler artar, IgE üretimi artar, eozinofiller aktive olur ve mast hücreleri aşırı duyarlı hale gelir. Bu durum Hiper-IgE Sendromu (Job Sendromu, STAT3-LOF mutasyonu) hastalarında belirgindir. Bu hastalarda çok yüksek serum IgE seviyeleri, eozinofili ve atopik dermatit gelişir.

2.10.3. IFN- γ Üretim Eksikliği

Interferon-gamma (IFN- γ), Th1 hücrelerinin aktivasyonunu sağlar ve alerjik reaksiyonları baskılar. IFN- γ eksikliği olan hastalarda alerjik hastalıklar artar. IL-12 reseptör eksikliği veya IFN- γ reseptör mutasyonları olan hastalarda, IgE seviyeleri artmış ancak şiddetli alerjik reaksiyonlar nadirdir.

2.10.4. Epitel Bariyer Bozuklukları ve Mikrobiyota Değişiklikleri

Bağışıklık sistemi, cilt ve mukozal bariyerler ile birlikte çalışarak alerjenlerin ve patojenlerin girişini sınırlar. Filaggrin mutasyonları (FLG) ve SPINK5 mutasyonları, deri bariyerini zayıflatarak atopik dermatite yatkınlığı artırır. Dengesiz mikrobiota (örneğin *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu) atopik dermatitin şiddetlenmesine yol açar. Atopik dermatiti olan hastalarda IL-13 seviyeleri yüksek olduğunda, mukozal yüzeylerdeki antimikrobiyal peptidler baskılanarak enfeksiyon riski artar. HIES ve WAS gibi immün yetmezliklerde epitel geçirgenliği artar. Bariyer fonksiyon bozukluğu sonucunda, dış ortamdan gelen alerjenlere karşı bağışıklık sisteminin aşırı tepki vermesi kolaylaşır (3, 22,23).

2.10.5. Alerjik Hastalıkların Sıklığı ve Dağılımı

En sık alerjik hastalıklar alerjik astım, atopik dermatit ve alerjik rinittir ve özellikle CVID, HIES ve SIgAD gibi hastalıklarda daha yaygındır. IEI hastalarında alerji görülme oranları hastalık grubuna bağlı olarak değişmektedir. En yüksek alerji oranları %40.3 ile humöral immün yetmezliklerde (PAD) ve %20 ile kombine immün yetmezliklerde (CID) görülür. Özellikle HIES ve WAS hastalarında atopik dermatit daha yaygındır. Fagosit bozukluklarında ise alerjik hastalıkların görülme oranı daha düşüktür (%9).

Dünya Alerji Örgütü'nün (WAO) 30 merkezde 8.450'den fazla hastayı kapsayan küresel çalışmasında, PİY hastalarının astım (%3,6), atopik dermatit (%3,6), alerjik rinit (%3,0) ve gıda alerjisi (%1,3) dahil olmak üzere %16,3'ünde alerjik hastalıklar olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık, USIDNET kayıt verileri, PİY hastalarının %68,8'inin en az bir alerjik rahatsızlıkla (en yaygın olarak astım (%46,9) ve atopik dermatit (%23,7)) birlikte önemli ölçüde daha yüksek bir alerjik komorbidite

yükü bildirmiştir. Ek olarak, hastaların %8'i, PİY'in nihai teşhisinden önce başlangıçta izole alerjik hastalık tanısı almıştır. Bu rakamlar, özellikle atopinin daha şiddetli bağışıklık fenotipini önceleyebileceği veya maskeleyebileceği çocuklarda, immün yetmezlik bağlamında alerjinin hem tanınmadaki değişkenliğini hem de klinik önemini vurgulamaktadır (22).

Alerjik hastalıkların en sık görüldüğü immün yetmezlikler ve yüzdeleri:

- Alerjik astım: İmmün yetmezlik hastalarının %3.6'sında görülmektedir. CVID hastalarında ise bu oran %37.5'e kadar çıkmaktadır.
- Atopik dermatit: Genel PİY hastalarında %3.6 oranında saptanmıştır. Ancak HIES, DOCK8 eksikliği ve WAS gibi hastalıklarda çok daha yüksek oranlarda görülmektedir.
- Alerjik rinit: PİY hastalarında %3.0 oranında görülmektedir. Selektif IgA Eksikliği (SIgAD) ile güçlü bir ilişkisi vardır ve bu hastalarda alerjik rinit gelişme riski artmıştır.
- Besin alerjisi: PİY hastalarının %1.3'ünde rapor edilmiştir. Bu oran, IPEX sendromu, HIES ve CVID hastalarında daha yüksektir.
- İlaç alerjisi ve anafilaksi: PİY hastalarının %0.3'ünde en az bir kez anafilaksi geliştiği rapor edilmiştir. Anafilaksin en yaygın tetikleyicileri ilaçlar ve besinlerdir.

Çocukluk çağında immün sistem gelişmeye devam ettiği için, alerjik hastalıkların sıklığı erişkinlere kıyasla daha fazladır. WAO çalışmasında alerjik rinit %15-25, atopik dermatit %10-20, besin alerjisi %6-8 ve alerjik astım %5-10 oranında gözlenmiştir. ABD'de yapılan bir çalışmada, 18 yaş altı immün yetmezlik hastalarında alerjik hastalıkların yetişkinlere kıyasla daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Özellikle atopik dermatit ve alerjik rinit, çocukluk çağında daha yaygındır (23).

2.11. Çocuklarda İmmün Yetmezlik ve İlaç Alerjisi

2.11.1. İmmün Yetmezlik ve İlaç Alerjisi Arasındaki İlişki

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, özellikle HIV enfeksiyonuna sekonder immün yetmezliği olan bireylerde iyi bilinen komplikasyonlardandır. Tarihsel olarak,

immün yetmezliğin antijen tanıma bozukluğu nedeniyle aşırı duyarlılık risklerini azalttığı düşünülüyordu. Ancak, son yirmi yıldaki klinik veriler, immün yetmezliği olan hastaların ve özellikle HIV'li hastaların, hem sıklık hem de şiddet açısından ilaç alerjisi riskinin arttığını tutarlı bir şekilde göstermiştir (24,25). Bu paradoks, reaktif ilaç metabolitlerinin bozulmuş temizlenmesi, kronik immün aktivasyon ve anormal sitokin sinyalleri gibi faktörlerin aşırı duyarlılık için verimli bir ortam yaratmasıyla açıklanmaktadır. HIV ve diğer immün yetmezlik formlarına sahip çocuklar sıklıkla antibiyotikler, antifungal ilaçlar, antiviraller ve profilaktik ajanlar gibi birden fazla ilaca tekrarlanan veya kronik maruziyet nedeniyle ilaç alerjisi riskini önemli ölçüde artırır.

2.11.2. Sıklık

HIV enfeksiyonlu bireylerde ilaç aşırı duyarlılığının yaygınlığı, genel popülasyonda görüldenden çok daha fazladır. Phillips ve Mallal'a (2007) göre, kutanöz ilaç döküntülerinin görülme sıklığı HIV enfeksiyonlu hastalarda 100 kat daha fazladır. Örneğin, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisinin (PCP) profilaksisi ve tedavisinde temel bir antibiyotik olan ko-trimoksazol (trimetoprim-sülfametoksazol), HIV negatif bireylerde %3-5'e kıyasla HIV pozitif hastaların yaklaşık %60'ında aşırı duyarlılığa neden olur. Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve DRESS gibi şiddetli reaksiyonlar, hastaların küçük ancak önemli bir alt grubunda görülür.

Başka bir örnek, pediatrik ve yetişkin antiretroviral tedavide (ART) yaygın olarak kullanılan bir nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü (NRTI) olan abakavirdir. Abakavir aşırı duyarlılık sendromu (ABC-HSR), hastaların %3-5'inde görülür ve ilaç derhal kesilmezse ölümcül olabilir. HLA-B*5701 genetik taramasının yaygın olarak uygulanması, abakavir ile ilişkili morbiditeyi önemli ölçüde azaltmış ve aşırı duyarlılıktaki güçlü farmakogenetik bileşeni göstermiştir (25).

Pediatrik hastalar bu reaksiyonlara karşı özellikle hassastır. Efavirenz ile tedavi edilen çocuklarda döküntü %45'e kadar görülürken, yetişkinlerde bu oran %27'dir (24). Pediatrik popülasyonlarda kutanöz aşırı duyarlılığın daha yüksek görülme sıklığı,

hem immünolojik sistemin tam gelişmemesinden hem de immün yetmezliği olan çocuklarda polifarmasi oranlarının daha yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir.

2.11.3. En Yaygın Klinik Durumlar

Imm n yetmezliği olan çocuklarda ilaç aşırı duyarlılığının klinik belirtilerine aŗađıda örnekler verilmiŗtir.

Makülopapüler döküntü: Bu, en sık görülen belirtidir ve genellikle TMP-SMX ve nevirapin gibi ajanlara karŗı aşırı duyarlılığın ilk belirtisidir.

Ürtiker ve anjiyoödem: Histamin aracılı reaksiyonlar da yaygındır, özellikle β -laktam antibiyotiklerle.

Abakavir aşırı duyarlılık sendromu (ABC-HSR): Ateŗ, yorgunluk, gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, ishal), döküntü ve solunum ŗikayetleri ile ortaya çıkar. Tekrar maruziyette semptomlar hızla k t leŗebilir ve ölümcül olabilir.

Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN): Nadir olsa da, bunlar en çok korkulan komplikasyonlardır. SJS, HIV ve yüksek CD4 sayılarına sahip bireylerde nevirapin ve TMP-SMX kullanımıyla iliŗkilendirilmiŗtir.

DRESS sendromu: Genellikle antikonvülzanlar ve sülfonamid ilaçlarla görülen DRESS, döküntü, ateŗ, lenfadenopati ve çoklu organ tutulumu ile karakterizedir (24). Pediatrik vakalarda, bu reaksiyonları viral döküntülerden veya bađıŗıklık yeniden yapılanma inflamatuvar yanıtlarından ayırt etmek zor olabilir ve bu da klinik yönetimi zorlaŗtırır.

2.11.4. Patofizyoloji

HIV ve immün yetmezliği olan çocuklarda ilaç aşırı duyarlılığının imm nopatogenezi karmaŗıktır ve birkaç farklı mekanizmayı içerir:

2.11.4.1. Metabolik Faktörler

HIV enfeksiyonlu bireylerde sıklıkla azalmıŗ hepatik detoksifikasyon ve glutatyon eksikliği görülür ve bu da reaktif ilaç metabolitlerini nötralize etme

yeteneğini bozar. Hücresel proteinlere bağlanarak neoantijenler oluşturan zararlı ara maddelerin birikmesine yol açar.

2.11.4.2. Hapten Hipotezi

Sülfonamidler gibi küçük moleküller hapten görevi görerek konak proteinlerine bağlanır ve T hücresi aracılı bağışıklık tepkilerini tetikler. Reaktif ilaç metabolitlerinden kaynaklanan hücre hasarı, klasik patojen sinyallerinin yokluğunda bile antijen sunan hücreleri aktive eden tehlikeyle ilişkili moleküler desenleri (DAMP'ler) serbest bırakır.

2.11.4.3. İmmün Disregülasyon

HIV, kronik bağışıklık aktivasyonunu tetikler, T hücresi alt kümelerini çarpıtır ve sitokin üretimini artırır (örn. TNF- α , IFN- γ), bu da konakçıyı ekzojen antijenlere karşı abartılı bir inflamatuvar yanıt için hazırlar.

2.11.4.4. Farmakogenetik

Belki de en spesifik mekanizma, belirli ilaçlara karşı genetik olarak belirlenen bağışıklık tepkisidir. HLA-B*5701 ile abakavir aşırı duyarlılığı arasındaki ilişki bunun en iyi örneklerinden biridir. HLA molekülü, abakavirle modifiye edilmiş peptitleri CD8+ T hücrelerine sunar ve bunun sonucunda güçlü bir sitokin salınımı ve sistemik inflamasyon meydana gelir (25).

2.11.4.5. Bağışıklık Sisteminin Yeniden Yapılanması

HIV'de ART başlatılması sonrası immün iyileşme, IRIS (immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendrom) paradoksal olarak aşırı duyarlılık reaksiyonlarını açığa çıkarabilir veya şiddetlendirebilir.

Bu mekanizmalar birlikte, immün yetersizliği olan hastaların, bağışıklıkları zayıflamış olmasına rağmen, daha sık ve genellikle daha şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmesine neden olur.

2.11.5. En Yaygın İlişkili Bağışıklık Yetersizlikleri

Tüm bağışıklık yetersizlikleri arasında, HIV enfeksiyonu ilaç aşırı duyarlılığı bağlamında en çok çalışılan durum olmaya devam etmektedir. Bağışıklık düzenlemesindeki derin değişiklikler, kronik inflamasyon, eş zamanlı viral enfeksiyonlar ve metabolik düzensizlik, HIV pozitif çocukları ilaç kaynaklı alerjik reaksiyonlara yatkın hale getirir. Diğer immün yetmezlikler, sağlanan literatürde bu bağlamda daha az bahsedilmiş, ancak glutasyon eksikliği, T hücresi düzensizliği ve antijen sunum anormallikleri gibi açıklanan mekanizmalar, SCID veya CVID gibi diğer primer immün yetmezliklerle ortaktır. Bununla birlikte, HIV olmayan pediatrik PİY popülasyonlarında bu ilişkileri belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.11.6. Pediatrik Klinik Sonuçlar

İmmün yetmezliği olan çocuklarda ilaç aşırı duyarlılığının varlığı kliniği önemli ölçüde etkiler. İlk olarak, hem tedavi hem de profilaksi için mevcut tedavi seçeneklerini sınırlar. Örneğin, TMP-SMX, PCP önlenmesi için standarttır, ancak aşırı duyarlılık daha az etkili veya daha toksik alternatiflerin kullanılmasını gerektirebilir. Abakavir ve nevirapin gibi temel ilaçlara karşı alerji, antiretroviral tedavinin (ART) başlatılmasını geciktirir.

İkincisi, çocuklarda ilaç aşırı duyarlılığının yanlış sınıflandırılması veya gecikmeli olarak tanınması alerjen ilaçla tekrarlanan maruziyete ve artan morbiditeye yol açabilir. Erken semptomlar genellikle spesifik olmadığından, yüksek bir şüphe indeksi gereklidir. Abakavir tedavisinden önce HLA-B*5701 taraması gibi farmakogenetik testlerin kullanılması önerilir.

Son olarak, destekleyici tedavi, desensitizasyon protokolleri ve dikkatli yeniden uygulama stratejileri belirli durumlarda kontrollü koşullar altında ve kapsamlı bir risk-fayda analizinden sonra kullanılabilir. Ebeveynlerin ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının eğitimi, aşırı duyarlı çocuklarda ölümcül olabilen kazara ilaç maruziyetinin önlenmesinde çok önemlidir. (24,25).

2.12. İlaç Alerjisi

2.12.1. İlaç Alerjisi Tanımı

Bir ilacın tanı, tedavi ya da profilaksi amacı ile alerjik olmayan kişiler tarafından tolere edilen normal dozda kullanımı sırasında veya sonrasında oluşan amaçlanmamış ve zararlı etkileri ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu, ilaç ters etkisi, istenmeyen ilaç reaksiyonu veya advers ilaç reaksiyonu olarak tanımlanır. İlaç toksisitesi, farmakolojik yan etkiler veya intolerans gibi diğer olumsuz ilaç reaksiyonlarının aksine, ilaç alerjileri özellikle anormal bir bağışıklık tepkisini içerir. İlaçlara karşı istenmeyen reaksiyonlar, hastaneye yatış, hastanede kalma süresinde uzama, tedavi maliyetinde artış, kalıcı veya belirgin sakatlık, hayati tehlike, ölüm, anomali veya doğumsal bir kusur, tıbbi olarak önemli yaşamı tehdit edebilecek durumlara neden olabilmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur (26).

2.12.2. Çocuklarda ve Toplumda İlaç Alerjisinin Sıklığı

Tanının genel olarak hasta öyküsüne dayanması, değerlendirme sırasında standart anket veya testlerin kullanılmaması, tanısal ilaç testlerinin seçili hasta gruplarında yapılması gibi nedenlerden dolayı ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gerçek sıklığı tam olarak bilinmemektedir.

Çocuklarda ilaç alerjilerinin yaygınlığı, incelenen popülasyona, kullanılan tanı kriterlerine ve veri toplama yöntemlerine bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Ebeveynler ve bakıcılar sıklıkla deri döküntülerini veya diğer olumsuz reaksiyonları ilaçlara bağlamaları nedeniyle ilaç alerjisi şüphesi ile hastane başvurusu yaygındır. Ancak çalışmalar, ebeveynlerin çocuklarının yaklaşık %10'unda ilaç alerjisi olduğu bildirirken, tanı testleri ile doğrulanan gerçek immün aracılı ilaç alerjilerinin çok daha düşük olduğunu ve %1 ile %5 arasında değiştiğini göstermektedir (27). Yapılan bir çalışmada %0,4–10 çocuk hastanın ilaç alerjisi şüphesi ile hastaneye başvurduğu, %0,6–17 çocuğun ilaç alerjisi nedeniyle hastane yatışı olduğu bildirilmiştir (27). Okullarda anket uygulaması ile yapılan bir metanalizde çocuklarda ilaç alerjisi sıklığı %5,1 (%1–10,2) olarak bildirilmiştir (28).

Beta-laktam antibiyotikler, özellikle amoksisilin ve penisilin, pediatrik ilaç alerjilerinin en sık bildirilen nedenidir ve şüpheli vakaların %80 kadarını oluşturur. Ancak araştırmalar, penisilin alerjisi olarak etiketlenen çocukların %90'ından fazlasının deri testi ve ilaç provokasyon testi ile resmi olarak değerlendirildiğinde ilacı güvenli bir şekilde tolere edebildiğini göstermektedir. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), hafif deri semptomlarından şiddetli anafilaktik reaksiyonlara kadar değişen klinik belirtilerle pediatrik aşırı duyarlılık reaksiyonlarının ikinci en yaygın nedenidir (27). NSAID aşırı duyarlılığı olan bazı çocuklarda birden fazla NSAID ilacıyla çapraz reaksiyon görülebilir ve bu durum yönetimini daha da zorlaştırır (29).

Genel anestezi maddeler ve epilepsi ilaçları da sık olarak alerjiye neden olan ilaçlar arasındadır. Karbamazepin, lamotrigin ve fenitoin gibi antikonvülsan ilaçlar, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (TEN) ve DRESS sendromu dahil olmak üzere şiddetli gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla ilişkilidir (30).

Radyografik kontrast maddeler, özellikle iyotlu kontrast maddeler, çocuklarda hem ani hem de gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Ani reaksiyonlar anafilaksiyi taklit ederken, gecikmiş reaksiyonlar makülopapüler döküntüler veya daha şiddetli kutanöz belirtiler olarak ortaya çıkar (31).

Sülfonamidlerin her yaş grubu için en yüksek reaksiyon/maruziyet hızına sahip olduğu bildirilmiştir. Kemoterapötik ilaçlar ve biyolojik ajanlar ile de bildirilen aşırı duyarlılık reaksiyonlarında son 10 yılda artış gözlenmektedir (32,33). Sık ve çoklu ilaç maruziyeti gerektiren kistik fibrozis, immün yetmezlik gibi kronik tıbbi rahatsızlıkları olan çocuklar, tekrarlayan duyarlılık nedeniyle daha yüksek oranda ilaç alerjisine sahip olabilir. Ek olarak, astım, alerjik rinit ve atopik dermatit dahil olmak üzere atopi öyküsü olan çocuklar aşırı duyarlılık reaksiyonlarına daha yatkındır (31).

2.13. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarında Sınıflama

2.13.1. Rawlins ve Thompson Sınıflaması

1977 yılında Rawlins ve Thompson tarafından yapılan sınıflamaya göre; istenmeyen ilaç reaksiyonları Tip A (öngörülebilir) ve Tip B (öngörülemez) olmak üzere iki ana grupta incelenir. A harfi İngilizce “augmented” (artırılmış, abartılmış), B harfi ise “bizarre” (tuhaf, garip) kelimesinden gelmektedir.

İlaç reaksiyonlarının yaklaşık %80’i Tip A olarak adlandırılan, doza bağımlı olarak ortaya çıkan ve etkileri ilaç kesildiğinde kolayca geri dönebilen, klinik bulguları öngörülebilir reaksiyonlardır. Tip A reaksiyonlar, ilacın farmakolojik etkisi ve uygulanan dozla ilişkili olarak sağlıklı kişilerde görülebilir. İlaç yan etkisi, ikincil etki, ilaçlar arası etkileşim ve toksisite bu gruptaki reaksiyonlardır.

Tip B ilaç reaksiyonları ise %20 oranında görülmekte olup, dozdan bağımsız, öngörülemez ve klinik bulguları beklenmedik reaksiyonlardır. B tipi reaksiyonlar, duyarlı kişilerde görülen, ilacın bilinen farmakolojik etkisiyle ve uygulanan dozla ilişkili olmayan ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Tip B reaksiyonlar, EAACI/WAO ortak adlandırmasında ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (İADR) olarak da tanımlanır (34,35,36).

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, “Alerjik” (IgE ve non-IgE aracılı) ve “Nonalerjik” olmak üzere iki gruba ayrılır. Alerjik ilaç reaksiyonları oluşumunda immün aracılı mekanizmalar rol alır. Erken tip IgE aracılı ve T hücre aracılı geç reaksiyonlar büyük kısmını oluşturur. İmmün olmayan patojenik mekanizmalar ile oluşan reaksiyonlar için eskiden kullanılan “idiosenkrazi”, “intolerans”, “psödoalerji” terimlerinin yerine “nonalerjik ilaç reaksiyonu” tanımı kullanılmaktadır (36).

2.13.2. Kronolojik Sınıflama

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, alerjik mekanizmadan bağımsız olarak ortaya çıkış süresine göre kronolojik olarak erken tip ve geç tip reaksiyonlar olmak üzere iki gruba ayrılır (37).

- Erken (ani) tip reaksiyonlar: İlaç alımından sonraki ilk 1 saat içinde ortaya çıkan ürtiker, anjiyoödem, rinit, konjuktivit, bronkospazm, gastrointestinal semptomlar veya anafilaksi bulgularını içeren reaksiyonlardır. Erken reaksiyonlar IgE ilişkili veya mast hücre/bazofil degranülasyonu, COX-1 enzim inhibisyonu gibi nonimmünolojik mekanizmalarla oluşur.
- Erken olmayan (geç) tip reaksiyonlar: İlaç alımından ilk 1 saatten sonraki herhangi bir zamanda ortaya çıkabilen reaksiyonlardır. Genelde T hücre ilişkili, nadiren Tip 2 / Tip 3 aşırı duyarlılık mekanizmalarıyla gelişir. Geç ortaya çıkan ürtiker, makülopapüler döküntü (MPD), fiks ilaç erüpsiyonu (FİE), vaskülit, toksik epidermal nekrolizis (TEN), Stevens-Johnson Sendromu (SJS), yaygın büllöz fiks ilaç erüpsiyonu, *Drug Reaction With Eosinophilia And Systemic Symptoms* (DRESS), akut generalize ekzantematöz püstülosis (AGEP), simetrik ilaç ilişkili intertriginoz fleksüral ekzantem, serum hastalığı benzeri sendrom, interstisyel nefrit, hepatit, pnömoni, anemi, nütropeni ve trombositopeni gibi organ tutulumları bu grupta yer alır.

Ancak kronolojik sınıflamada zamansal örtüşmeler olabilir. IgE'ye bağımlı reaksiyonların küçük bir kısmında özellikle ürtiker ve anjiyoödem gibi bulguların ortaya çıkması 6. saate kadar uzayabilir (bu grup reaksiyonlar “hızlanmış reaksiyonlar” adı altında toplanır). Diğer taraftan çok duyarlı kişilerde de IgE dışı geç reaksiyonlar ilk saatler içinde görülebilir (37).

2.13.3. Gell ve Coombs Sınıflaması

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, altta yatan immün mekanizmalar açısından Gell ve Coombs sınıflamasına göre dört gruba ayrılır; IgE antikorların rol oynadığı Tip I, IgG antikorlar ile oluşan Tip II, immün kompleksler ile oluşan Tip III ve T hücre aracılı Tip IV reaksiyonlar.

Tip 4 reaksiyonlar, T hücre alt tipine göre kendi içinde 4 gruba daha ayrılır:

- Tip IVa: Th1 aracılı (IFN- γ)
- Tip IVb: Th2 aracılı (IL-4, IL-5)
- Tip IVc: Sitotoksik T hücre aracılı (perforin, granzym B, FasL)

- Tip IVd: T hücre ilişkili (IL-8/CXCL8)

Ancak birçok reaksiyonda sorumlu mekanizma tam olarak bilinmemesi, bazı durumlarda aynı anda birden fazla mekanizmanın rol oynaması nedeniyle Gell ve Coombs sınıflandırma sistemi klinik tabloların tümünü açıklamakta yetersiz kalmaktadır (38).

2.13.3.1. IgE Aracılı Erken Reaksiyon (Tip I İADR)

Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonları, ilaca maruz kaldıktan birkaç dakika ila birkaç saat sonra ortaya çıkan IgE aracılı ani aşırı duyarlılık tepkileridir. Klinik olarak genelde ürtiker, anjiyoödem gibi hafif bulgular gözlenirken, larinks ödemi, anafilaksi gibi yaşamı tehdit eden klinik tablolarla ortaya çıkabilir.

Tip I reaksiyonlar genellikle ilaçla ilk karşılaşmada değil, sorumlu ilaçla daha önceden karşılaşmış duyarlanma sonrasında ortaya çıkar. Mast hücre yüzeyindeki IgE reseptörlerine, ilaç alerjenine karşı oluşan spesifik IgE'ler bağlanması ile duyarlanma başlar. İlaç alerjeni ve ilaç-spIgE reseptörleri arasında çapraz bağlantı, mast hücrelerini uyarak histamin, triptaz, lökotrienler, prostaglandinler ve diğer sitokinlerin salınımına yol açar. İlaç ile tekrarlayan karşılaşmalarda, haptent taşıyıcı kompleksleri B hücre yüzey reseptörlerine bağlanır. Antijen sunumu ile spesifik T hücreler gelişir. İlaç ilişkili IgE aracılı reaksiyonlarda haptent oluşumu, IgE'nin çapraz bağlanmasını kolaylaştırarak hızlı ve yaygın mast hücre degranülasyonuna bağlı olarak ilacın çok az miktarları bile yaygın ve ciddi sistemik reaksiyona yol açabilir.

İlaç kullanımı sonrası anafilaksi geçiren hastaların %50'den fazlası ilgili ilaç ile daha önce hiç karşılaşmadığını belirtmesi "immünolojik olmayan anafilaksi" kavramı ile ifade ediliyorken, ilerleyen dönemde nöromusküler blokörler, radyokontrast maddeler ve bazı monoklonal antikorların ilk kullanımları sonrası anafilaksi geçiren hastalarda deri testleri ve sIgE'nin gösterilmesi, hastaların çapraz yapıdaki bazı maddeler ile önceden temas ederek duyarlanmış olduğunu göstermiştir (36,39,40). Örneğin bazı kene türleri ile sokulma, galaktoz-alfa-1,3-galaktoza karşı IgE yapımını uyarması ile duyarlanmış olan kişilerde Cetuksimab'ın ilk doz uygulamasından sonra reaksiyon gelişebilmektedir (39).

2.13.3.2. IgG Aracılı Reaksiyonlar (Tip II ve Tip III İADR)

Tip II İADR “hücrel sitotoksikite”, Tip III İADR ise “immün kompleks birikimi” reaksiyonlarıdır ve komplemanı bağlayan IgG antikorlarının oluşması ile gelişir.

Tip II reaksiyonda eritrosit, lökosit, trombosit, kemik iliğindeki hematopoetik kök hücre gibi hedef hücre yüzeyine ilaç spesifik antikorlar tutunur. Makrofaj ve NK hücrelerin Fc reseptörleri tarafından bağlanarak kompleman sistemi aktive etmesi sonucu hücre yıkımına bağlı hemolitik anemi, trombositopeni veya agranülositoz gibi durumlara yol açar (41).

Tip II ADR en sık sitopeni ile karşımıza çıkar. Penisilin, sefalosporinler, levodopa, kinidin, bazı antiinflamatuvar ilaçlar hemolitik anemiye bağlı halsizlik, çabuk yorulma, sarılık, idrar renginde koyulaşma kliniği ile gelebilir. Kinin, kinidin, sülfonamid antibiyotikler, biyolojik ajanlar trombositopeniye yol açabilir.

Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonunda, oluşan immün kompleksler eliminasyon kapasitesini aşar. Deri, eklem, böbrek gibi dokularda birikip komplemanı aktive eder. İlaç kullanımının 4–10. gününde ateş, döküntü, eklem ağrısı ve glomerülonefrit ile ortaya çıkan serum hastalığı benzeri sendromlar, vaskülit ve sistemik inflamatuvar yanıtlarla ilişkilidir (42). Sefaklor, sefalekssin, trimetoprim/sülfametoksazol, amoksisilin, NSAİİ ve diüretikler en sık bildirilen ilaçlardır. Rituksimab, infliksimab, natalizumab gibi biyolojik ajanların serum hastalığına neden olduğu artan sıklıkta bildirilmektedir (41).

2.13.3.3. T Hücreli Aracılı Gecikmiş Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları (Tip IV İADR)

Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonları, genellikle ilaç maruziyetinden birkaç gün sonra ortaya çıkan T hücreli aracılı gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır.

T hücrelerinin aracılık ettiği inflamatuvar veya sitotoksik ilaç reaksiyonları, salgılanan sitokinlerin farklılığına bağlı olarak dört alt grupta değerlendirilir (43):

- Tip IVa reaksiyon: Th1 ilişkili immün yanıtta makrofaj aktivasyonu ve IFN-gamma ön plandadır. İlaçların neden olduğu kontakt dermatit örnektir.
- Tip IVb reaksiyon: Th2 ilişkili immün yanıtta eozinofil ve bunlardan kaynaklı mediyatörler yer alır. Eozinofilden zengin MPE ve DRESS örnek verilebilir.
- Tip IVc reaksiyon: Sitotoksik T hücreler dokulara göç ederek perforin/granzimB, Fas/FasL mekanizmaları ile hücreleri öldürür. Makülopapüler deri döküntüleri, büllöz lezyonlar, ülserler, temas dermatiti, nötrofil infiltrasyonu ile karakterize AGEP, SJS, hepatit, nefrit bu grupta yer alır.
- Tip IVd reaksiyon: Nötrofil birikimi ile karakterize reaksiyonlara AGEP hastalığı örnektir (43).

2.13.4. Fenotip ve Endotip Sınıflaması

“Precision Medicine in Allergic Disease (PRACTALL)” rehberinde, Gell-Coombs sınıflandırması yerine “fenotip ve endotipe” göre yeni bir sınıflama sistemi önerilmiştir.

Fenotip; ilaç reaksiyonunun zamanlaması ile ilgili bir tanımlamadır. İlaç alımından sonraki ilk 6 saat içinde gelişen reaksiyonlar “erken tip”, uygulama sonrası günler veya haftalar içinde gelişen reaksiyonlar ise “geç tip” olarak ayrılmıştır. Endotip ise altta yatan immün mekanizmaya göre yapılan, IgE-aracılı reaksiyonlar, T hücre-aracılı reaksiyonlar, aspirinle indüklenen respiratuar hastalıklar ve HLA-ilişkili İADR gibi grupları içeren bir sınıflamadır. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanımlanmasında bu iki sınıflamanın birlikte kullanımı önerilmektedir. Örneğin; amoksisilin uygulamasından sonra ilk 6 saatte gelişen ürtiker tablosu, “erken tip – IgE aracılı amoksisilin alerjisi” olarak adlandırılır (44).

2.14. İlaç Antijenlerine Karşı İmmün Cevabın Oluşma Mekanizmaları

Konakçıya ait faktörler, ilacın kimyasal yapısı ve ilaç metabolizmasına bağlı olarak ilaca spesifik immün yanıt oluşur. İlaçların yapısında genelde 1000 Da’dan küçük ve immünojenik olmayan, normal şekilde metabolize olan ve immün yanıtı uyarmadan vücuttan atılan kimyasal bileşenler bulunur. Tek bir epitopun çok sayıda tekrarı ile oluşan tam alerjenler immün reseptörleri çapraz bağlayabilir. Multivalan ve

tam alerjen özellikteki az sayıda ilaç immün sistemi uyarabilir. Küçük molekül ağırlıklı olan ilaç moleküllerinin immünojen hale gelebilmesinde rol oynayan üç temel mekanizma vardır: haptten mekanizması, prohaptten mekanizması ve p-i kavramı (36,39).

2.14.1. Haptten Mekanizması

Haptten (reaktif) yapıdaki bazı ilaçların; hücre içi, hücre zarı ya da hücre dışındaki proteinlere kovalent olarak bağlanmasına “hapttenizasyon” denir. Hapttenizasyon sonucunda, immün yanıt uyaraabilecek yeni bir antijenik determinant oluşur.

İmmün yanıt sık oluşturan epitoplara “majör antijenik determinant”, daha az sıklıkta immünolojik yanıt oluşturan epitoplara “minör antijenik determinant” olarak adlandırılır.

Örnek olarak; penisilinde beta-laktam halkası unstabil yapıdadır. Konak proteinlerdeki lizin rezidülerini asetillemesi ile oluşan penisilloyl epitoplara “majör antijenik determinant” olarak adlandırılır. Beta laktam halkasının karboksil ve tiol gruplarına bağlanması daha az sıklıkta olduğu için bunlar minör antijenik determinanttır; ancak anafilaksi gibi ciddi reaksiyonlara yol açabilir (45;46).

2.14.2. Prohaptten Mekanizması

Prohaptten yapıdaki ilaçlar vücutta metabolize edilerek reaktif ara ürünler veya reaktif son ürünler oluşturur. Reaktif ara ürünle hızla hapttenizasyona uğrayarak multivalan kompleksler oluşturup hücreden salınır ya da antijen sunan hücrede işleme uğrayarak T veya B lenfositleri aktive eder. Prototip ilaç sülfonamidlerdir. Asetilasyon ve oksidasyon ile metabolize olan ilaç, haptten yapısındaki N4-sülfonamidoil’e dönüşür (45; 47).

2.14.3. P-i Kavramı (İlaçların İmmün Reseptörler ile Doğrudan Farmakolojik Etkileşimi)

İlaçla önceden duyarlanma oluşmadan ilk karşılaşmada hızla semptomların geliştiği durumları açıklar. p-i mekanizması ile immün yanıt oluşturan ilaçlar proteinlere bağlanmaz ve proinflatuvar olmadıkları için doğal immün sistemi

uyarmazlar. EBV, CMV gibi sistemik viral enfeksiyonlar ya da otoimmün hastalık alevlenmeleri sırasında yaygın immün aktivasyon ve sitokin salınımına bağlı olarak T hücre ilişkili ilaç aşırı duyarlılığına yatkınlık oluşur. Proteinlere bağlanma özelliği olmayan inert ilaçlar, antijen sunucu hücrelerdeki HLA molekülleri veya T hücre reseptörleri (THR) ile doğrudan bağlanması sonucunda hiç sinyal oluşmayabilir, inhibitör sinyal oluşabilir ya da kısmi veya tam T hücre aktivasyonu olabilir. İlacın MHC sınıf I molekülüne bağlanması ile CD8+ T hücre yanıtı oluşur ve klinikte TEN, SJS gibi tablolar görülür. İlacın TCR ile etkileşimi sonrasında CD4+ T hücre yanıtı oluşur ve genelde MPE gibi daha hafif reaksiyonlar gelişir (41). HLA-B*5701 taşıyıcılarında abakavir ile gelişen aşırı duyarlılık sendromu buna örnek verilebilir (48).

2.15. Psödo-Alerji

Psödo-alerji, alerjik olmayan ilaç aşırı duyarlılığı veya ilaç intoleransı olarak da isimlendirilen reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar, ilaçların adaptif bağışıklık sisteminin katılımı olmadan inflamasyonun efektör mekanizmasını doğrudan aktive etmesine bağlı; ürtiker, anafilaksi, anjiyoödem gibi alerjik semptomları taklit eden, doz bağımlı ve duyarlılaştırma gerektirmeyen A tipi reaksiyonlardır. Psödo-alerjik reaksiyonlar; NSAID intoleransı, NSAID ile şiddetlenen solunum yolu hastalığı (N-ERD), NSAID ile şiddetlenen deri hastalığı (N-ECD), Mas reseptörü (MRGPRX2) aracılı mast hücresi degranülasyonu veya bradikinin ile ilişkili ilaç kaynaklı anjiyoödem olarak adlandırılabilir.

Bazı ilaçların MRGPRX2 reseptörü üzerinde hedef dışı aktivitesine bağlı mast hücre aktivasyonu, siklooksijenaz enziminin bloke edilmesine bağlı NSAID tedavisinde normale göre artmış lökotrien salınımı ve ACE inhibitörlerinin peptit bozunmasını bloke ederek bradikininin daha uzun süre kalıcılığına yol açması örnek verilebilir (49).

2.16. Çocuklarda İlaç Alerjilerinin Tanısı ve Tedavisine Genel Yaklaşım

Hastalar ilaç alerjisi şüphesi ile, acil müdahale gerektiren bir akut reaksiyon ya da geçirilmiş bir reaksiyondan sonra ayrıntılı inceleme amacıyla başvurabilir. İlaç

alerjisi ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde amaç; başvuru nedeni olan reaksiyonun ilaç alerjisine bağlı olup olmadığını doğrulamak ve ilaç alerjisi tanısı konulursa hastaya benzer endikasyonlarda kullanılabilecek güvenli alternatif ilacı önermektir.

Hızlı gelişen ürtiker/anjiyoödem/anafilaksi tablosundan birkaç saat önce ilaç kullanımı tanımlanıyorsa, büyük olasılıkla alınan ilaca karşı aşırı duyarlılık geliştiği düşünülür.

Örneğin, daha önce amoksisilin kullanımı mevcut olan hastada, yeni tedavi kürünün ilk dozundan sonra yarım saat içinde görülen ürtiker tipik bir ilaç alerjisi öyküsü olabilir.

2.17. Anamnez

Bir hasta şüpheli bir ilaç alerjisiyle geldiğinde, klinik sunumun bir advers ilaç reaksiyonu oluşturup oluşturmadığını belirlemedeki ilk kritik adım kapsamlı bir tıbbi geçmiş elde etmeyi içerir. Her hasta ile etkili bir iletişim her zaman sağlanamayabileceğinden, özellikle reçete geçmişleri olmak üzere mevcut tüm tıbbi kayıtları kapsamlı bir şekilde incelemek esastır.

İkinci adım, reaksiyonun immünolojik mi yoksa immünolojik olmayan mı olduğunu belirlemeyi içerir. Klinisyenler, ilaç ile reaksiyon arasında bir bağlantı kurmak için literatür kanıtları ve önceki klinik deneyimlerden faydalanmalıdır. Ayrıca hangi organ sistemlerinin etkilendiğini araştırmak ve reaksiyonun şiddetini değerlendirmek de önemlidir.

Hastalar ilk reaksiyondan günler, aylar hatta yıllar sonra tıbbi yardım isteyebilirler. Bu gibi durumlarda aşağıdaki belirli sorularla ilaç alerjisi öyküsünün detaylandırılmalıdır:

- Reaksiyon ne kadar zaman önce meydana geldi?
- Bu reaksiyon nedeniyle herhangi bir tıbbi konsültasyon veya hastaneye yatış oldu mu?
- Reaksiyon, ilacın kesilmesiyle düzeldi mi?

- Hasta aynı ilaca, aynı sınıftan ilaçlara veya benzer ilaçlara daha sonra tekrar maruz kalmış mıdır ve eğer öyleyse, herhangi bir reaksiyon meydana gelmiş midir?
- Birden fazla reaksiyon söz konusuysa, her olay için ayrı ayrı ayrıntılı sorgulama yapılmalıdır.

Hastanın tarif ettiği reaksiyon Gell ve Coombs sınıflandırmasındaki bir veya daha fazla klinik senaryoyle eşleşiyorsa ilaç alerjisinden şüphelenilir. Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında ürtiker, anjiyoödem, bronkospazm, rinit, laringeal ödem, hipotansiyon ve anafilaksi bulunur. Tip 2 reaksiyonlar anemiye ve trombositopeniye yol açabilir. Tip 3 reaksiyonlar serum hastalığı, ateş ve vaskülit olarak ortaya çıkar. Tip 2 reaksiyonlar sitopeniye neden olabilir. Tip 3 reaksiyonlar serum hastalığı, ateş ve vaskülit şeklindedir. Tip 4 reaksiyonlar kontakt dermatit, makülopapüler döküntü gibi hafif reaksiyonlardan; SJS, TEN, AGEP gibi ciddi reaksiyonları içerir.

Klinisyen, reaksiyon anındaki ilaç dozunu ve semptomların ortaya çıktığı son dozdan sonraki aralığı sormalıdır. Erken tip reaksiyonlar genellikle ilaç uygulamasından sonraki ilk saat içinde ortaya çıkar, ancak nadiren altı saate kadar gecikebilirler. Genellikle, reaksiyon ne kadar erken meydana gelirse, o kadar şiddetli olma eğilimindedir ve anafilaksi genellikle dakikalar içinde ortaya çıkar.

Gecikmiş tip reaksiyonlar genellikle kümülatif ilaç maruziyetinden sonra ortaya çıkar, sıklıkla tedaviden 1-3 gün sonra ortaya çıkar, ancak bazen ilaç maruziyetinden saatler sonra ortaya çıkabilir. Hastanın klinik sunum zamanlamasını Gell ve Coombs sınıflandırmasıyla ilişkilendirmek, ilaç alerjisini teşhis etmede önem taşır. Duyarlılığı değerlendirmek için, ilgili ilaca daha önce maruz kalıp kalmadığını belirlemek çok önemlidir. İmmünolojik reaksiyonlar genellikle önceki ilaç maruziyetinden yaklaşık 7-10 günlük bir duyarlılık süresi gerektirir, ancak radyokontrast madde veya genel anesteziklerde görüldüğü gibi yoğun kısa süreli maruziyet de duyarlılığa neden olabilir.

İmmünolojik olmayan reaksiyonlar duyarlılaştırma içermez ve herhangi bir ilaç dozunda ortaya çıkabilir. Reaksiyon süresince eş zamanlı olarak uygulanan tüm

ilaçlar incelenmelidir. Gecikmiş tip reaksiyonlarda, birkaç gün önce başlatılan ilaçlar dikkate alınmalı ve serum hastalığı vakalarında, semptomların başlamasından üç hafta öncesine kadar kullanılan ilaçlar araştırılmalıdır.

Birden fazla ilacın aynı anda kullanımını içeren senaryolarda, klinisyenler reaksiyona hangi ilacın neden olduğunu belirlemek için kullanılan tüm ilaçların kapsamlı bir listesini hazırlamalı ve sıklıkla alerjik reaksiyonlara neden olduğu bilinen ilaçlara öncelik vermelidir.

İlacın uygulanma yolunu (oral, intravenöz, intramüsküler) belgelemek esastır. Eşlik eden kronik hastalıkları belirlemek özellikle önemlidir:

- Kronik ürtikeri olan hastalarda, NSAİİ ve benzeri ilaçlar yeni lezyonlara neden olabilir.
- Astımlı hastalarda, NSAİİlar astım ataklarına neden olabilir .
- Kronik karaciğer hastalığı, özellikle sitokrom P450 enzimleri yoluyla işlenen ilaçlar için, ilaç metabolizmasını bozabilir ve maruz kalma seviyelerini artırabilir.
- Antibiyotik alerjileri kistik fibroz ve AIDS hastalarında daha yaygındır.

Özellikle pediatrik popülasyonlarda son enfeksiyonlar da dikkatlice araştırılmalıdır, çünkü birçok viral enfeksiyon ilaç alerjileriyle kolayca karıştırılabilen döküntülere neden olur. Boğaz ağrısı, lenfadenopati ve kaşıntı olmadan döküntü ile birlikte görülen ateş gibi semptomlar genellikle enfeksiyöz bir etiyojolojiyi düşündürür.

İlaç reaksiyonu sırasında stres veya egzersizin varlığı da sorgulanmalıdır.(41,50,51,52)

2.17.1. Hasta Öyküsünün Kısıtlılıkları

Hasta öyküleri sıklıkla netlikten yoksundur. İlaç alerjisi şüphesi olan hastalara yapılan tanısal testlerde %40'tan azında ilaç allerjisi gösterilmiştir. Bu nedenle ilaç alerjisi şüphesinde yalnızca öykü yeterli değildir (53). Ayrıca, bir hasta daha önce ilaca karşı gerçek bir IgE aracılı reaksiyon geçirmiş olabilir ancak zamanla

duyarlılığını kaybedebilir. Örneğin, IgE aracılı penisilin alerjisi olan hastaların yaklaşık %80'i 10 yıl sonra duyarlılığını kaybeder (54).

Kronik idiyopatik ürtikeri olan hastalar aspirin veya NSAID'ler nedeniyle alevlenmeler yaşayabilir; ancak ürtiker remisyona girdiğinde, bu ilaçları güvenli bir şekilde kullanabilirler.

2.17.2 İlaç Alerjilerine Yaklaşım

Şüpheli ilaç alerjisi nedeniyle akut dönemde başvuran vakalarda, şüphelenilen ilacın kesilmesi ve klinik duruma göre uygun tıbbi tedavinin başlatılması esastır. Akut fazın ardından, kapsamlı bir uzun vadeli yönetim planı oluşturmak çok önemlidir. Buna ayrıntılı hasta öyküsü, fizik muayene, şüphelenilen ilaçla tanı testleri yapılması, güvenli alternatif ilaçların belirlenmesi ve gerektiğinde ilaç duyarsızlaştırmanın dikkate alınması dahildir.

2.17.3. Tanı Testlerinin Yapılması

Şüpheli ilaç alerjisi olan hastaların çoğu gerçek ilaç alerjisine sahip değildir. Sadece öyküye ve literatüre dayalı tanı yetersizdir. İlaç alımı ile semptomlar arasındaki ilişki tanı testleri ile doğrulanmazsa, hastalar gereksiz yere daha pahalı ve yetersiz alternatif ilaçlar kullanabilir. Bu nedenle, kontrendike olmadığı sürece tanı testleri önerilir (29,51,52,55).

Aşağıdaki durumlarda tanı testleri önerilmez:

Şüpheli Bir İlaçla İlaç Provokasyon Testi (DPT) İçin Kesin Kontrendikasyonlar:

- İlaç aşırı duyarlılığının iyi belgelenmiş bir geçmişi olduğunda ve alerji cilt testi veya in vitro analizler gibi alternatif tanı yöntemleriyle daha önce doğrulandığında
- Şüpheli ilacın neden olduğu şiddetli anafilaksi vakalarında, perioperatif anafilaksi gibi yüksek riskli provokasyonları yönetmek için yeterli deneyime ve olanaklara sahip özel ortamlar hariç
- Şüpheli ilaç daha önce jeneralize fix büllöz ilaç döküntüsüne neden olmuşsa.

- Şüpheli ilacın tetiklediği toksik epidermal nekroliz (TEN) veya Stevens-Johnson Sendromu (SJS) öyküsü olan hastalarda.
- İlaç hastada lökositoklastik vaskülit ile ilişkili olduğunda.
- Hastada ilaca bağlı DRESS veya AGEp varsa.
- İlacın organa özgü hasara yol açtığı durumlarda, örneğin sitopeni, hepatit , nefrit veya pnömonit
- Sistemik lupus eritematozus veya lineer IgA büllöz dermatoz gibi ilaca bağlı otoimmün hastalıklarda.

İlaç Provokasyon Testi İçin Göreceli Kontrendikasyonlar:

- Kontrol edilemeyen astım, şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) veya önemli iskemik kalp hastalığı dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere ciddi altta yatan tıbbi durumların varlığı.
- Gebelik - İlaç toleransını doğrulamanın potansiyel faydası ilişkili risklerden daha ağır basıyorsa gebelik sırasında DPT düşünülebilir. Örneğin, penisilin alerjisinden şüphelenilen frengi gibi ağır enfeksiyonlarda, veya spinal anestezi gerektiren planlı sezaryen öncesi lokal anesteziklere karşı olası alerjinin değerlendirilmesinde. (56,57)

2.17.4. Tanı Testleri

İlaç alerjileri için tanı testleri in vitro ve in vivo testler (deri testleri ve ilaç provokasyon testleri) olarak kategorize edilir. In vitro testler ağırlıklı olarak araştırma odaklıdır ve daha az kullanılır. In vivo testler cilt testlerini ve ilaç provokasyon testlerini (DPT'ler) içerir. Uygun preparatlar mevcutsa genellikle önce cilt testleri yapılır, ardından cilt testleri negatifse DPT'ler yapılır.

Önceki ilaç maruziyetine bağlı erken tip reaksiyonlarda, deri prik testleri veya intradermal deri testleri kullanılır. Spesifik IgE ve bazofil aktivasyon testleri yararlı in vitro yöntemlerdir. Gecikmiş tip reaksiyonlar için, yama testleri ve intradermal testlerin geç okunması kullanılır. Lenfosit transformasyon testi geç tip reaksiyon değerlendirilmesinde in vitro bir seçenektir.

İn vivo testler hastane ortamında deneyimli alerji uzmanları/immünologlar tarafından yapılmalıdır. Canlandırma ekipmanı ve ilaçları mevcut olmalı ve hastadan bilgilendirilmiş onam alınmalıdır. Hasta güvenliği ve kapsamlı dokümantasyon çok önemlidir (29,41,46,51,52).

2.17.5. Alternatif İlaç

Kimyasal olarak farklı ancak benzer endikasyonlar için kullanılan ve güvenli olduğu kanıtlanmış alternatif ilaçlar, belirli bir ilaca alerjisi olan hastalar için seçilmelidir. Hasta daha önce alternatif bir ilacı tolere etmişse ek testler gerekli değildir. Aksi takdirde, reçete edilmeden önce tolere edilebilirliği sağlamak için alternatif ilaçlar deri testleri ve/veya DPT'ler kullanılarak test edilmelidir (58).

2.17.6. Desensitizasyon

Desensitizasyon, hastanın alerjisi olan bir ilacın artan dozlarının alerji uzmanları/immünologlar tarafından uzman merkezlerde kademeli olarak uygulanmasını içerir. Alternatif tedavilerin bulunmadığı veya daha az etkili olduğu klinik senaryolarda endikedir. Öncelikle Tip I IgE aracılı reaksiyonlar için kullanılır, ayrıca bazı Tip IV reaksiyonlarda da başarılı olabilir. Desensitizasyon, diğer bağışıklık mekanizmalarının aracılık ettiği reaksiyonlarda yapılmamalıdır (59).

2.18. İn Vitro Tanı

In vitro testler öncelikle araştırma ortamlarında kullanılır ve daha az yaygın olarak bulunur. Testler arasında IgE aracılı reaksiyonlar için spesifik IgE analizi ve bazofil aktivasyon testleri (BAT) ve T hücresi aracılı reaksiyonlar için lenfosit transformasyon testleri, ELISPOT ve akım sitometrik T hücre aktivasyonu ölçüm testleri bulunur (60).

2.18.1. Spesifik IgE

Spesifik IgE testleri, duyarlılığı gösteren IgE antikörlerinin varlığını tespit eder. Yaygın testler arasında immün floresans veya radyoaktif etiketleme kullanan ELISA, FEIA ve RAST bulunur. Basit ve hızlı olmalarına rağmen, deri testleri

genellikle tercih edilir, ancak in vitro testler azaltılmış risk ve ilaç alımından etkilenmeme gibi avantajlar sunar (60).

2.18.2. Bazofil Aktivasyon Testi

Bazofil aktivasyon testleri, alerjene maruz kaldığında bazofillerdeki CD63 veya CD203c yüzey moleküllerinin ekspresyonunu ölçer. CD203c, bazofillere özgüdür ve diğer hücrelerde görülebilen CD63'e göre tercih edilir (61).

2.18.3. Akım Sitometrik T Hücresi Aktivasyon Analizi

T hücreleri, ilaç alerjenlerine maruz kalarak aktifleştğinde artmış CD69, CD25 ve HLA-DR seviyelerin gösterilmesine dayalı bir testtir. (62).

2.18.4. Lenfosit Dönüşüm Testi (LTT)

LTT, in vitro koşullarda ilaca maruz kalmaya yanıt olarak T hücrelerin çoğalması sırasında radyoaktif işaretli timidin alımını ölçer ve esas olarak diğer in vivo testler uygulanabilir olmadığında kullanılır (63).

2.18.5. Alerjenle Tetiklenen Mediatör Salınım Testleri

Bu testler, histamin ve sisteinil lökotrienler (CAST) gibi aktive olmuş bazofillerden salınan araçları ölçer ve özellikle penisilin ,amoksisilin alerjisi teşhisinde faydalıdır (64).

2.19. İlaç Alerjisi Tanısında Deri Testleri

Deri testleri, şüpheli ilaçlara karşı spesifik IgE veya T hücresi aktivasyonunu tespit eder. Klinik geçmişi uygun olan hastalarda pozitif deri testi ilaç alerjisi tanısını doğrulamada ve negatif deri testi ilaç alerjisini dışlamada yardımcı olurlar. Olası duyarlılık nedeniyle testler dikkatli bir şekilde yapılmalı ve tarama amacıyla kullanılmamalıdır. Önerilen, reaksiyondan 4-6 hafta sonra test yapılmasıdır ayrıca bu süre IgE aracılı reaksiyonlar için 6-12 ayı geçmemelidir. DRESS sendromunda uzun süre atakların olması, bu sırada tekrar duyarlanmanın gerçekleşmesi ve immünsupresif kullanımından dolayı tanı testleri remisyonundan en az 6 ay sonra yapılmalıdır.

Reaksiyondan önceki 10 günlük sürede, reaksiyon sırasında ve DRESS, SJS tablolarında son 2 ay içinde kullanılan tüm ilaçlar, gerektiğinde yardımcı maddeler dahil olmak üzere test edilmelidir. T hücre aracılı hafif reaksiyonlarda deri testi geç okuması ya da yama testi önerilirken ciddi T hücre reaksiyonlarında intradermal testlerin olası sistemik etkilerinden dolayı yama testi ön planda tercih edilir (65,66).

2.19.1. İlaç Provokasyon Testleri

İlaç provokasyon testleri, ilaç aşırı duyarlılığını doğrulamak için tıbbi gözetim altında şüpheli ilaçların kontrollü dozlarının uygulanmasını içerir. Deri testi ve in vitro testlerin negatif olduğu veya mevcut olmadığında faydalıdır, vakaların %80'inden fazlasında alerjiyi dışlayabilir. Kontrendikasyonlar arasında şiddetli klinik öykü, hastanın reddetmesi, yoğun bakım ünitesinin olmaması, AGEP, DRESS, SJS/TEN gibi şiddetli reaksiyonlar veya kontrol edilemeyen komorbid durumlar bulunur. (57,67,68)

2.19.2. Tedavi Yaklaşımları

Tedavide şüpheli ilacın derhal kesilmesi çok önemlidir. Antihistaminikler IgE aracılı reaksiyonlarda kullanılır ve anafilaksi için adrenalin endikedir. Steroidler erken evre SJS ve kontakt dermatitte faydalıdır. Ayrıntılı öykü ve tanı testleri doğru tanı ve gereksiz reçetelerden kaçınmak için kritik öneme sahiptir. Hastalar güvenli alternatif ilaçlarla ilgili yazılı belgeler almalı ve alerji durumlarını gösteren kimlik taşımalıdır. Ailelere ilaç alerjileri konusunda eğitim verilmelidir (27).

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Çalışma Planı

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Alerji ve Çocuk İmmünoloji Polikliniği'nde Ocak 2022 ile Aralık 2024 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.2. Hasta Popülasyonu

Çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk İmmünoloji Polikliniği'ne Ocak 2022 ile Aralık 2024 tarihleri arasında başvuran, 0-18 yaşları arasındaki, hastane veritabanından ulaşılabilen, ESID kriterlerine göre tanı almış, çalışmaya katılmaya onam veren toplam 820 immünyetmezlik tanılı hasta, kontrollerinde hazırladığımız soru formu uygulanması ve dosya taraması ile değerlendirilmiştir. Şüpheli ilaç reaksiyonu öyküsü olan 55 hasta tespit edilmiştir. Şüpheli ilaç reaksiyonu olan hastalar ENDA (European Network for Drug Allergy) anketi ile sorgulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara çalışma ile ilgili gerekli bilgi sunulmuş ve aydınlatılmış onam alınmıştır. Ulusal, tek merkezli, kesitsel, retrospektif, tanımlayıcı çalışmadır.

Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

- 2022-2024 yılları arasında Ç.İmmünoloji Polikliniği'ne başvurmuş olma
- 0-18 yaş arasında olunması
- Ailelerin bilgi vermeyi kabul etmiş olması
- Hasta dosyalarına ulaşılabilmiş olma
- Herhangi bir ilaç alımından sonra dakikalar ya da saatler içinde yeni ortaya çıkan ciltte herhangi bir döküntü, kızarıklık, kabarıklık, ses kısıklığı, burun akıntısı, tıkanıklığı, hapşırık, öksürük, nefes darlığı, hırıltı, bulantı, kusma, ishal, baygınlık gibi semptomlardan herhangi birini tarif edilmesi
- Hastaya ilaç alerjisi etyolojisine yönelik deri testi ve/veya ilaç provakasyon yapılmış olması
- Hariç Tutulma Kriterleri

- Hastanın poliklinik ve dosya kayıtlarından yeterli bilgi alınmaması
- Ailenin bilgi vermeyi reddetmesi

3.3. Çalışma İşlemleri

Çalışmada Çocuk İmmünoloji Polikliniği'ne başvuran hastalara demografik özellikleri (tanı, tanı sınıfı, yaş, tanı yaşı, izlem süresi, cinsiyeti, boy, kilo, akrabalık öyküsü, ailede immünyetmezlik tanısı olup olmadığı, aile bireylerinde eşlik eden alerjik hastalık varlığı), klinik özellikleri (kronik hastalık, şu an kullanılan ilaçlar, daha önce kullandığı ilaçlar, otoimmünite, enfeksiyon, malignite, alerji bulguları, bronşiektazi, lenfoproliferasyon, malignite, aşı reaksiyonu öyküsü, kan transfüzyonu öyküsü), laboratuvar bulguları; tam kan sayımı (Hemoglobin, lökosit, lenfosit, nötrofil, eozinofil, trombosit, MPV), immünglobulinler (IgG, IgM, IgA, total IgE), lenfosit alt grupları, NBT, kompleman düzeyleri, şu an ve daha önce almış oldukları tedavileri değerlendirilmiştir. Laboratuvar bulguları değerlendirilirken yaşa uygun referans değerler temel alınmıştır.

Daha önce ilaç alımından hemen sonra ya da saatler içinde herhangi bir reaksiyon hikayesi olan hastaların ilaçla ilgili öyküleri, reaksiyon sırasında ortaya çıkan ciltteki lezyonların dağılımı, diğer sistemleri ilgilendiren şikayetlerin ayrıntılı hikayesi, bu sırada herhangi bir enfeksiyon geçirip geçirmediği, reaksiyondan önce kullanılan tüm ilaçların dökümü, özgeçmişleri, herhangi bir alerjik hastalıkları olup olmadığı, aile öyküleri, deri testi ve ilaç provokasyon test sonuçları, önceden veya ilaç reaksiyonu sırasında yapılmış olan tetkik sonuçları veri tabanına kayıt edildi.

3.4. Tanısal İşlemler

2022-2024 yılları arasında Ç.İmmünoloji Polikliniği'ne başvuran immünyetmezlik tanılı hastalardan ilaç alerjisi şüphesi olan hastaların, daha önce ilaç alerjisine yönelik yapılmış olan tanısal testler dosya taraması ile incelenip standardize ilaç alerjisi ENDA anketi kullanılarak reaksiyonun tam olarak tanımlanması, ilaç alımı ve reaksiyon arasındaki sürenin belirlenmesi ve diğer risk faktörlerinin tespiti yapılmıştır. Şüpheli ilaç reaksiyonunda ilacın kullanılmasından sonra ilk bir saat içinde

semptom görülürse erken reaksiyon, bir saatten sonra semptom görülürse ilaç ile ilişkili geç reaksiyon ayırımı yapılmıştır.

3.4.1. Deri Testleri

İlaç alerjisi şüphesi ile Çocuk Alerji Polikliniği'ne başvuran hastalar, ilaç reaksiyonundan en az 4-6 hafta sonrası ile 6-12 ay içerisinde şüpheli ilaç ile deri testine tabi tutulmuştur. Deri prick testi, uygun ekipman kullanan eğitimli personel tarafından gerçekleştirilmiştir. Bir damla alerjenden oluşan test solüsyonu, ön kolun, üst kolun veya sırtın volar yüzeyine perkütan olarak uygulanmıştır. Test sırasında maksimum konsantrasyonun 1/100-1/10'u ile başlanıp giderek artırılmış veya risk olmayan durumlarda seyreltme yapılmadan direkt maksimum konsantrasyonda yapılmıştır. Anafilaksi tarifleyen hastalarda normalde kullanılan konsantrasyon yüksek oranda (1/1000-1/1000000) dilüe edilmiştir. Kullanılan en yüksek konsantrasyon, iritan olmayan maksimum konsantrasyon olmuştur. Pozitif kontrol olarak histamin (10 mg/ml) ve negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanılmıştır.

Herhangi bir konsantrasyon basamağında gelişen pozitif reaksiyon sonucu ilaç alerjisi olarak kabul edilip test sonlandırılmıştır. İşlemden 15-20 dk sonra değerlendirmede reaksiyon negatifse bir üst konsantrasyona geçilmiştir. Negatif kontrolün ödem çapı ölçülmüş, ilaç alerjisi için hem eritem hem ödem çapı ölçülmüştür. Alerjen cevaplarından önce histamin cevabının yeterli olduğundan emin olunmuş, eritemle birlikte en az 5 mm ödem plağı varlığı yeterli histamin cevabı olarak kabul edilmiştir. Alerjen uygulama yerinde ödem plağının ortalama çapı negatif kontrolün ödem çapına göre 3 mm'nin üstündeyse ve eritem buna eşlik ediyorsa reaksiyon pozitif kabul edilmiştir. Önce prik testler uygulanmış, prik testler negatif ise intradermal testlere geçilmiştir.

Yama testlerinde potansiyel ilaç alerjenleri ve kontrol materyali(vazelinle,su ya da alkol), alüminyum veya inert polietilen plastik odacıklar içinde ve iritan olmayan konsantrasyonlarda hastanın üst sırt ya da üst kol cildine hipoalerjenik bir bantla yapıştırılmıştır. İlaç alerjenlerine ek olarak negatif kontrol konulmuş, pozitif kontrol kullanılmamıştır. İlk olarak 15. dakikada herhangi bir renk değişikliği olup olmadığı değerlendirilmiş, eğer yoksa 48 saat sonra bant çıkarılıp ve hiperemi,

endurasyon, papül, vezikül oluşumu yönünden değerlendirilmiştir. Eğer negatifse tekrar kapatılmadan 24 saat sonra tekrar değerlendirilmiştir.

3.4.2. İlaç Provokasyon Testi

İlaç provokasyon testleri, daha önce bir ilaca tepki vermiş ancak şüpheli ilaç alerjisi için negatif prick ve intradermal testleri olan ve/veya deri testi için uygun intravenöz form bulunmayan hastalarda, uygun ekipman ve eğitimli personel ile yakın gözlem altında gerçekleştirilmiştir.

Provokasyon testinde uygulanan ilk doz, şüpheli ilacın terapötik dozunun 1/10 ila 1/100'üydü. Test, pozitif bir reaksiyon gözlenene veya terapötik doza ulaşılan kadar 30 dakikalık aralıklarla artan dozlarla devam ettirilmiştir. Terapötik doza ulaşıldığında veya pozitif bir reaksiyon gözleldiğinde test sonlandırılmıştır.

Hastada ilk 24 saat içinde cilt (ürtiker, anjiyoödem), solunum sistemi (hırıltı, öksürük, dispne, ses kısıklığı), kardiyovasküler sistem (hipotansiyon, konfüzyon, taşikardi), gastrointestinal sistem (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı) veya nörolojik sistem (parestezi, bayılma, vertigo) ile ilgili herhangi bir semptom görülürse test pozitif kabul edilmiştir.

İlaç provokasyon testinde negatif sonuç alınırca, ilaç alerjisi dışlanmış ve aileye şüpheli ilacın kullanılabileceği bildirilmiştir. Pozitif sonuç alınması durumunda, test uygun tedaviyle (antihistaminikler ve/veya kortikosteroidler ve/veya kısa etkili beta-agonistler ve/veya adrenalin) sonlandırılmıştır. Aileye, belirlenen alerjenik ilacı ve çapraz reaksiyona neden olabilecek diğer ilaçları listeleyen yazılı bir bilgi formu verilmiştir.

3.4.3. Anafilaksi Tanısı ve Şiddet Derecelendirmesi

Anafilaksi, şiddetli, yaşamı tehdit eden sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak tanımlanır. Kesin klinik tanı, aşağıdaki üç kriterden en az birinin karşılanmasını gerektirir:

Alerjene maruz kaldıktan dakikalar ila saatler sonra ortaya çıkan, yaygın ürtiker, dudak, dil veya uvula şişmesi, kaşıntı ve kızarma ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin eşlik ettiği akut başlangıç:

- a. Solunum tutulumu (dispne, hırıltı/bronkospazm, stridor, hipoksemi, azalmış pik ekspiratuvar akım veya FEV1)
- b. Azalmış kan basıncı veya organ disfonksiyonuna işaret eden semptomlar (senkop, inkontinans, hipotansiyon)

Muhtemel alerjen maruziyetinin ardından aşağıdaki semptomlardan ikisinin veya daha fazlasının hızla gelişmesi (dakikalar ila saatler):

- a. Cilt veya mukozal doku tutulumu (genel döküntü, kaşıntı, kızarma, dil/dudak/uvula şişmesi)
- b. Solunum yetmezliği (dispne, hırıltı/bronkospazm, stridor, azalmış pik ekspiratuvar akım, hipoksemi)
- c. Kan basıncında azalma veya organ disfonksiyonuna bağlı semptomlar (senkop, inkontinans, hipotansiyon)
- d. Kalıcı gastrointestinal semptomlar (kramp, mide bulantısı, kusma)

Bilinen bir alerjene maruziyetten dakikalar ila saatler sonra ani hipotansiyon:

- a. Bebekler ve çocuklar: Yaşa özgü eşiklerin altında kan basıncı veya başlangıç seviyesinden %30'dan fazla düşüş (1 ay-1 yıl: <70 mmHg, 1-10 yaş: <[70 mmHg + (2 x yaş)], 11-17 yaş: <90 mmHg).

Anafilaksi şiddeti, Tablo 3.1'de gösterildiği gibi standart bir puanlama sistemine göre sınıflandırıldı. (69)

Tablo 3.1. Anafilaksi şiddeti sınıflandırması

Anafilaksi Şiddeti	Kutanöz	GİS	Solunum	Kardiyovasküler	Nörolojik
Hafif	Göz ve burunda kaşıntı, bulantı, yemekte zorluk, kusma, hafif kaşıntı, ürtiker, anjioödem	Ağız çevresinde kaşıntı, bulantı, kusma, hafif karın ağrısı	Nazal konjesyon, rinore, boğazda kaşıntı, hafif hırıltı, hışıltı	Taşikardi	Aktivitede değişiklik, hafif baş dönmesi
Orta	Yukarıdakilerin herhangi biri (YHB)	YHB ve karın ağrısı, tekrarlayan kusma	YHB ve stridor, dispne, belirgin hırıltı, wheezing	Taşikardi	Baş dönmesi, sersemlik
Ağır	YHB	YHB ve hipotansiyon ve/veya bilinç değişikliği	YHB ve siyanoz, $\text{SaO}_2 < \%92$, solunum arresti	Kardiyak arrest	Konvülsiyon, şuur kaybı

3.4.4. DRESS Tanısı ve Şiddet Derecelendirmesi

Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Reaksiyonu (DRESS) sendromu, ateş, deri döküntüleri, lenfadenopati ve iç organların tutulumu ile karakterize, ilaçlara karşı şiddetli bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

DRESS için patognomonik bir işaret veya spesifik bir tanı testi yoktur.

Tanı, ilaç alımıyla ilişkili olabilecek uyumlu bir klinik tablonun varlığına ve destekleyici laboratuvar bulgularına dayanarak klinik olarak yapılır.

DRESS tanısını doğrulamaya veya dışlamaya yardımcı olmak için çeşitli tanı puanlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunların arasında en yaygın kullanılanı RegiSCAR (Şiddetli Kutanöz Olumsuz Reaksiyon Kaydı) puanlama sistemidir.

Toplam RegiSCAR puanına göre, DRESS tanısı olasılığı "dışlanmış", "mümkün", "olası" veya "kesin" olarak kategorize edilir.

Puanlama eşikleri şu şekildedir:

<2 puan dışlanmayı gösterir, 2-3 olası bir tanıyı gösterir, 4-5 olası bir tanıyı ifade eder, >5 puan DRESS'i doğrular.

RegiSCAR grubu tarafından belirlenen tanı kriterleri Tablo 3.2'de özetlenmiştir .(70)

Tablo 3.2. RegiSCAR grubu tarafından belirlenen tanı kriterleri

Skor	-1	0	1	2
Ateş > 38°C	Yok/Bilinmiyor	Yok/Bilinmiyor		+
Lenfadenopati		Yok/Bilinmiyor	+	
Eozinofili				
-Eozinofil sayısı		Yok/Bilinmiyor	700-1500 / %10-19.9	≥1500/mm ³ / ≥%20
- Bozinozofili (Lökosit < 4000)				
Atipik lenfosit		Yok/Bilinmiyor	+	
Cilt tutulumu				
- Cilt tutulumu oranı (> %50 VYA)		Yok/Bilinmiyor	>%50	
- DRESS ile uyumlu döküntü	Yok		Bilinmiyor	+
- DRESS ile uyumlu biyopsi	Yok		Bilinmiyor	+
Organ tutulumu		Yok/Bilinmiyor	+	
- Karaciğer			+	
- Böbrek			+	
- Akciğer			+	
- Kalp			+	
- Pankreas			+	
- Diğer			+	
Düzelme > 15 gün	Yok/Bilinmiyor		+	
Diğer nedenlerin değerlendirilmesi				
- ANA				
- Kan kültürü				
- HAV/HBV/HCV serolojisi				
- Klamidya/mikoplazma				
- Diğer seroloji / PCR				
Hiçbiri pozitif değil ve üsttekilerin ≥3'ü negatif				+

Açıklamalar:

- “DRESS’i düşündüren döküntü tipi: Deskuamasyon, örn: eksfoliatif dermatit. Özellikle yüzde ödem olur, alt ekstremitte ödemi olmaz. Diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir.”
 - VYA: Vücut Yüzey Alanı PCR: Polimeraz zincir Reaksiyonu ANA: Anti-nükleer Antikor HAV: Hepatit A Virüsü HBV: Hepatit B Virüsü HCV: Hepatit C Virüsü
- Skor değerlendirme:** <2: dışlanır, 2-3: olası, 4-5: muhtemel, ≥5: kesin DRESS

3.4.5. İnfüzyon Reaksiyonu, Sitokin Salınım Sendromu ve Serum Hastalığı Tanısı

İnfüzyon Reaksiyonları (IR) hem erken hem de geç evrelerde ortaya çıkabilir. Erken IR genellikle infüzyon sırasında veya infüzyon bittikten birkaç saat sonra gelişirken, geç IR uygulamadan sonraki 14 güne kadar ortaya çıkabilir. Bu reaksiyonlar genellikle öngörülebilir, şiddeti hafiftir ve ilk dozda bile ortaya çıkabilir. Yaygın semptomlar arasında ateş, titreme, bel ağrısı, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, dispne, kızarıklık, kaşıntı ve nabız veya kan basıncında dalgalanmalar bulunur. Erken IR, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, sitokin salınım reaksiyonları ve tip I aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak kategorize edilebilir.

Sitokin Salınım Sendromu (CRS), ateş, eklem ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, bel ağrısı, kılcal sızıntı sendromu, pulmoner ödem, baş ağrısı, değişen mental durum ve aseptik menenjit gibi semptomlarla karakterize akut sistemik bir inflamatuvar durumdur. Çoğu CRS vakası, tedavi kesildikten ve ardından aynı ilaçla devam edildikten sonra ortaya çıkar. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IIR) ile sitokin salınım reaksiyonları arasındaki temel fark, IIR'lerin tekrarlanan uygulamalar sırasında genellikle kendi kendini sınırlayabilmesi ve tipik olarak premedikasyona iyi yanıt vermesidir (71).

Serum Hastalığı, inflamasyonu tetikleyen antijen-antikor komplekslerinin oluşumu nedeniyle ilaca maruz kaldıktan yaklaşık 7-10 gün sonra ortaya çıkar. Bu, ateş, vaskülit, nefrit ve artrit gibi klinik belirtilere yol açabilir. İltihabın derecesi semptomların şiddetini ve süresini belirler. Aynı ilaca tekrar maruz kalındığında semptomlar 1-2 gün içinde hızla gelişebilir.

Serum hastalığı genellikle döküntü, ateş ve poliartralji veya poliartrit ile ortaya çıkar. Etkilenen bireylerin hemen hemen hepsinde mukoza tutulumu olmasa da kaşıntılı döküntü gelişir. Palpable purpura, morbilliform ve makülopapüler döküntüler görülebilir.

Şüpheli serum hastalığını değerlendirirken hastanın ayrıntılı öyküsü ve fizik muayenesi kritik öneme sahiptir. Semptom başlangıcından önceki iki hafta içinde veya tekrar maruz kalma durumunda önceki birkaç gün içinde herhangi bir ilaç

maruziyetine odaklanarak , belirlemek önemlidir. Cilt testleri ve in vitro testlerin serum hastalığında tanısal bir rolü yoktur (72).

3.5. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu'ndan SBA 23/212 proje numarası ile 11.06.2024 tarihinde onay alınmıştır.

3.6. İstatistiksel Analizler

Hastaların ve kontrollerin klinik ve laboratuvar verileri Excel tablosuna kaydedildi. Sonrasında bu veriler SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences, version 25) yazılımına aktarıldı. Normallik varsayımının sınanmasında Shapiro-Wilks testi kullanıldı. Verilerin normal dağılması durumunda parametrik testler, normal dağılmaması durumunda ise parametrik olmayan testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortanca, minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma ile gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi.

Sürekli değişkenlerde normal dağılım gösteren verilerde iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizinden yararlanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerde ise bu testlerin nonparametrik karşılıkları olan sırasıyla Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik veriler karşılaştırılırken Pearson ki kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Veriler karşılaştırılırken p değerinin $<0,05$ olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

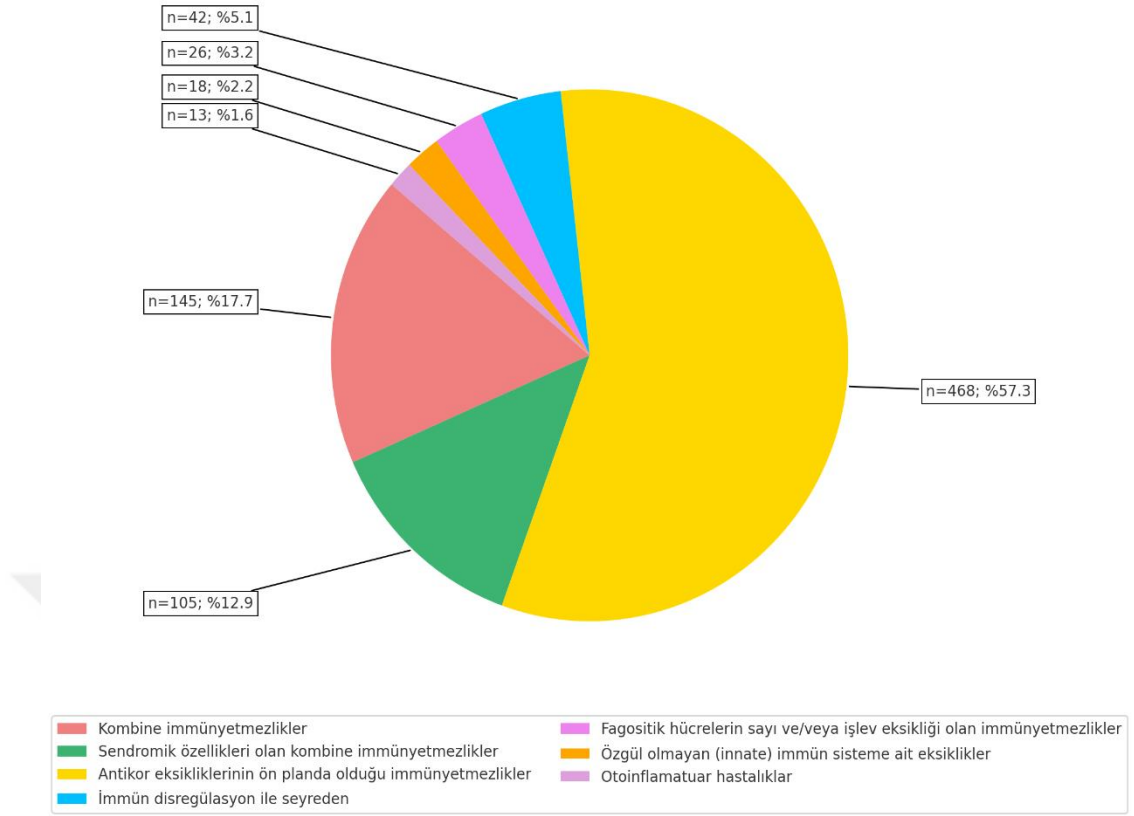
4.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk İmmünoloji Polikliniği'ne Ocak 2022 ile Aralık 2024 tarihleri arasında başvuran, 0-18 yaşları arasındaki, hastane dosya kayıtlarından ulaşılabilen, ESID kriterlerine göre tanı almış, çalışmaya katılmaya onam veren toplam 820 primer immün yetmezlik tanılı hasta, kontrollerinde hazırladığımız soru formu uygulanması ve dosya taraması ile değerlendirildi. Şüpheli ilaç reaksiyonu öyküsü olan 58 hasta (%7) hasta tespit edildi. Şüpheli ilaç reaksiyonu olan hastalar ENDA (*European Network for Drug Allergy*) anketi ile sorgulandı. Bu hastalardan 68 şüpheli ilaç reaksiyonu öyküsü alındı. Üç hastanın ailesi ilaç allerjisi açısından ileri değerlendirmeyi kabul etmediği için çalışma dışı bırakıldı.

4.2. Primer İmmün Yetmezlikli Hastaların Demografik Bilgileri

Çalışma grubundaki primer immün yetmezlik tanılı 820 hastanın yaş ortancası 115 ay (CAA 73-168), primer immün yetmezlik tanı yaşı 41 ay (CAA 14-84) ve immün yetmezlik nedeniyle izlem süresi ortancası 56 ay (CAA 23-96) aydır. Hastaların 491 (%60.1)'i erkek ve 326 (%39.9) kadındı.

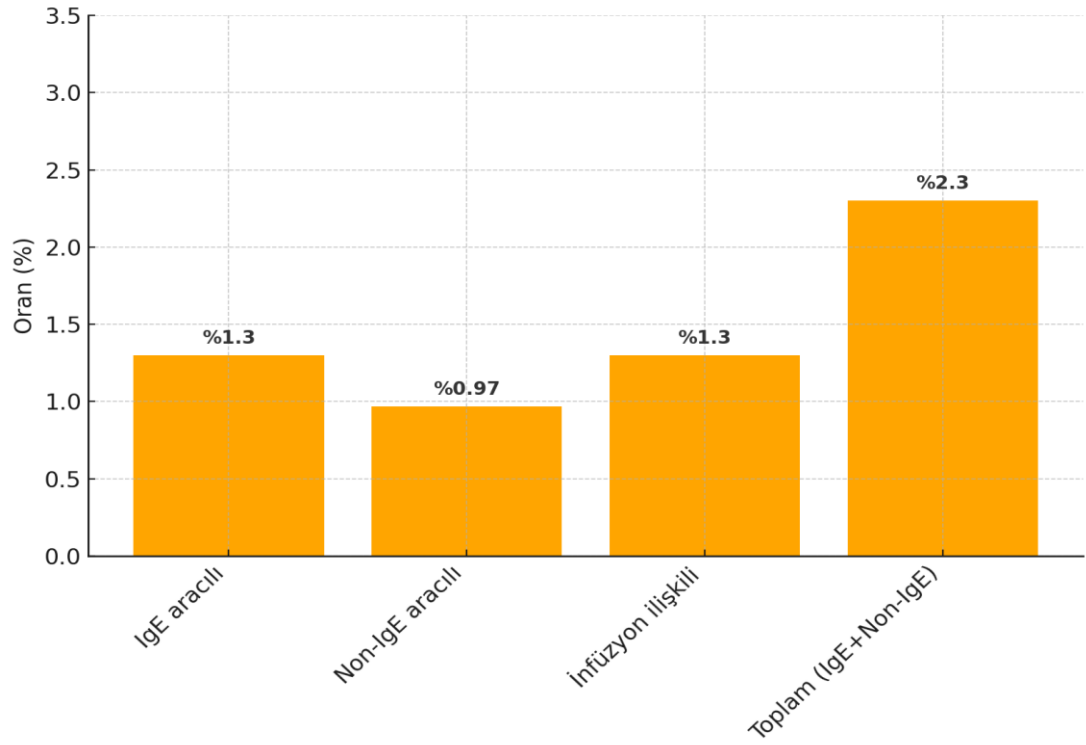
Tanı gruplarının dağılımına göre; primer immün yetmezlik tanılı hastaların %57.3'si antikor eksikliklerinin ön planda olduğu immün yetmezlik (n=468), %17.7'i kombine immünyetmezlik (n=145), %12.9'i sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlik (n=105), %5.1'ü immün disregülasyon ile seyreden (n=42), %3.2'ü fagositik hücrelerin sayısı ve/veya işlev eksikliği olan immün yetmezlik (n=26), %2.2'i özgül olmayan (innate) immün sisteme ait eksiklikler (n=18) ve %1.6'sı otoinflamatuvar hastalıklar (n=13) olarak saptandı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Tanı Gruplarının Dağılımı

4.3. İlaç Alerjisi Tanısı Olan Hastaların Demografik Bilgileri

Çalışma grubu tanısal algoritmalar ile değerlendirildiğinde 11 hastada (%1.3) IgE aracılı ve 8 hastada Non-IgE aracılı (%0.97) ilaç allerjisi saptandı. Ayrıca 11 hastada (%1.3) infüzyon reaksiyonu görüldü (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. İmmün Yetmezlik Gruplarında İlaç Reaksiyon Türlerine Göre Dağılım

İnfüzyon reaksiyonu olan 11 immün yetmezlik tanılı hastanın ortalanca yaşı 122 (ÇAA: 63–13) ay, immün yetmezlik tanı ortalanca yaşı 60 (ÇAA: 24-72) ay, takip süresi ortalancası 53 ay (ÇAA: 12 - 86) ay ve infüzyon reaksiyonu saptanma yaşı ortalancası 72 (ÇAA: 7-96) ay idi.

IgE aracılı ilaç alerjisi olan 11 immün yetmezlik tanılı hastanın ortalanca yaşı 76 (ÇAA:54–179) ay, immün yetmezlik ortalanca tanı yaşı 14 (ÇAA:12–72) ay, takip süresi ortalancası 59 (ÇAA: 36–95) ay ve ilaç alerjisi saptanma yaşı ortalancası 72 (ÇAA: 24–132) ay idi.

Non IgE aracılı ilaç alerjisi olan 8 immün yetmezlik tanılı hastanın ortalanca yaşı 104 (ÇAA: 79–165) ay, immün yetmezlik ortalanca tanı yaşı 3 (ÇAA: 12.25–79.75) ay, takip süresi ortalancası 65 (ÇAA: 27-118) ay ve ilaç alerjisi saptanma yaşı ortalancası 66 (ÇAA: 48-76) ay idi.

İlaç alerjisi olmayan kontrol grubundaki 787 immünyetmezlik tanılı hastanın ortalanca yaşı 116 (ÇAA: 77–168) ay, immün yetmezlik tanı ortalanca yaşı 4 (ÇAA: 14-84) ay ve takip süresi ortalancası 56 (ÇAA: 23-96) ay idi.

İlaç alerjisi olan ve ilaç alerjisi olmayan gruplar arasında yaş, tanı yaşı ve izlem süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca, tüm gruplarda cinsiyet dağılımı benzerdi ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. İnfüzyon reaksiyonu, IgE aracılı ve non-IgE aracılı ilaç alerjisi olan ve ilaç alerjisi olmayan immün yetmezlikli hastaların karşılaştırılması

	İnfüzyon reaksiyonu grubu (n=11)	IgE aracılı allerji grubu (n=11)	Non-IgE aracılı allerji grubu (n=8)	Kontrol grubu (n=787)	P
Yaş (ay)*	122 (63–130)	76 (54–179)	104 (79–165)	116 (77–168)	>0.05
Tanı yaşı (ay)*	60 (24–72)	14 (12–72)	31 (12.25–79.75)	42 (14–84)	>0.05
İlaç alerjisi tanı yaşı (ay)*	72 (7–96)	72 (24–132)	66 (48–76)	-	>0.05
Cinsiyet, Erkek (%)	5 (45.5)	8 (72.7)	7 (87.5)	471 (59.8)	>0.05
İzlem süresi (ay)*	53 (12–86)	59 (36–95)	65 (27–118)	56 (23–96)	>0.05

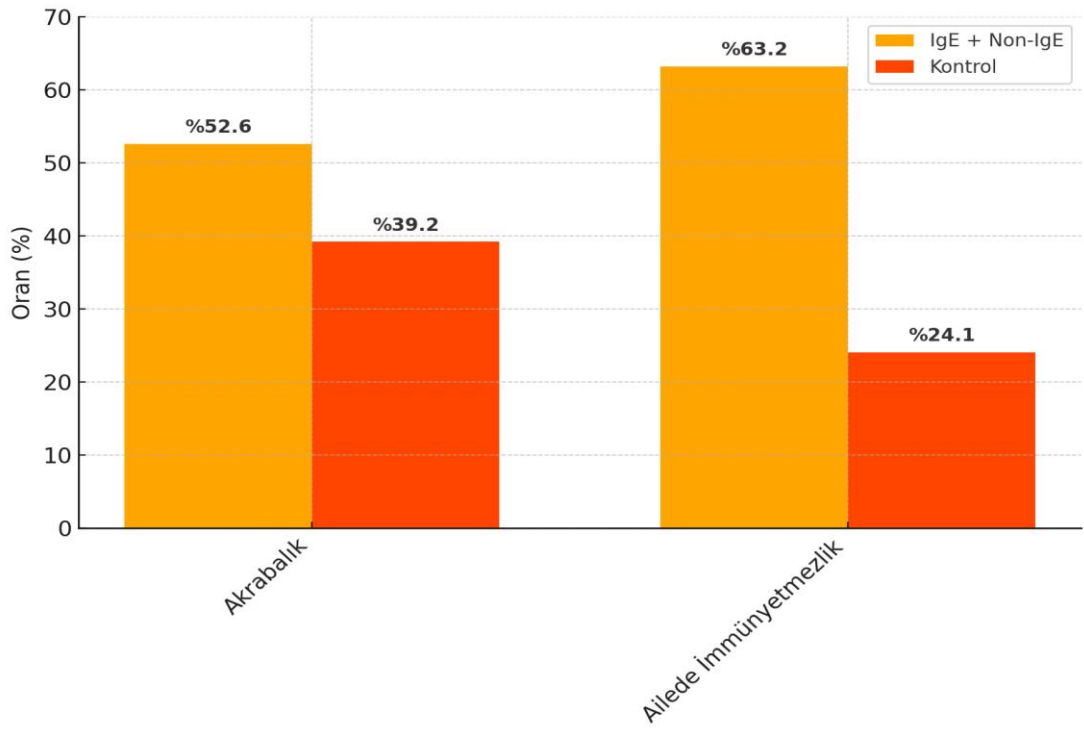
*ortanca, (çeyrekler arası aralık)

IgE ve Non-IgE ilaç alerjisi tanısı alan 19 hasta ile ilaç allerjili hasta grubu oluşturdu. İlaç alerjisi olan hasta grubunda ortalama yaş 102 (75–176) ay, kontrol grubunda 166 (72–168) aydı ($p=0.573$). İmmün yetmezlik tanı yaşı, ilaç alerjisi olan grupta 24 (12–72) ay, kontrol grubunda 42 (14–84) ay idi ($p=0.299$). İlaç alerjisi olan hastaların, %52.6'sında akraba evliliği ve %63.2'sinde ailede immün yetmezlik hikayesi vardı. Hasta gruplarında büyüme parametreleri açısından da fark saptanmadı (Tablo 4.2) (Şekil 4.3).

Tablo 4.2. İlaç alerjisi olan grup ve kontrol grubu demografik özellikleri

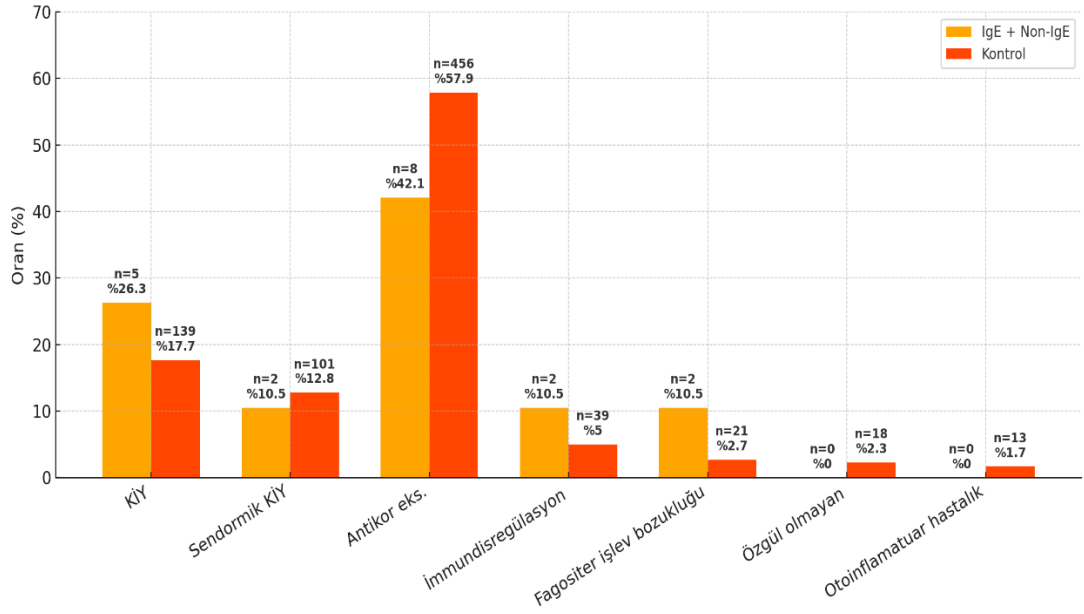
	İlaç alerjisi grubu (n=19)	Kontrol grubu (n=787)	P
Yaş (ay)*	102 (75–176)	166 (72–168)	>0.05
Tanı yaşı (ay)*	24 (12–72)	42 (14–84)	>0.05
İzlem süresi (ay)*	60 (36–100)	56 (23–96)	>0.05
Cinsiyet, erkek (%)	15 (78.9)	471 (59.8)	>0.05
Akraba evliliği (%)	10 (52.6)	308 (39.2)	>0.05
Ailede immün yetmezlik hikayesi (%)	12 (63.2)	190 (24.1)	<0.001
Vücut ağırlığı Z skoru*	-0.66 ((-2.19)–(0.25))	-0.65 ((-1.88)–(0.22))	>0.05
Boy Z skoru*	-1.51((-2.16)–(0.71))	-1.08((-2.01)–(0.19))	>0.05
Vücut kitle indeksi Z skoru*	0.29((-0.77)–(1.35))	-0.04 ((-1.04)–(0.84))	>0.05

*ortanca, (çeyrekler arası aralık)



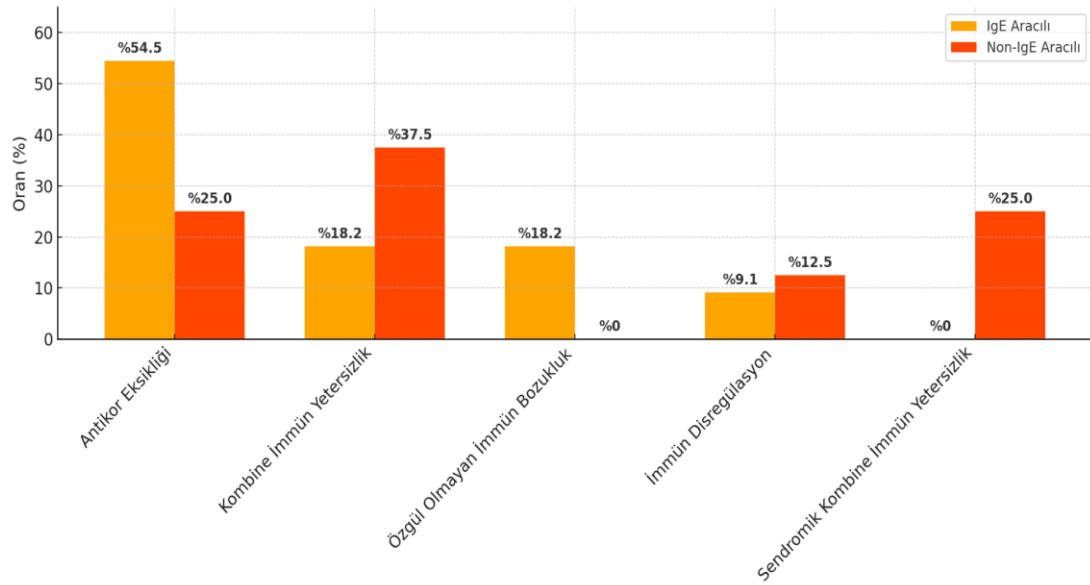
Şekil 4.3. İlaç alerjisi olan grup ve kontrol grubunda akraba evliliği ve ailede immün yetmezlik hikayesi oranları

IgE aracılı ilaç allerjisi olan 11 hastanın; %54.5'inde (n=6) antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlik, %18.2'sinde (n=2) kombine immün yetmezlik, %18.2'sinde (n=2) özgül olmayan immün sistem bozukluğu ve %9.1'inde (n=1) immün disregülasyon tanısı vardı. Non-IgE aracılı ilaç allerjisi olan 8 hastanın; %37.5'inde (n=3) kombine immün yetmezlik, %25'inde (n=2) sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlik, %25'inde (n=2) antikor eksikliği ve %12.5'inde (n=1) immün disregülasyon tanısı vardı. İlaç allerjisi olan ve kontrol grubu karşılaştırıldığında immün yetmezlik tanı dağılımları benzerdi ($p>0.05$) (Şekil 4.4, Şekil 4.5)



Şekil 4.4. İlaç alerjisi olan grup ve kontrol grubu immünyetmezlik sınıflarına göre dağılımı

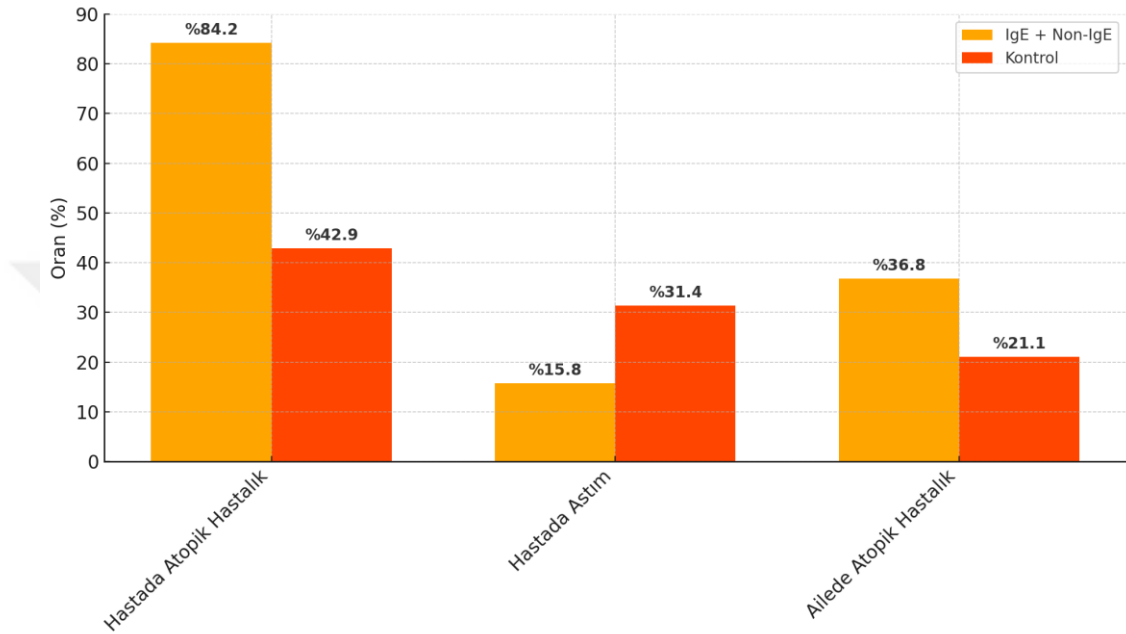
(Kiy: kombine immün yetmezlik)



Şekil 4.5. IgE aracılı ilaç alerjisi ve Non-IgE aracılı ilaç alerjisi olan grubu immünyetmezlik sınıflarına göre dağılımı

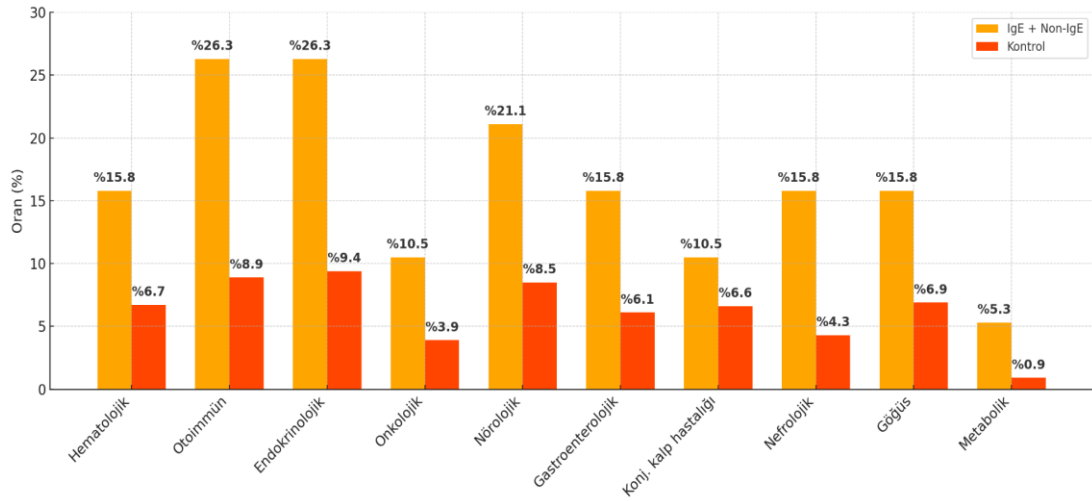
(Kiy: kombine immün yetmezlik)

İlaç alerjisi olan hasta grubunda, %84.2'sinde ve kontrol grubunda %42.9'unda hastada atopik hastalık vardı ($p<0.001$). Her 2 grupta astım sıklığı benzerdi (%15.8 ve %31.4, $p>0.05$). Ailede atopik hastalık sıklıkları arasında da istatistiksel fark saptanmadı (%36.8 ve %21.1, $p>0.05$) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. İlaç alerjisi olan grup ve kontrol grubunda atopik hastalık oranları

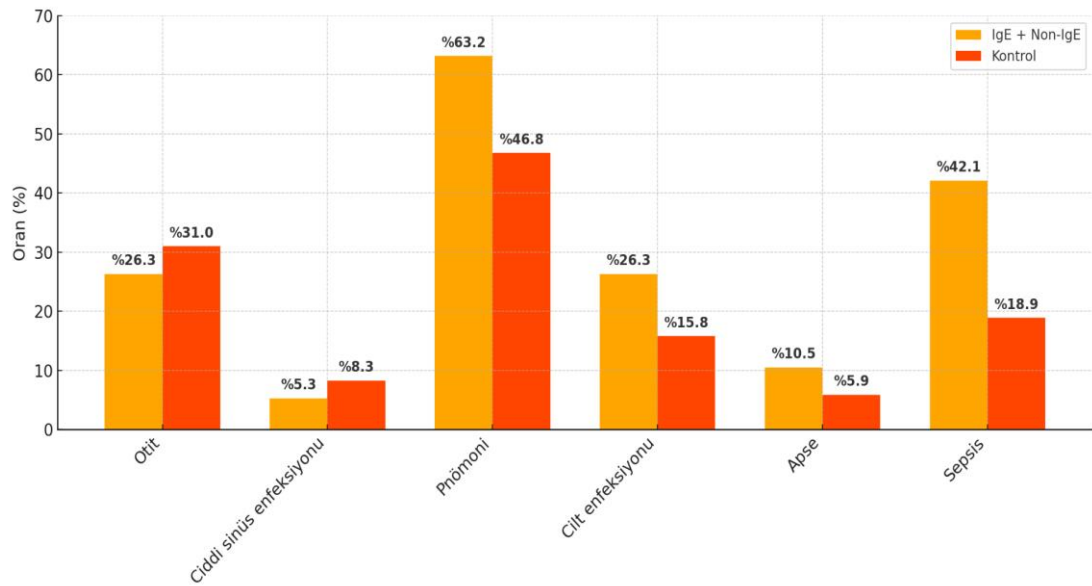
Tüm çalışma grubu, immün yetmezlik tanısına eşlik eden, farklı sistemleri ilgilendiren kronik hastalık tanısı için sorgulandı. İlaç alerjisi olan hasta grubunda en az bir başka/ek kronik hastalık oranı %68.4 ($n=13$) iken, kontrol grubunda %39.7 ($n=317$) olarak bulundu ($p=0.011$). Ayrıca, otoimmün hastalıklar (%26.3 ve %8.9, $p=0.025$) ve endokrinolojik hastalıklar (%26.3 ve %9.4, $p=0.031$) ilaç allerjisi grubunda daha sık tespit edildi (Şekil 4.5). İlaç allerjisi grubunda kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların oranı %26.3 ($n=5$) iken, kontrol grubunda bu oran %20.1 ($n=158$) olarak saptandı ($p=0.476$) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. İlaç alerjisi olan grup ve kontrol grubu başka/ ek kronik hastalıklarının karşılaştırması

4.3.1. Klinik Bulgular

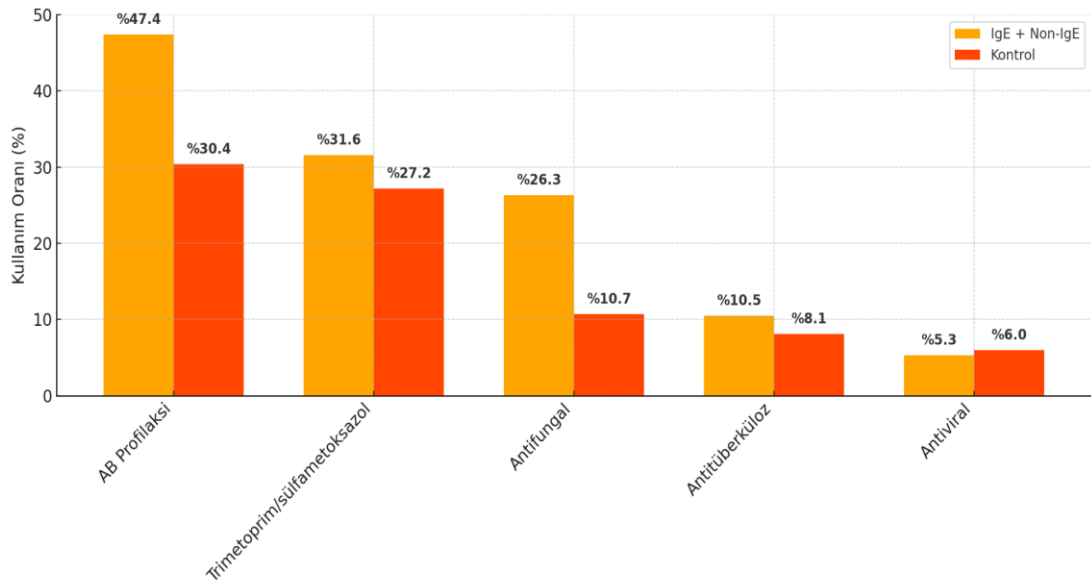
Çalışma grubundaki hastalar, hayat boyu geçirdikleri enfeksiyon türleri açısından sorgulandı. Yaşamı boyunca en az 1 kez pnömöni geçirme hikayesi ilaç alerjisi grubunda %63.2 ve kontrol grubunda %42.1 olarak bulundu ($p>0.05$). Hayat boyu en az 1 kez sepsis geçiren hasta oranı ilaç allerjisi grubunda daha yüksekti (%42.1 ve %18.9, $p=0.019$) (Şekil 4.8)



Şekil 4.8. İlaç alerjisi olan grup ve kontrol grubu enfeksiyon sıklık

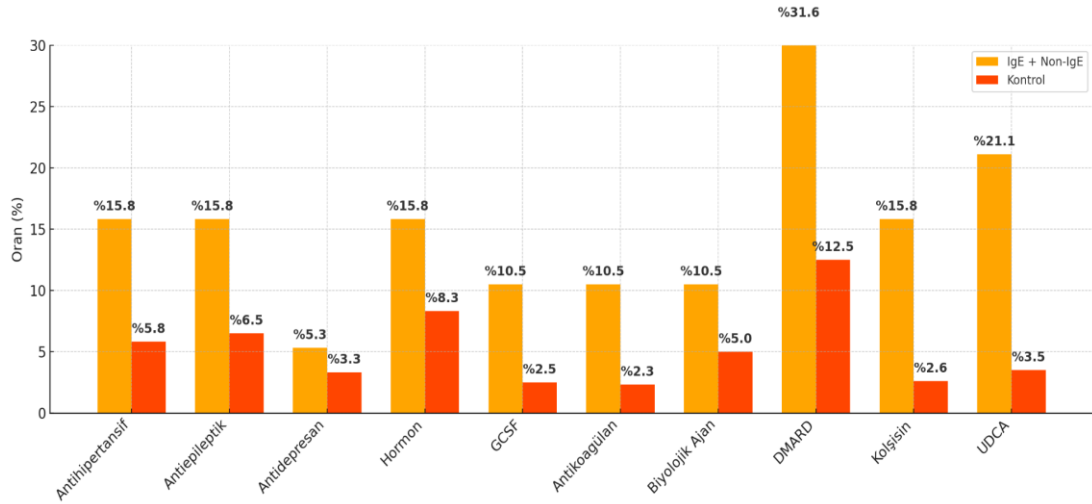
Hastaların ilaç kullanım hikayeleri ayrıntılı olarak sorgulandı. Hayatları boyunca en az 30 gün süreyle aynı ilacın kullanımı kronik ilaç kullanımı olarak tanımlandı.(73) İlaç allerjisi grubunun %89.5'u ve kontrol grubunun %61.3'ü hayatlarında en az 1 ilacı, en az 30 gün süre ile kullanmışlardı ($p=0.024$). Kullanılan kronik ilaç sayısı ilaç allerjisinde grubunda 3 (2-4) ilaç ve kontrol grubunda 1 (0-2) ilaç olarak belirlendi ($p=0.001$). İlaç allerjisi grubunda %57.9 ve kontrol grubunda %37.1 hasta IVIG replasman tedavisi almıştı ($p>0.05$).

İlaç allerjisi grubunda %47.4'e karşılık kontrol grubunda %30.4 hasta en az 1 ilaç ile antibiyotik profilaksisi almıştı ($p>0.05$). Antifungal ilaç profilaksisi kullanımı ilaç allerjisi grubunda daha sıklıkla (%26.3 ve %10.7, $p=0.048$). Diğer antibiyotik profilaksi kullanımlarında fark saptanmadı (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. İlaç alerjisi olan grup ve kontrol grubu antibiyotik profilaksisi kullanımı

Hastaların farklı ilaç grubu kullanımları gözden geçirildiğinde *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (DMARD) (%31.6 ve %12.5, $p=0.027$), kolşisin (%15.8 ve %2.6, $p=0.016$) ve ursodeoksikolik asid (UDCA) (%21.1 ve %3.5, $p=0.005$) kullanımı ilaç allerjisi grubunda kontrol grubuna göre daha sıklıkla. İstatistiksel fark bulunamasa da antihipertansif, antiepileptik, antidepresan ve biyolojik ajanlar ve hormon tedavileri ilaç alerjisi olan grubunda daha yüksek oranlarda kullanılmıştı (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. İlaç alerjisi olan grup ve kontrol grubu kronik ilaç kullanımı

4.5. Laboratuvar bulguları

4.5.1. Hematolojik Parametreler

İlaç alerjisi olan ve kontrol gruplarının tanı anındaki tam kan sayımı parametreleri karşılaştırıldığında; hemoglobin, lökosit ve trombosit vb değerleri açısından fark gözlenmedi (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. İlaç alerjisi olan/olmayan immünyetmezlik tanılı hastaların tanı anındaki tam kan sayımı parametreleri.

	İlaç alerjisi grubu (n=19)	Kontrol grubu (n=787)	P
Hb (gr/dl)	11.7 (10.1–12.6)	12.1 (11.1-13)	>0.05
Lökosit (/mm³)	8240 (6800–11600)	7700 (6000-10400)	>0.05
Lenfosit (/mm³)	3600 (2800-6100)	3110 (2100-4670)	>0.05
Nötrofil (/mm³)	3700 (3000-4400)	3100 (2100-4800)	>0.05
Eozinofil (/mm³)	200 (100-400)	200 (100-300)	>0.05
Monosit (/mm³)	800 (575-1025)	600 (457-900)	>0.05
Trombosit	337.000 (254.000-431.000)	317.000 (212.000-457.000)	>0.05

4.5.2. İmmünglobulin Düzeyleri

İlaç alerjisi olan ve olmayan immün yetmezlik hastalarının tanı anında immünoglobulin düzeyleri karşılaştırıldığında, yaşa göre düşük IgG, IgM ve IgA düzeyi oranları her 2 grupta da benzerdi ($p>0.05$) (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. İlaç alerjisi olan/olmayan immünyetmezlik tanılı hastaların tanı anındaki immünglobulin parametreleri

	İlaç alerjisi grubu (n=19)	Kontrol grubu (n=787)	P
Yaşa göre düşük Ig G (%)	10 (52.6)	350 (44.5)	>0.05
Yaşa göre düşük Ig M (%)	7 (36.8)	296 (37.6)	>0.05
Yaşa göre düşük Ig A (%)	11 (57.9)	446 (56.7)	>0.05
Total IgE (kU/L)*	40 (4.76-265)	14.2 (4.6-65.9)	>0.05

*median (ÇAA)

4.5.3. Lenfosit Alt Grupları

İlaç alerjisi olan ve olmayan immün yetmezlik hastalarının tanı anındaki lenfosit alt grupları karşılaştırıldığında, yaşa göre düşük CD3, CD4, CD8, CD1656 ve CD19 oranlar her 2 grupta da benzerdi ($p>0.05$)

Tablo 4.5. İlaç alerjisi olan/olmayan immünyetmezlik tanılı hastaların tanı anındaki lenfosit alt grupları parametreleri

	İlaç alerjisi grubu (n=19)	Kontrol grubu (n=787)	P
Yaşa göre düşük CD3 (%)	2 (10.5)	123 (15.8)	>0.05
Yaşa göre düşük CD4 (%)	5 (26.3)	209 (26.8)	>0.05
Yaşa göre düşük CD8 (%)	3 (15.8)	82 (10.5)	>0.05
Yaşa göre düşük CD1656 (%)	0	114 (14.6)	>0.05
Yaşa göre düşük CD19 (%)	9 (47.4)	257 (33)	>0.05

4.7. Lojistik regresyon analizi

Tablo 4.6. İmmünyetmezlikli hastalarda ilaç alerjisi gelişimi için risk analizi: Eşlik eden kronik hastalıklar

	Tekli varyant			Çoklu varyant		
	OR	95 % CI	P	OR	95 % CI	P
Cinsiyet (Erkek)	0.397	0.131-1.209	0.104			
Ailede immün yetmezlik öyküsü	5.386	2.091-13.877	<0.001	6.010	2.206-16.371	<0.001
Atopik Hastalık	7.106	2.054-24.584	0.002	9.323	2.627-33.086	0.001
Astım	0.410	0.118-1.420	0.159			
Otoimmün hastalık	3.658	1.280-10.456	0.015	3.385	1.190-12.358	0.024
Hematolojik hastalık	2.597	0.733-9.193	0.139			
Onkolojik hastalık	2.869	0.635-12.969	0.171			
Nörolojik hastalık	2.866	0.925-8.880	0.068			
Gastroenterolojik hastalık	2.887	0.813-10.250	0.101			
Göğüs Hastalıkları	2.545	0.719-9.006	0.147			
Nefrolojik Hastalık	4.153	1.154-14.937	0.029			
Sepsis öyküsü	3.275	1.294-8.289	0.012			
Kronik hastalık (en az 1)	2.092	1.476-2.966	<0.001			
Kronik hastalık (en az 2)	3.245	1.205-8.735	0.020			

İmmünyetmezlikli hastalarda ilaç alerjisi gelişimi açısından risk faktörleri değerlendirildiğinde: Ailede immünyetmezlik öyküsü, hem tekli (OR: 5.386, $p<0.001$) hem çoklu değişken analizinde (OR: 6.010, $p<0.001$) ilaç alerjisi için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

Atopik hastalık öyküsü, güçlü bir risk faktörü olarak saptanmıştır (OR: 7.106, $p=0.002$; çoklu analiz OR: 9.323, $p=0.001$). Bu bulgu, atopik bireylerde ilaç alerjisi gelişiminin daha olası olduğunu göstermektedir. Otoimmün hastalık öyküsü, hem tekli (OR: 3.658, $p=0.015$) hem çoklu analizde (OR: 3.385, $p=0.024$) anlamlı risk faktörü olarak belirlenmiştir. Nefrolojik hastalık da anlamlı bulunmuştur (OR: 4.153, $p=0.029$). Sepsis öyküsü, ilaç alerjisi gelişimiyle anlamlı ilişki göstermiştir (OR: 3.275, $p=0.012$). En az bir kronik hastalığı olan bireylerde ilaç alerjisi gelişme riski anlamlı şekilde artmıştır (OR: 2.092, $p<0.001$). Bu risk, en az iki kronik hastalığı olanlarda daha da belirgin hale gelmektedir (OR: 3.245, $p=0.020$). Cinsiyet, astım,

hematolojik, onkolojik, nörolojik, gastroenterolojik ve göğüs hastalıkları anlamlı risk faktörleri olarak bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.7. İmmünyetmezlikli hastalarda ilaç alerjisi gelişimi için risk analizi: Kronik ilaç kullanımı

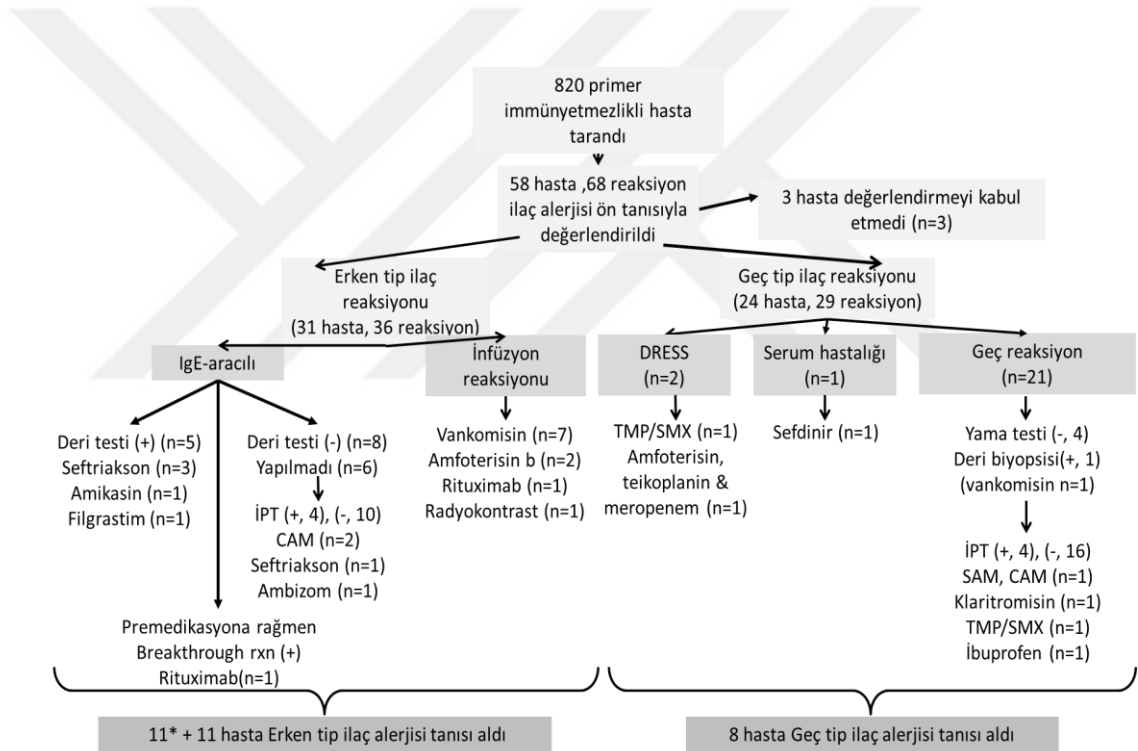
	Tekli varyant			Çoklu varyant		
	OR	95 % CI	P	OR	95 % CI	P
IVIG	2.369	0.942-5.958	0.067			
Antibiyotik profilaksisi	1.826	0.799-4.173	0.154			
Antifungal profilaksisi	3.113	1.093-8.866	0.033			
Antiviral profilaksisi	0.916	0.120-7.017	0.933			
Biologicals	2.385	0.531-10.708	0.257			
DMARD	3.283	1.219-9.939	0.019			
Kolşisin	7.191	1.939-26.666	0.003	8.142	2.103-31.522	0.002
Antiepileptik ilaç	2.706	0.763-9.591	0.123			
Antihipertansif ilaç	3.166	0.089-11.275	0.075			
Antikoagülan ilaç	5.026	1.080-23.395	0.040			
Granulosit makrofaj koloni stimüle edici faktör	4.755	1.025-22.055	0.046			
Ursodeoksikolik asit	7.229	2.253-23.189	0.001	6.671	1.997-22.281	0.002
Kombine İlaç ≥ 1	5.466	1.254-23.833	0.024			
Kombine İlaç ≥ 2	5.589	1.838-16.996	0.002			
Kombine İlaç ≥ 3	4.809	1.905-12.140	0.001			
Kombine İlaç ≥ 4	3.031	1.127-8.150	0.028			
Kombine İlaç ≥ 5	1.529	0.345-6.784	0.576			

Kronik ilaç kullanımı, immünyetmezlikli hastalarda ilaç alerjisi gelişimi açısından detaylı olarak değerlendirilmiştir: Antifungal profilaksi (OR: 3.113, $p=0.033$), anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmıştır. DMARD kullanımı, ilaç alerjisi gelişimi açısından anlamlı bulunmuştur (OR: 3.283, $p=0.019$). Kolşisin kullanımı, hem tekli (OR: 7.191, $p=0.003$) hem çoklu analizde (OR: 8.142, $p=0.002$) ilaç alerjisi riskini artıran anlamlı bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Antikoagülan kullanımı (OR: 5.026, $p=0.040$) ve G-CSF kullanımı (OR: 4.755, $p=0.046$) da anlamlı ilişki göstermiştir. Ursodeoksikolik asit (UDCA) kullanımı, hem tekli (OR: 7.229, $p=0.001$) hem çoklu analizde (OR: 6.671, $p=0.002$) güçlü bir risk faktörüdür. Birden fazla kronik ilaç kullanımı arttıkça ilaç alerjisi gelişme riski de anlamlı şekilde artmaktadır: ≥ 1 ilaç

(OR: 5.466, p=0.024), ≥ 2 ilaç (OR: 5.589, p=0.002), ≥ 3 ilaç (OR: 4.809, p=0.001), ≥ 4 ilaç (OR: 3.031, p=0.028), ≥ 5 ilaç kullanımı anlamlı bulunmamıştır (p=0.576); bu, örneklem sayısının azlığı ile açıklanabilir. IVIG, antibiyotik ve antiviral profilaksiler ile biyolojik ajanlar anlamlı bulunmamıştır.

4.6. İlaç Alerjisi Olan Hastaların Klinik Değerlendirilmesi

Çalışmada, 820 primer immün yetmezlik hastası sistematik olarak tarandı ve bu hastalardan 58'i (%7.1) ilaç alerjisi ön tanısıyla değerlendirmeye alındı. Toplamda 68 ilaç reaksiyonu incelendi, ancak 3 hastanın ailesi değerlendirmeyi kabul etmedi (Şekil 10).



Şekil 4.11. İlaç alerjisi şüphesi olan hastaların ve reaksiyonlarının değerlendirilmesi (*İnfüzyon reaksiyonu)

4.6.1. Erken Tip İlaç Reaksiyonları

Otuzbir hasta ve 36 ilaç reaksiyonu erken tip ilaç reaksiyonu için değerlendirmeye alındı. Onbir hastaya IgE aracılı ilaç allerjisi tanısı kondu. IgE-aracılı ilaç allerjisi tanısı 5 hastada deri testi ile, 4 hastada ilaç provokasyon testi ile kondu. Filgrastim ile anjiyoödem hikayesi olan 4.5 yaşında kız hastanın filgrastim intradermal deri testi pozitif saptandı; 2 kez provokasyon yapıldı ve her ikisinde de gözde

anjioödem gelişti. Ritüksimab ile ürtiker hikayesi olan hastaya premedikasyon ile tekrar ritüksimab verildiğinde anafilaksi semptomları gelişti ve bu şekilde ilaç allerjisi tanısı aldı. Kombine immün yetmezlik tanısı ile izlenen erkek hastada hastanemiz acil servisinde seftriakson IV infüzyon tedavisinin 10. dakikasında siyanoz ve dispnenin eşlik ettiği ağır anafilaksi tablosu gelişti; 2 doz adrenalin ve yoğun tedavi sonrası hastanın semptomları geriledi. Bu nedenle tanısal test yapılamadı.

IgE aracılı erken tip ilaç reaksiyonu saptanan 11 hastanın verileri değerlendirildi. Bu hastaların ortanca yaşı 6.5 yıl (min: 1.5 – maks: 18) olarak saptandı. Erkek/kadın oranı 10/3 olarak izlendi. Tanılar arasında CVID (n=2), XLA (n=2), THG (n=2), FOXN1 mutasyonu, LRBA gen defekti, HiperIgM sendromu, hipogamaglobunemi, ve kronik granüloamatöz hastalık yer almaktaydı.

Allerjiden en sık sorumlu ilaç seftriakson (n=5) olup, diğer ilaçlar CAM (n=2), rituksimab, amikasin, amfoterisin ve filgrastimdi. En sık uygulama şekli parenteral olup (n=9), 2 hastada oral kullanım vardı. İlacın verilmesi ve reaksiyon gelişmesi arasındaki süre 5 ila 60 dak. arasında değişmekteydi. Klinik bulgular arasında ürtiker ve/veya anjioödem olarak deri tutulumu 6 hastada vardı; 5 hastada anafilaksi gelişti (Tablo 4.8)

Onbir hastada infüzyon reaksiyonu gelişti. Bu hastaların yaşları 1.5 ile 18 arasında değişmekte olup ortanca yaş 10.5 yıldır. Tüm reaksiyonlar intravenöz yolla uygulanan ilaçlara bağlıydı. En sık sorumlu ilaç vankomisin (n=7), ardından amfoterisin (n=2), rituksimab ve radyokontrast maddeydi. Reaksiyonların çoğu infüzyon başlangıcından itibaren 1 dakika ile 1 saat içinde ortaya çıkmıştı.(Tablo 4.9)

Tablo 4.8. IgE aracılı erken tip ilaç reaksiyonu olan hastaların klinik öykü ve tanı testleri sonuçları

	Yaş (yıl)	DHR yaşı (yıl)	Cinsiyet	Tanı	Sorumlu ilaç	İlacın Kullanım şekli	DHR gelişme süresi	Klinik Bulgular / Şiddeti	Tedavi	Tanı Yöntemi	Sonuç
AK	17	13	E	LRBA gen defekti	Seftriakson	IV	2 dk	Ürtiker	Antihistaminik	ID 2mg/mL (-), İPT, Ürtiker	İlaç kesildi
AY	9	8.5	K	Hipogamaglobulinemi	Amikasin	IM	5 dk	Anafilaksi (Dispne, karın ağrısı, kusma, hipotansiyon)/ III	Adrenalin, sistemik KS, salbutamol	DPT 0,25 mg/mL (+)	İlaç kesildi
DT	2.5	1.5	K	XLA-Bruton agamaglobulinemi	CAM	PO	30 dk	Ürtiker, anjiyoödem	Antihistaminik	DPT 20 mg/mL (-),İPT Ürtiker	İlaç kesildi
DMG	6.25	0.75	E	HiperIgM sendromu	Seftriakson	IM	2 dk	Anafilaksi (Flushing, anjiyoödem, öksürük)/ II	Adrenalin, salbutamol	DPT 2 mg/mL (+)	İlaç kesildi
KOG	2.5	0.75	E	THG	Seftriakson	IV	45 dk	Ürtiker	Antihistaminik	DPT 2 mg/mL (+)	İlaç kesildi
KK	16.5	11	E	KGH	Amfoterisin	IV	40 dk	Anafilaksi (Dispne, öksürük, karın ağrısı)/ II	Antihistaminik	-	2 .infüzyonda 5 dk içinde yaygın ürtiker .
MET	5.5	4	E	CVİD (FOXN1 mutasyon)	Rituksimab	IV	60 dk	Ürtiker	Antihistaminik	-	Premedikasyona rağmen ; Ürtiker, stridor, dispne IM & nebulize adrenalin, sistemik KS tedavi edildi
MM	15	14	E	CVİD (TACI mutasyonu)	Seftriakson	IV	3 dk	Anafilaksi (Ürtiker, kusma)/ II	Adrenalin, sistemik KS, Antihistaminik	DPT 2 mg/mL (+)	İlaç kesildi
MKT	6.5	6	E	CİD	Seftriakson	IV	10 dk	Anafilaksi (Ürtiker, siyanoz, Dispne, öksürük, fişkırr tarzdakusma)/III	Adrenalin (2 doz), sistemik KS, salbutamol, Antihistaminik	DY	İlaç kesildi
ORM	11	7	E	CVİD	CAM	PO	15 dk	Ürtiker	Antihistaminik	DPT 20 mg/mL (-), İPT Ürtiker	İlaç kesildi
ZBH	4.5	2	K	Konjenital Nötropeni (NOTCH mutasyonu)	Filgrastim	SC	4 saat	Anjiyoödem (Göz)	Antihistaminik	DPT 300 mg/mL (+), İPT (2 kez), anjiyoödem (göz)	İlaç kesildi

K:Kadın, E:Erkek, THG:Transient Hipogamaglobulinemi ,CİD: Kombine immünyetmezlik ,KGH: Kronik granüloamatöz hastalık,CVİD:yaygın değişken immünyetmezlik, CAM:amoksisilin klavulanat, DPT:deri prik testi,İPT:ilaç provakasyon testi IV: İntravenöz, IM: İntramusküler, PO: Peroral, SC: Subkutanöz, dk:dakika,KS:Kortikosteroid, (-) Negatif, (+) Pozitif, DY:Değerlendirme yok

Tablo 4.9. İnfüzyon reaksiyonu olan hastaların klinik öykü ve tanı testleri sonuçları

	Yaş (yıl)	DHR yaşı (yıl)	Cinsiyet	Tanı	Sorumlu ilaç	İlacın Kullanım şekli	DHR gelişme süresi	Klinik Bulgular / Şiddeti	Tedavi	Tanı Yöntemi	Sonuç
SAB	17		E	XLA-Bruton agamaglobulinemi	Vankomisin	IV	1 saat	Kırmızı boyun,Maküler döküntü,kaşıntı,dispne	Sistemik KS, antihistaminik	-	2. infüzyonda kızarıklık; Yavaş infüzyon ile tolere
MÇ	10.5		E	KGH- Kronik granüloamatöz hastalık	Radyokontrast (Omnipak)	İV	1 dk	Anafilaksi/orta Ürtiker,dispne,kusma	Sistemik KS, antihistaminik	-	İlaç kesildi
HSB	16		K	CVİD	Vankomisin	IV	1 dk	Kırmızı boyun-Yaygın kızarıklık	-	-	2. infüzyonda kızarıklık; Alternatif ilaç,ilaç kesildi
HT	1,5		K	Konjenital nötropeni	Vankomisin	IV	1 saat	Kırmızı boyun-Yaygın kızarıklık	-	-	Yavaş infüzyon ile tolere
İG	6,5		E	CVİD	Vankomisin	IV	1 dk	Kırmızı boyun	-	-	Alternatif ilaç,ilaç kesildi
EDO	18		K	CD27 eksikliği	Rituximab	IV	1 saat	Yaygın makülopapüler döküntü,ateş,taşikardi,dispne	Sistemik KS, antihistaminik	-	Desensitizasyon
EYA	8.5		K	GATA2 mutasyonu	Vankomisin	IV	1 saat	Kırmızı boyun-Yüz ve ensede kızarıklık	Sistemik KS, antihistaminik	-	Yavaş infüzyon ile tolere
ENŞ	8		K	THG	Vankomisin	IV	1 saat	Kırmızı boyun-Yüz ve ensede kızarıklık,anjioödem(Göz)	Antihistaminik	-	Yavaş infüzyon ile tolere
BSÖ	10,8		K	CİD(Nemo defekti)	Amfoterisin	IV	1 dk	Kırmızı boyun-Yaygın kızarıklık		-	İlaç kesildi
BAC	11		K	Hipogamaglobulinemi	Vankomisin	IV	30 dk	Kırmızı boyun-Yüz ve ensede kızarıklık	Antihistaminik	-	Yavaş infüzyon ile tolere
AN	6.5		E	ADA eksikliği-CİD	Amfoterisin	IV	15 dk	Flushing,kaşıntı,,anjioödem (dudak),bulantı	Antihistaminik	İPT:pozitif	İlaç kesildi

K:Kadın, E:Erkek, THG:Transient Hipogamaglobulinemi, CİD: Kombine immün yetmezlik, KGH: Kronik granüloamatöz hastalık, CVİD: yaygın değişken immün yetmezlik, XLA-Bruton agamaglobulinemi , CAM: amoksisilin klavulanat, DPT: deri prik testi, İPT: ilaç provakasyon testi, IV: İntravenöz, IM: İntramusküler, PO: Peroral, SC: Subkutanöz, dk: dakika, KS:Kortikosteroid, (-) Negatif, (+) Pozitif, DY: Değerendirme yok

4.6.3. Geç Tip İlaç Reaksiyonu Geliştiren Hastaların Klinik Özellikleri

Yirmidört hastada 29 geç tip ilaç reaksiyonu değerlendirildi ve 8 hastada geç tip ilaç allerjisi tanısı kondu. Tanı kriterlerini karşılayan 2 hastaya DRESS tanısı kondu. Selektif IgA eksikliği nedeniyle izlenen bir hastada, sefdinir tedavisinin 7. gününde ateş, makülopapüler döküntü gelişti ve sistemik kortikosteroid ile tedavi edildi; serum hastalığı tanısı aldı.

Geç ilaç allerjisi öntanısı olan 21 hastaya tanısal testleri uygulanmış; deri biyopsisi ile 1 hastaya ve ilaç provokasyon testleri ile 4 hastaya geç tip ilaç allerjisi tanısı kondu. Yirmibir ilaç provokasyon testleri negatif sonuçlandı.

Bu çalışmada geç tip ilaç allerjisi tanısı alan 8 hastanın ortanca yaşı 8.1 yıl (min: 6.5 – maks: 18 yıl) olarak bulundu. Tüm hastalar erkekti (n=8, %100). En sık eşlik eden tanımlar arasında kombine immün yetmezlik (n=2), Griscelli sendromu (n=1), selektif IgA eksikliği (n=1), Ataksi telenjiyektazi (n=1), THG (n=1) ve Netherton sendromu (n=1) yer aldı. Ayrıca tanısı netleştirilememiş CVID(n=1) olan 1 hasta vardı.

Hastaların sorumlu olduğu ilaçlar incelendiğinde 2 hastada intravenöz (IV) uygulama (n=2, %25), 6 hastada oral (PO) uygulama (n=6, %75) ile ilaç verilmişti. En sık sorumlu ilaç TMP/SMX (n=2), ardından amfoterisin B, teikoplanin, meropenem (n=1), sefdinir (n=1), SAM-CAM(n=1), klaritromisin (n=1), ibuprofen (n=1) ve vankomisin (n=1) idi.

Klinik olarak en sık gözlenen tablo makülopapüler döküntü olmakla birlikte (n=4, %50). DRESS sendromu (n=2), anjiyoödem (n=1) ve serum hastalığı tablosu (n=1) izlendi. Tüm hastalarda sorumlu ilaç kesildi. Makülopapüler döküntü gelişen bir hastada vankomisin tedavisine devam edildi, lezyonlar çok artınca tedavi sonlandırıldı. Geç tip ilaç reaksiyonunun tedavisinde 4 hastada sistemik kortikosteroid tedavisi uygulandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.10. Geç tip ilaç reaksiyonu olan hastaların klinik öykü ve tanı testleri sonuçları

	Yaş (yıl)	DHR yaşı (yıl)	Cinsiyet	Tanı	Sorumlu ilaç	İlacın Kullanım şekli	DHR gelişme süresi	Klinik Bulgular / Şiddeti	Tedavi	Tanı Yöntemi	Sonuç
ET	6.5	6	E	CİD (Dnase1 egflt homozygote)	Meropenem Amfoterisin Teikoplanin	IV	9 .gün	DRESS	Sistemik KS (10 gün)	-	İlaç kesildi
MEK	6.5	2 & 4	E	Gricelli sendromu	TMP/SMX	PO		DRESS	Sistemik KS (1.10 gün-2.8 gün)	Biyopsi	İlaç kesildi
AMG	11	6	E	CİD- HLH	Vankomisin	IV	11 .gün	Yaygın makülopapüler döküntü	Topikal KS, antihistaminik	Biyopsi	Tedavi altında döküntü arttı; İlaç kesildi
AEA	6.5	5	E	Ataksi telenjipektazi	TMP/SMX	PO	3 .gün	Yaygın makülopapüler döküntü	-	İPT; Makülopapüler döküntü (+)	İlaç kesildi
EBO	9	4	E	Selektif IgA eksikliği	Sefdinir	PO	7 .gün	Serum hastalığı (ateş, Makülopapüler döküntü)	Sistemik KS, antihistaminik	-	İlaç kesildi
MAT	18	10	E	CVID	CAM SAM	PO	3 .gün	Makülopapüler döküntü	Antihistaminik	İPT; CAM & SAM, Makülopapüler döküntü (+)	İlaç kesildi
SSK	8.5	4	E	THG	Ibuprofen	PO	2 saat	Anjioödem(Dudak ve genital bölgede)	Sistemik KS, antihistaminik	İPT; dudakta anjioödem	Alternatif ilaç, İPT ile parasetamol (-)
ZA	14.5	6	K	Netherton sendromu	Klaritromisin	PO	2 .gün	Makülopapüler döküntü	-	İPT; Makülopapüler döküntü	İlaç kesildi

K: Kadın, E: Erkek, CİD: Kombine immünyetmezlik,CVID:Yaygın değişken immün yetmezlik , HLH:hemofagositik lenfhistiositoz , IPT: ilaç provakasyon testi, IV: İntravenöz, PO: Peroral, KS: Kortikosteroid, (-) Negatif, (+) Pozitif, TMP/ SMX: Trimetoprim-sülfametoksazol, CAM: amoksisilin klavulonat, SAM: Sülbaktam ampisilin

5. TARTIŞMA

Son yıllarda, teknolojideki ilerlemeler birçok hastalığın tedavisini mümkün kılmıştır, ancak ilaç kullanımının artan sıklığı aynı zamanda ilaç alerjilerinde de artışa yol açmış ve bu da giderek artan bir endişe kaynağı haline gelmiştir. İlaç aşırı duyarlılığı pediatrik uygulamada önemli bir sorundur ve ilaç alerjisi şüphesi olan hastalarda doğru tanı, ayrıntılı bir tıbbi geçmiş, fizik muayene ve daha ileri tanı testleri gerektirir. Bir çocuğa ilaç alerjisi etiketi yapıştırmak, belirli ilaçlardan ömür boyu kaçınma, daha az etkili alternatiflerin kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotiklere daha fazla maruz kalma, daha yüksek sağlık hizmeti maliyetleri, antibiyotik dirençli enfeksiyonların gelişimi ve uzun süreli hastanede kalışlar dahil olmak üzere olumsuz klinik sonuçlara yol açabilir (1; 2).

Primer immün yetmezlik bozuklukları (PID'ler), doğuştan gelen bağışıklık hataları (IEI'ler) olarak da bilinir, bağışıklık sisteminin çeşitli bileşenlerindeki kusurlarla karakterize heterojen bir kalıtsal hastalık grubudur. Bu bozukluklar öncelikle tekrarlayan enfeksiyonlar, büyüme geriliği, otoimmünite, lenfoproliferasyon, alerjiler ve artmış malignite riski ile ilişkilidir (74). Çalışmamızda, primer immün yetmezliği olan Türk çocuklarında ilaç alerjilerinin yaygınlığını ve ayrıca demografik ve klinik özellikleri ve risk faktörlerini ayırt etmeyi amaçladık.

Çalışmamızda, primer immün yetmezliği olan 820 hasta arasında 58'inde (%7) şüpheli ilaç reaksiyonu öyküsü vardı. ENDA yönergelerine göre detaylı tıbbi geçmiş incelemesi, fizik muayene ve ilaç alerjisi testi sonrasında, bu hastalarda ilaç alerjilerinin gerçek yaygınlığının %2,3 olduğu bulundu. Oranlar şu şekildeydi: IgE aracılı reaksiyonlar (%1,3), IgE aracılı olmayan reaksiyonlar (%0,97) ve infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (%1,3).

Capanoglu ve ark. (2022) tarafından yapılan geniş çaplı bir çalışmada, 5.553 çocuğun ebeveynlerine çocuklarının ilaca karşı alerjik reaksiyon yaşayıp yaşamadığı sorulmuş ve %7'si (389 çocuk) ilaç alerjisi olduğunu bildirmiş ancak, uzman değerlendirmesi sonrasında, %1,47'sinde (82 çocuk) ilaç alerjisi olduğundan şüphelenilmiş ve ileri tetkikler sonrasında yalnızca %0,05'ine (3 çocuk) doğrulanmış

tanı konulmuş. Bu çalışma, çocuklarda ilaç alerjilerinin yaygın olarak yanlış etiketlenmesini vurgulamaktadır (75). Milosevic vd. (2022) tarafından Sırbistan'da yapılan retrospektif bir çalışmada 504 çocuk değerlendirilmiştir. Bunların %83'ünde antibiyotiklere, %8,4'ünde NSAID'lere ve %3,8'inde ateş düşürücülere karşı aşırı duyarlılık öyküsü vardı. Vakaların %96,2'sinde deri reaksiyonları hikayesi olmakla birlikte, tanı testleri yalnızca %4,4'ünde ilaç alerjisini doğrulamış ve şüpheli vakaların çoğunun alerjik olmadığı gösterilmiştir (76). Erkocoglu vd. (2013) tarafından yapılan ankete dayalı bir çalışmada, ebeveynler 10.096 çocuğun %7,87'sinde (792 çocuk) erken tip ilaç aşırı duyarlılığı olduğunu bildirmiştir. Telefon anketi ile %1,16'sında (117 çocuk) ilaç alerjisiyle tutarlı bir klinik geçmiş olduğu bulunmuştur. Daha ileri tanısal değerlendirmeden sonra, ani tip aşırı duyarlılığın gerçek yaygınlığı %0,11 olarak saptanmıştır (77). Orhan ve ark. tarafından yapılan kesitsel çalışmada (2008) Karadeniz bölgesinde 6-9 yaş aralığındaki 2.855 okul çocuğu dahil edilmiş ve ebeveynler vakaların %2,8'inde şüpheli ilaç alerjisi olduğunu bildirmiştir (78). Fransa'da çeşitli sağlık sorunları nedeniyle acil servise gelen 1.426 çocuktan %6'sında şüpheli ilaç alerjisi öyküsü olmasına rağmen daha ileri tanı testleri vakaları %0,2'sinde ilaç allerjisi saptanmıştır (79). Farklı ülkelerde yapılan kesitsel tarama çalışmaları, ebeveynler tarafından bildirilen çocuklarda ilaç alerjisi sıklığını %2,8-7,8 olarak rapor etmiş, ancak bu vakaların %1-4'ü ayrıntılı testlerle doğrulanmıştır (77,79,80).

İlaç alerjileri özellikle HIV enfeksiyonlu hastalarda, kotrimoksazol, abakavir ve nevirapin gibi ilaçlarla yaygındır. Bağışıklık yeniden yapılanması, altta yatan durumlar ve genetik faktörler arasındaki etkileşim muhtemelen bu duyarlılığa katkıda bulunur (81). Bazı eşlik eden hastalıklar metabolik yolları değiştirebilir veya proinflatuar süreçleri tetikleyerek ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları riskini artırabilir (81,82). Kronik böbrek veya karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve maligniteler daha yüksek ilaç alerjisi riskleri ve şiddetli reaksiyon ölüm oranıyla ilişkilidir (81). HIV pozitif bireylerde kotrimoksazol, abakavir ve nevirapin ile hafif ila şiddetli ilaç alerjisi oranlarında artış görülmektedir (83). Kistik fibroz hastalarında antibiyotik alerjisi oranları %30-60 kadar yüksek bildirilmektedir, ancak son çalışmalar bu vakaların yalnızca yaklaşık %10'unu doğrulamaktadır (84,85).

Çalışmamız, ilaç alerjisi olan ve olmayan immün yetmezlikli çocuklar arasında yaş, tanı yaşı veya takip süresi açısından önemli bir fark bulamadı ($p>0,05$). Benzer şekilde, infüzyon reaksiyonları, IgE aracılı alerjiler veya Non-IgE aracılı alerjisi olan gruplar arasında önemli bir demografik fark (yaş, tanı yaşı, takip süresi veya cinsiyet) gözlenmedi ($p>0,05$). ABD'de yapılan bir nüfusa dayalı çalışma, şüpheli ilaç reaksiyonu yaygınlığının yaşla birlikte arttığını ve yetişkin kadınlarda en yüksek olduğunu, ancak çocuklarda cinsiyete dayalı bir fark görülmediğini buldu (83). Ponvert ve ark. (2011) 20 yaş altı 1.865 çocuğu değerlendirdi ve beta-laktam alerjisi gelişiminde yaşın veya cinsiyetin anlamlı bir rolü olmadığını buldu (86). Yaş bağımsız bir risk faktörü olmasa da, ilaç reaksiyonları çocuklarda yetişkinlere göre daha az yaygındır (82).

IgE ve non-IgE ilaç alerji tanısı olan immün yetmezlik hastalarının atopik hastalık öyküsü ve ailede immün yetmezlik öyküsü, ilaç alerjisi bulunmayan gruba göre fazlaydı. Atopik hastalık ile ilaç alerjileri arasındaki ilişki literatürde farklı sonuçlar göstermektedir. Sanchez-Borges M (2000) tarafından yapılan bir çalışma, atopik bireylerin ilaçlara karşı daha yüksek hassasiyete sahip olabileceğini ve atopinin potansiyel olarak istenmeyen ilaç reaksiyonları için önemli bir risk faktörü olabileceğini öne sürmüştür (87). Benzer bulgular Kitsos ve ark. (2022) tarafından bildirilmiş ve bu ilişkiyi desteklemiştir (88). Ancak Thong (2011) tarafından yapılan araştırmada ilaç alerjileri ile atopi arasında önemli bir bağlantı bulamamıştır (83).

İlaç alerjisi olan hasta grubunda, eşlik eden en az bir kronik hastalık oranı %68,4 ($n=13$) iken, kontrol grubunda %39,7 ($n=317$) idi ($p=0,011$). Ayrıca, otoimmün ($p=0,025$), endokrin ($p=0,031$) ve nefrolojik hastalıklar ($p=0,029$) ilaç alerjisi olan grupta daha sıklıkla görüldü. Otoimmün/endokrin hastalıklar ve ilaç alerjileri arasındaki ilişki, immüendisregülasyondan kaynaklanabilir. Watanabe ve arkadaşları (2022) tarafından yayınlanan çalışmada, otoimmün hastalıklara sahip bireylerde ilaç alerjisi sıklığının belirgin şekilde arttığını ortaya koymaktadır (89). Naisbitt ve arkadaşları, immün disregülasyonun gecikmiş tip ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yatkınlığı artırabileceğini göstermiştir (90). Laville ve ark. (2020), kronik böbrek hastalığı olan bireylerde ilaç ve aktif metabolitlerinin renal atılımının azalmasına bağlı olarak biriktiğini ve bu durumun istenmeyen ilaç reaksiyonlarının ortaya çıkmasında önemli

bir risk faktörü oluşturduğunu belirtmektedir. (91) Nefrolojik hastalıklarda, özellikle kronik böbrek hastalığında, bağışıklık sistemi aktivasyonu ve inflamasyon yaygındır. Bu durum, ilaçların immün sistemle etkileşimini artırarak alerjik reaksiyon riskini yükseltebilir (92). Çoklu kronik hastalık ve polifarmasinin ilaç yan etki risklerini artırdığı bilinmektedir. Calderón-Larrañaga ve ark. (2012), çoklu kronik rahatsızlığı olan hastalarda polifarmasinin ilaç etkileşimlerini ve yan etkilerini artırdığını göstermiştir (93).

Sepsis, ilaca alerjisi olan grupta, olmayan gruba göre daha sık görüldü ($p=0,019$). Sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna neden olarak hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık yanıtlarını etkileyebilir. Enfeksiyonun erken hiperinflamatuvar döneminde sitokin fırtınası olarak bilinen aşırı sitokin salınımı, doku hasarına ve organ disfonksiyonuna yol açabilir. Geç dönemde lenfosit apoptozunda artış ve bozulmuş antijen sunumuyla immünosupresyon gelişir. (94) Sepsis, immün sistemin bileşenlerini değiştirir ; monosit/makrofajlarda sitokin üretimini , fagositozu ve antijen sunumunu azaltırken, T/B hücrelerinin apoptozunu artırır .(95) Bu süreçte gelişen endotelial hasar, sitokin fırtınası ve immün disfonksiyon, dışarıdan uygulanan ilaçlara karşı tolerans eşiğini düşürerek alerjik reaksiyon gelişimini kolaylaştırabilir. Ayrıca sepsiste uygulanan çok sayıda ilaç (özellikle antibiyotikler ve antifungaller) alerjik reaksiyonlara zemin hazırlayabilir. Ağır klinik tablo ile seyreden immün yetmezlik durumlarında sepsis gelişme riski artmakta olup, bu hasta grubunda genellikle çoklu ilaç kullanım öyküsünde bulunması ilaç alerjisi riskinin artmasına neden olabilir.

Gruplar arasında DMARD ($p=0,019$), kolşisin ($p=0,003$), UDCA ($p=0,001$), antifungal profilaksi ($p=0,033$) ve birde fazla kronik ilaç kullanımı ($p=0,024$) ilaç alerjisi gelişimi açısından önemli farklılıklar gözlemlenmiştir. Antikoagülan kullanımı (OR: 5.026, $p=0.040$) ve G-CSF kullanımı (OR: 4.755, $p=0.046$) da anlamlı ilişki göstermiştir. Otoimmün hastalıklar için kullanılan DMARD'lar, inflamasyonu azaltmak için bağışıklık bileşenlerini düzenler. Bu ilaçlar, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak inflamasyonu baskılar. (96). Bu etkiler ilaç toleransını bozabilir ve alerji risklerini artırabilir. Kolşisin mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ederek nötrofil fonksiyonunu ve NLRP3 inflamasyonunu azaltır. (97) Anti-

inflamatuvar özelliklerine rağmen anafilaksi, DRESS gibi nadiren ciddi reaksiyonları tetikleyebilir (98,99). DMARD ve kolşisin kullanan hastalarda gözlenen ilaç alerjisi riski, doğrudan ilaca bağlı olmaktan ziyade altta yatan otoimmün hastalığın immünolojik disfonksiyonu ile ilişkili olabilir. UDCA, hepatoprotektif etkilerinin yanı sıra dendritik hücrelerin IL-12 üretimini artırarak Th2 yanıtlarını baskıladığı ve MHC 1 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.(100) Bu immünomodülatör etkiler, bazı durumlarda aşırı duyarlılık reaksiyonlarına katkıda bulunabilir. Th2 aracılı tip I reaksiyonlar yerine hücre aracılı tip IV reaksiyonları destekleyebilir. Sağlıklı bireylere uygulanan G-CSF tedavisinin eozinofil sayısını ve eozinofil granül proteinlerinin (ECP, EPO) salınımını artırdığını göstermiştir; bu bulgu, G-CSF'nin yalnızca nötrofilleri değil, eozinofiller aracılığıyla da alerjik inflamatuvar süreçleri etkileyebileceğini düşündürmektedir.(101) Araştırmalar, G-CSF uygulamasıyla Th2 ve Treg ilişkili gen ekspresyonunu artarken, Th1 ve Th17 yanıtlarıyla ilişkili genlerin azaldığını göstermiştir(102). Bu durum G-CSF'in ilaç alerjisine yatkınlık oluşturmasıyla ilişkilendirilebilir.

Çoklu ilaç kullanımı, özellikle pediatrik hasta grubunda, ilaç alerjisi gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Polifarmasi, farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimleri artırarak, ilaç metabolitlerinin birikimine, bağışıklık sisteminin aşırı uyarılmasına ve tolerans mekanizmalarının bozulmasına yol açabilir. Bu durum, immün sistemin yanlış tanımlamalar yapmasına neden olarak immün aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarını kolaylaştırır. Ayrıca ilaç metabolitlerinin birikmesi ve sitokin uyarımı gibi mekanizmalar da aşırı duyarlılığı tetikleyebilir (103). Wolff ve ark. (2021) polifarmasiyi ilaç etkileşimleri ve uygunsuz kullanım yoluyla artan yan etkilerle ilişkilendirmiştir. Mori ve ark. (2024) polifarmasiyi, yüksek dozları ve parenteral uygulamayı pediatrik aşırı duyarlılık risk faktörleri olarak tanımlamıştır. Bu bulgular, immünomodülatör ilaçların ve polifarmasinin, muhtemelen bağışıklık toleransını bozarak ilaç alerjisi risklerini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. (103,104)

Çalışmamızda, 820 primer immün yetmezlik hastası tarandı ve 58'i (%7,1) şüpheli ilaç alerjileri açısından değerlendirildi. Reaksiyonlar erken tip (53%, n=31) veya gecikmiş tip (41,3%, n=24) olarak sınıflandırıldı. 8 ay-18 yaş arası 97 çocuk ile

yapılan 180 şüpheli ilaç alerjisi reaksiyonunu değerlendirildiği tek merkezli çalışmada şüpheli ilaç reaksiyonların %53,9'u erken tip ve %46,1'i geç tip ilaç alerjisiydi.Öncelikli olarak beta-laktamlara, NSAID'lere ve antikonvülzanlara karşı olduğu bulunmuştur (80).

Çalışmamızda 31 hastada, toplam 36 reaksiyonla, erken tip ilaç reaksiyonu ön tanısı gözlemlendi. Bunlar arasında, 22 hastaya erken tip ilaç alerjisi teşhisi kondu .11 vaka IgE aracılı ilaç alerjileri olarak tanımlanırken, 11 vaka infüzyonla ilişkili reaksiyon tanısı aldı. IgE aracılı reaksiyonlar için, şüpheli ilaçlarla yapılan deri testleri beş vakada pozitif sonuç verdi. Seftriakson (n=3), amikasin (n=1) ve filgrastim (n=1) için pozitif yanıtlar kaydedildi. İlaç provokasyon testleri (DPT'ler), dört vakada IgE aracılı aşırı duyarlılığı doğruladı ve CAM (n=2), amfoterisin (n=1) ve seftriakson (n=1) için tanılar belirlendi. Ankara'da yapılan bir popülasyona dayalı çalışmada, ebeveyn tarafından bildirilen erken tip ilaç aşırı duyarlılığının yaygınlığının %7,87 olduğu, ancak ayrıntılı klinik değerlendirme ve tanı testlerinden sonra gerçek sıklığın yalnızca %0,11 olduğu bulundu. Bu, yalnızca klinik geçmişe güvenmenin sınırlamalarını vurgular ve doğrulayıcı testlere olan ihtiyacın altını çizer (77). Çocuklarda, erken tip reaksiyonların en yaygın tetikleyicileri arasında beta-laktam antibiyotikler (özellikle penisilinler ve sefalosporinler), NSAID'ler bulunur (27). Çalışmamız ayrıca beta-laktamların immün yetmezliği olan hastalarda ilaç alerjilerinin en sık nedeni olduğunu buldu.

Gonzalez-Cavero ve ark. (2019) filgrastim uygulamasından dört saat sonra yaygın ürtiker, yüz ödemi ve göz-burun kaşınması geliştiren ve antihistaminikler ve steroidler gerektiren 2 yaşında bir kız çocuğunu tanımladı. Sonraki döngüler benzer semptomları tetikledi ve desensitizasyonu gerektirdi (105). Kendigelen ve ark. (2016) sodyum metabisülfitle amikasin sonrası prematüre bir yenidoğanda anafilaksi bildirdi (106). Calapai ve ark. (2016) seftriakson enjeksiyonundan sonra 4 yaşında bir çocukta ölümcül anafilaktik şoku belgeledi (107). Geniş ve ark. 2024 üçü hematolojik malignite, biri tüberküloz menenjit ve biri kronik granülomatöz hastalık tanılı olmak üzere, yaşları 5 ile 12 arasında değişen beş hastada, lipozomal amfoterisin B'ye karşı anafilaksi geliştiğini ve sonrasında desensitizasyon uygulandığını bildirdi (108).

Çalışmamızda rituximab alan bir hastada breakthrough reaksiyonu gözlemlendi. CVID'li 4 yaşında bir erkek çocukta ilk infüzyon döngüsünün 60. dakikasında ürtikeryal döküntü geliştirmiş antihistaminikle müdahale edilmiş izlemdeki kürlerinde premedikasyona uygulamasına rağmen ürtiker, dispne, stridor gelişmesi nedeniyle im ve inhale adrenalin, sistemik steroid ile müdahale edilmiştir. Görgülü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, rituksimaba bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen 24 hastaya toplam 141 hızlı ilaç desensitizasyonu uygulanmıştır. Bu uygulamalar sırasında 14 hastada (%58) breakthrough reaksiyon geliştiği bildirilmiştir.(109)

Çalışmamızda infüzyon reaksiyonları en sık vankomisine (n=7) bağlıydı, bunu amfoterisin B (n=2), rituksimab (n=1) ve radyokontrast madde (n=1) izledi. Vankomisin hızlı infüzyonu, kızarıklık, kaşıntı ve hipotansiyonla karakterize histamin aracılı bir reaksiyon olan "Kırmızı Boyun Sendromu"na neden olabilir ve görülme sıklığı %3,7 ile %47 arasında değişir (110). Tanı klinik gözleme dayanır; triptaz seviyeleri genellikle normal kalır, ancak histamin yükselebilir. Antihistaminik ilaçlarla ön tedavi şiddeti azaltabilir (111). Jung ve ark. (2014), 3.104 rituksimab uygulamasının %12,5'inde infüzyon reaksiyonları olduğunu ve bunların %40,5'inin ilk infüzyon sırasında meydana geldiğini belirtti. Premedikasyon (örn. kortikosteroidler) infüzyon reaksiyonu gelişme riskini azaltabilir. (112)

Konvansiyonel amfoterisin B (c-AmB) kullanımı sırasında yetişkin hastaların %20-50'sinde infüzyon reaksiyonu görülür. Andrew EC.ve ark. tarafından amfoterisin tedavisi alan 115 çocuk hastanın değerlendirildiği çalışmada %77,3 'ünde infüzyon reaksiyonu geliştiği görülmüş ; lipozomal ve klasik formülasyon arasında erişinlerden farklı olarak infüzyon reaksiyon görülmesi açısından fark bulunmamıştır.(113)

Çalışmamızdaki bir hastada noniyonik monomerik iyohekzöl ile infüzyon reaksiyonu vardı. Kontrast madde reaksiyonları, kullanılan kontrast türüne ve hasta geçmişine bağlı olarak vakaların %0,2-17'sinde meydana gelir (114). İyonik olmayan iyotlu kontrast, %0,48 oranında erken tip aşırı duyarlılık riski taşır (115). Düşük öngörü değeri nedeniyle rutin deri testi önerilmez (116).

Geç tip reaksiyonlar 24 hastada 29 reaksiyonda tanımlandı ve sadece sekizinin gerçek ilaç alerjisi olduğu doğrulandı. Tanılar arasında DRESS sendromu (n=2, TMP/SMX, amfoterisin, teikoplanin ve meropenem ile bağlantılı) ve serum hastalığı (n=1, sefdinir) vardı. Geç ilaç alerji öntanısı olan 21 hastaya tanısal testleri uygulanmış; deri biyopsisi ile 1 hastaya ve ilaç provokasyon testleri ile 4 hastaya geç tip ilaç allerjisi tanısı kondu . En sık sorumlu ilaç TMP/SMX (n=2), ardından amfoterisin ,teikoplanin,meropenem (n=1), sefdinir (n=1) , SAM-CAM(n=1), klaritromisin (n=1), ibuprofen (n=1) ve vankomisin (n=1) idi. Klinik sunumlar arasında makulopapüler döküntü (n=4), DRESS (n=2), anjiyoödem (n=1) ve serum hastalığı (n=1) vardı. 1.026 çocuğu değerlendiren bir çalışmada beta-laktam antibiyotiklere karşı %7,4 oranında doğrulanmış geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu oranı bulundu; ürtiker ve makulopapüler döküntü en yaygın bulgular (117). Hacettepe Üniversitesi'nden yapılan bir araştırmada, şüpheli klaritromisin kaynaklı geç tip reaksiyonlar için değerlendirilen çocukların %6'sında, öncelikle makulopapüler döküntüler şeklinde ortaya çıkan doğrulanmış vakalar olduğu bildirildi (118). Bir vaka raporunda, ibuprofen kullanımından sonra 7 yaşında bir kız çocuğunda Stevens-Johnson sendromu tanımlandı ve NSAID'lerin çocuklarda nadiren şiddetli deri reaksiyonlarına neden olabileceğini gösterdi (119). Kistik fibrozisli çocuklarda yapılan bir çalışmada, 219 hastadan 22'sinde toplam 24 şüpheli ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu saptanmış; bunların %66,6'sı geç tip reaksiyon olarak değerlendirilmiştir. Trimetoprim-sülfametoksazol ile geç tip reaksiyonu olan 2 hastada (%0,9) uygulanan ilaç provokasyon testlerinin tamamı pozitif sonuç vermiştir (120).

Çalışmamız iki vakada DRESS sendromunu tanımladı.DRESS sendromu (Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Reaksiyonu), çocuklarda nadir görülse de yaşamı tehdit edici potansiyel taşır. Tayland'da yapılan bir çalışmada (2020-2021), ortalama yaş 9,5 yıl ve erkek predominansı olan (%54,5) 22 pediatrik vaka belgelendi .Antikonvülzanlar (%54,5) ve antibiyotikler (%27,3) en sık tetikleyicilerdi (121). Başka bir çalışmada DRESS, 58 pediatrik hastanın %27,6'sında bulundu, başlıca nedenler antibiyotikler (%51,7) ve antiepileptikler (%31) idi (122). İmmün yetmezliği olan hastalar, anormal T hücresi tepkileri ve herpes virüsü reaktivasyonu (HHV-6, HHV-7, EBV) nedeniyle daha yüksek DRESS riskiyle karşı karşıyadır; burada CD4+ T hücreleri ilaç antijenlerini hedeflerken CD8+ T hücreleri enfekte hücrelere saldırır

ve doku hasarına neden olur (123). DRESS tanısı , ateş ,döküntü ,lenfadenopati, eozinofili ve organ tutulumunu değerlendiren RegiSCAR kriterlerine dayanır.Tam kan sayımı,karaciğer/böbrek fonksiyon testleri ,eozinofil sayısı ,HHV-6/7 ve EBV için viral seroloji ,yama testi ve deri biyopsisi tanıyı destekleyici tetkiklerdir (124) .Genel popülasyonda DRESS insidansı, daha düşük pediatrik oranlarla 1/1.000 ila 1/10.000 ilaç maruziyeti arasında değişmektedir. Ortanca başlangıç yaşı, cinsiyete bağlı olmaksızın 9 yıldır. Çocuklarda DRESS, Stevens-Johnson sendromundan veya toksik epidermal nekrolizden daha sık görülür. Yaygın tetikleyiciler arasında ,antiepileptikler (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) ve allopurinol yer almaktadır. Antibiyotikler çocuklarda DRESS sendromu vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (125) .Charfi O, ve ark. yayınladığı vaka sunumunda ,31 yaşında böbrek nakli alıcısı, lipozomal amfoterisin B'nin 17. gününde döküntü ve yüksek karaciğer enzimleri geliştirdi, ilaç kesildikten sonra düzeldi (126).79 yaşında bir erkekte vankomisin sonrası döküntü, eozinofili ve pnömonit görüldü ve teikoplanin ile tekrarladığı bu vakada dress sendromunun vankomisin ve teikoplanin arasında çapraz reaksiyon sonucu geliştiğini düşündürmektedir (127). 53 yaşında bir kadında meropenem kaynaklı DRESS, yama ve lenfosit aktivasyon testleri ile teşhis edildi (128).

Çalışmamızda, selektif IgA eksikliği olan bir hastada sefdinirin 7. gününde ateş ve makülopapüler döküntü gelişti ve serum hastalığı benzeri reaksiyon (SSLR) olarak değerlendirildi. Şüpheli ilaç kesilmiş ve semptomatik tedavi uygulanmıştı. Sefdinir ile ilişkili SSLR vakaları literatürde mevcuttur. Örneğin, 22 aylık bir çocukta sefdinir kullanımı sonrası yaygın döküntü, ateş ve eklem ağrıları gelişmiş ve SSLR tanısı konulmuştur (129). Heterolog proteinler tarafından tetiklenen bir tip III aşırı duyarlılık reaksiyonu olan SSLR, ateş, döküntü ve poliartrit ile kendini gösterir. Pediatrik vakalarda genellikle klasik serum hastalığı yerine SSLR sık görülür (130). Sefalosporinler arasında sefaklor en sık SSLR'ye neden olur ve antibiyotikle ilişkili vakaların %80'inden fazlasını oluşturur (131). Tanı, tipik olarak maruziyetten 1-3 hafta sonra ortaya çıkan klinik bulgulara dayanır. Klasik serum hastalığının aksine, pediatrik SSLR vakalarının %25-70'inde ateş olmayabilir (130). Laboratuvar bulguları eozinofili ve hafif transaminaz yüksekliğini içerebilir. Tedavi, ilacın kesilmesine ve destekleyici önlemlere odaklanır.

Sonuç olarak ;çalışmamızda pediatrik yaş grubunda ilaç alerjisi ön tanısı alan primer immünyetmezlikli hastaların demografik özellikleri ,ilaç reaksiyonlarında görülen semptomlar ile ilaç alerjisi tanısı arasındaki ilişki incelenmiştir. İlaç alerjisi şüphesi olan primer immünyetmezlikli hastaların %2,3'ünde gerçek ilaç alerjisi tespit edilmiştir.IgE aracılı reaksiyon oranı: %1.3 , Non-IgE aracılı reaksiyon oranı: %0.97 , İnfüzyon ilişkili reaksiyon oranı: %1.3'tü. Eşlik eden birden fazla kronik hastalık ,altta yatan atopik hastalık ,polifarmasi ve sepsisin ilaç alerjisi için riski arttırmaktadır.Çalışmamız primer immünyetmezlikli çocuklarda ilaç alerjileri konusunda yapılacak prospektif araştırmalar için yol gösterici olacaktır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Primer immün yetmezlik tanılı 820 hasta tarandı ve şüpheli ilaç reaksiyonu öyküsü olan 58 hasta (%7) hasta tespit edildi. Bu hastalardan 68 şüpheli ilaç reaksiyonu öyküsü alındı. 11 hastada (%1.3) IgE aracılı ve 8 hastada Non-IgE aracılı (%0.97) ilaç allerjisi saptandı. Ayrıca 11 hastada (%1.3) infüzyon reaksiyonu görüldü
2. IgE aracılı ilaç allerjisi olan hastaların; %54.5'inde antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlik, %18.2'sinde kombine immün yetmezlik, %18.2'sinde özgül olmayan immün sistem bozukluğu ve %9.1'inde immün disregülasyon tanısı vardı. Non-IgE aracılı ilaç allerjisi olan hastaların ; %37.5'inde kombine immün yetmezlik, %25'inde sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlik, %25'inde antikor eksikliği ve %12.5'inde immün disregülasyon tanısı vardı. İlaç allerjisi olan ve kontrol grubu karşılaştırıldığında immün yetmezlik tanı dağılımları benzerdi
3. Demografik özellikler (yaş, tanı yaşı , izlem süresi ,cinsiyet, büyüme parametreleri) , hastada astım ve ailede atopik hastalık ilaç alerjisi için risk faktörü değildi.Ayrıca , tüm gruplarda cinsiyet dağılımı benzerdi.
4. Ailede immünyetmezlik öyküsü, hastada atopik hastalık öyküsü immünyetmezlikli hastalarda ilaç alerjisi gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur.
5. Yaşamı boyunca en az 1 kez pnömoni geçirme hikayesi ilaç alerjisi grubunda (%63.2) ve hayat boyu en az 1 kez sepsis geçiren hasta oranı (%42.1) ilaç alerjisi olmayan gruba göre daha yüksek oranda bulunmuştur.Sepsis öyküsü, ilaç alerjisi gelişimiyle anlamlı ilişki göstermiştir (OR: 3.275, p=0.012).
6. Eşlik eden otoimmün hastalık ve nefrolojik hastalık olmasında ilaç alerjisi gelişimi açısından anlamlı bulunmuştur .
7. En az bir kronik hastalığı olan bireylerde ilaç alerjisi gelişme riski anlamlı şekilde artmıştır (OR: 2.092, p<0.001). Bu risk, en az iki kronik hastalığı olanlarda daha da belirgin hale gelmektedir (OR: 3.245, p=0.020).
8. Kronik ilaç kullanımı, immünyetmezlikli hastalarda ilaç alerjisi gelişimi açısından değerlendirildiğinde ; antifungal profilaksi , DMARD , antikoagülan

,G-CSF ,Kolşisin ve Ursodeoksikolik asit (UDCA) kullanımı anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmıştır.

9. Birden fazla kronik ilaç kullanımı arttıkça ilaç alerjisi gelişme riski de anlamlı şekilde artmaktadır: ≥ 1 ilaç (OR: 5.466, $p=0.024$), ≥ 2 ilaç (OR: 5.589, $p=0.002$), ≥ 3 ilaç (OR: 4.809, $p=0.001$), ≥ 4 ilaç (OR: 3.031, $p=0.028$).
10. Erken tip ilaç reaksiyonları vakalarının çoğunluğunu oluşturunuyordu (22 hasta). IgE aracılı reaksiyonlarda en sık semptomlar; ürtiker (%46,1), anafilaksi (%38,5) ve anjiyoödemdi (%23,1). İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlarda en sık semptomlar; "Kırmızı boyun sendromu"(%50), anafilaksi(%14,3) ve anjiyoödemdi(%14,3). IgE aracılı reaksiyonlar en sık sorumlu ilaç ;seftriakson (%46,1), rituksimab (%15,4), amikasindi (%7,7). İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar en sık vankomisin (%64,3) ve amfoterisin B (%21,4) ilişkiliydi. IgE-aracılı ilaç alerjisi tanısı 5 hastada deri testi ile, 4 hastada ilaç provokasyon testi ile kondu. İnfüzyon reaksiyonu gelişen hastalara klinik değerlendirme ile tanı konuldu.
11. Geç tip ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında en yaygın semptomlar; makülopapüler döküntü (%50), DRESS sendromu (%25), serum hastalığıydı (%12,5). Geç tip ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının en sık nedeni trimetoprim/sülfometoksazol(%25), amoksisilin-klavulanat(%12,5), meropenemdi(%12,5).İlaç provakasyon testleri(%50 pozitif) ve DRESS/makülopapüler döküntü için biyopsi (%25) ile tanı konuldu.
12. Yüksek riskli gruplar (kronik hastalıkları olan, sık ilaç kullanan veya atopik rahatsızlıkları olan hastalar) ilaç reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir.
13. Objektif testler (deri testleri, provokasyon testleri) tanıları doğrulamak ve gereksiz ilaç kısıtlamalarından kaçınmak için önemlidir.
14. Gelecekteki çalışmalarda, immün yetmezliği olan hastalarda ilaç aşırı duyarlılığına yatkın hale getiren immünolojik mekanizmalarının aydınlatılması ve ilaç alerjisi değerlendirmesi için standart tanı protokollerinin geliştirilmesi önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Rukasin CRF, Norton AE, Broyles AD. *Pediatric Drug Hypersensitivity*. Curr Allergy Asthma Rep. 2019 Feb 22;19(2):11.
2. Lutfeali S, Khan DA.. *Pediatric drug allergies: Update on beta-lactam, nonsteroidal anti-inflammatory drug, and chemotherapy reactions*. Immunology and Allergy Clinics of North America, 2021.41: 667–683.
3. Nelson RW, Geha RS, McDonald DR.. *Inborn errors of the immune system associated with atopy*. Frontiers in Immunology ,2022. 13: 860821.
4. Vaseghi-Shanjani M, Snow AL, Margolis DJ, Latrous M, Milner JD, Turvey SE, Biggs CM. *Atopy as Immune Dysregulation: Offender Genes and Targets*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Jul;10(7):1737-1756.
5. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. *Inborn errors of human immunity: 2019 update of the classification of the International Union of Immunological Societies Expert Committee*. Journal of Clinical Immunology, 2020 .40(1): 24–64.
6. Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, Su HC. *Human inborn errors of immunity: An expanding universe*. Science Immunology, 2020 .5(49): eabb1662.
7. Cantoni N, Recher M. . *Primäre und sekundäre Immundefizienz [Primary and secondary immunodeficiencies]*. Therapeutische Umschau. Revue therapeutique, 2014.71(1), 31–43.
8. Bisgin A, Boga I, Yilmaz M, Bingol G, Altintas D. *The Utility of Next-Generation Sequencing for Primary Immunodeficiency Disorders: Experience from a Clinical Diagnostic Laboratory*. Biomed Res Int. 2018 May 16;2018:9647253.
9. Thakar MS, Logan BR, Puck JM, Dunn EA, Buckley RH, Cowan MJ, et al . *Measuring the effect of newborn screening on survival after haematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency: a 36-year longitudinal study from the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium*. Lancet. 2023 Jul 8;402(10396):129-140.
10. Al-Mousa H, Barbouche MR. *Genetics of Inborn Errors of Immunity in highly consanguineous Middle Eastern and North African populations*. Seminars in immunology, 2023. 67, 101763.
11. Aghamohammadi A, Rezaei N, Yazdani R, Delavari S, Kutukculer N, Topyildiz E, et al. *Consensus Middle East and North Africa Registry on Inborn Errors of Immunity*. Journal of clinical immunology, 2021. 41(6), 1339–1351.

12. Menzin J, Sussman M, Munsell M, Zbrozek A. *Economic impact of infections among patients with primary immunodeficiency disease receiving IVIG therapy*. ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR, 2014. 6, 297–302.
13. Elsink K, van Montfrans JM, van Gijn ME, Blom M, van Hagen PM, Kuijpers TW, et al. *Cost and impact of early diagnosis in primary immunodeficiency disease: A literature review*. Clin Immunol. 2020 Apr;213:108359.
14. Anchoo C, Lev A, Simon AJ, Levy S, Mandola A, Frizinsky S ,et al. *Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency and impact of newborn screening on overall survival: A single referral center study*. J Allergy Clin Immunol. 2025 Jun;155(6):1800-1812.
15. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. *Inborn errors of immunity in humans: 2019 update of the IUIS phenotypic classification*. J Clin Immunol. 2020 Jan;40(1):66-81.
16. Jeffrey ,1993.Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board. (1993). *10 warning signs of primary immunodeficiency diseases*. Retrieved from <http://immunodeficiency.ca/primary-immunodeficiency/10-warning-signs/>
17. Barış HE, Kıyıkım A, Nain E, Özen AO, Karakoç-Aydiner E, Barış S. *The plethora, clinical manifestations and treatment options of autoimmunity in patients with primary immunodeficiency*. Turk Pediatri Ars. 2016 Dec 1;51(4):186-192.
18. Reilly L, Emonts M. *Recurrent or unusual infections in children - when to worry about inborn errors of immunity*. Ther Adv Infect Dis. 2023 Apr 17;10:20499361231162978.
19. Cekic S, Metin A, Aytekin C, Edeer Karaca N, Baris S, Karali Y, et al. *The evaluation of malignancies in Turkish primary immunodeficiency patients; a multicenter study*. Pediatr Allergy Immunol. 2020 Jul;31(5):528-536.
20. Renzi S, Langenberg-Ververgaert KPS, Waespe N, Ali S, Bartram J, Michaeli O, et al. *Primary immunodeficiencies and their associated risk of malignancies in children: an overview*. Eur J Pediatr. 2020 May;179(5):689-697.
21. Takasawa K, Kanegane H, Kashimada K, Morio T. *Endocrinopathies in Inborn Errors of Immunity*. Front Immunol. 2021 Nov 23;12:786241.
22. Sokol K, Milner JD. *The overlap between allergy and immunodeficiency*. Curr Opin Pediatr. 2018 Dec;30(6):848-854.
23. El-Sayed ZA, El-Ghoneimy DH, Ortega-Martell JA, Radwan N, Aldave JC, Al-Herz W, et al. *Allergic manifestations of inborn errors of immunity and their impact on the diagnosis: A worldwide study*. World Allergy Organ J. 2022 Jun 17;15(6):100657.

24. Temesgen Z, Beri G. *HIV and drug allergy*. Immunol Allergy Clin North Am. 2004 Aug;24(3):521-31, viii.
25. Phillips E, Mallal S. *Drug hypersensitivity in HIV*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007 Aug;7(4):324-30.
26. 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.
27. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. *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 Feb;71(2):149-61.
28. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. *Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017 Oct;119(4):362-373.e2.
29. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. *European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations*. Allergy. 2003 Sep;58(9):854-63.
30. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Bahceci S, Haktanir Abul M, Can D, Usta Guc BE, et al. *Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients: A Multicenter Study*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 May-Jun;5(3):757-763.
31. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. *Antibiotic allergy*. Lancet. 2019 Jan 12;393(10167):183-198.
32. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. *Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009 Mar;102(3):179-87.
33. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. *Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment*. J Allergy Clin Immunol. 2009 Dec;124(6):1259-66.
34. Rawlins, M. D., & Thompson, J. W. *Pathogenesis of adverse drug reactions*. In D. M. Davies (Ed.), Textbook of adverse drug reactions. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1981. p.11
35. Edwards IR, Aronson JK. *Adverse drug effects: Definitions, classification, diagnosis, management, surveillance*. Lancet. 2000 Oct 7;356(9237):1255-9..
36. Schnyder B, Pichler WJ. *Mechanisms of drug-induced allergy*. Mayo Clin Proc. 2009 Mar;84(3):268-72.

37. 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 Jan;129(1):263-6.
38. Adair K, Meng X, Naisbitt DJ. *Drug hapten-specific T-cell activation: Current status and unanswered questions*. Proteomics. 2021 Sep;21(17-18):e2000267.
39. Pichler, W. J., et al. *Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity*. Allergy, 2019. 74(8): 1457–1471.
40. Wheatley LM, Plaut M, Schwaninger JM, Banerji A, Castells M, Finkelman FD, et al. *Report from the NIAID workshop on drug allergy*. J Allergy Clin Immunol. 2015 Aug;136(2):262-71.e2.
41. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. *Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms*. Med Clin North Am. 2010 Jul;94(4):645-64, xv.
42. Posadas SJ, Pichler WJ. *Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts*. Clin Exp Allergy. 2007 Jul;37(7):989-99.
43. Pichler, W. J., et al. *Delayed drug hypersensitivity reactions*. Ann Intern Med. 2003 Oct 21;139(8):683-93.
44. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, et al. *Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. Allergy. 2017 Jul;72(7):1006-1021.
45. Yawalkar, N. *Drug hypersensitivity*. Acta Clin Belg. 2009 Nov-Dec;64(6):529-33.
46. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. *Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: Pathogenesis and diagnostic tests*. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19(2):80-90.
47. Sanderson JP, Naisbitt DJ, Farrell J, Ashby CA, Tucker MJ, Rieder MJ, et al. *Sulfamethoxazole and its metabolite nitroso sulfamethoxazole stimulate dendritic cell costimulatory signaling*. J Immunol. 2007 May 1;178(9):5533-42.
48. Chung WH, Hung SI, Chen YT. *Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007 Aug;7(4):317-23.
49. Pichler, W. J., et al. *Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity*. Allergy. 2019 Aug;74(8):1457-1471.
50. Asero R. *Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders*. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999 Jun;82(6):554-8.

51. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS, et al. BSACI. *BSACI guidelines for the management of drug allergy*. Clin Exp Allergy. 2009 Jan;39(1):43-61.
52. Joint Task Force on Practice Parameters. (2010). *Drug allergy: An updated practice parameter*. Annals of Allergy, Asthma, and Immunology, 105: 259–273.
53. Kerns D, Shira JE, Go S, Summers RJ, Schwab JA, Plunket DC. *Ampicillin rash in children. Relationship to penicillin allergy and infectious mononucleosis*. Am J Dis Child. 1973 Feb;125(2):187-90.
54. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. Ann Intern Med. 2004 Jun 15;140(12):1001-6.
55. Volcheck GW. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. Immunol Allergy Clin North Am. 2004 Aug;24(3):357-71, v.
56. Audicana MT, Ortega N, Lobera T, Blanca-López N, De la Parte B, García I, et al. *Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (Drug Allergy Committee). Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAIC) Vision of Drug Provocation Tests*. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021 Oct 25;31(5):385-403.
57. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, Laguna JJ, Arcolaci A, Bonadonna P, et al. *EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing*. Allergy. 2024 Mar;79(3):565-579.
58. Aberer W, Kränke B. *Provocation tests in drug hypersensitivity*. Immunol Allergy Clin North Am. 2009 Aug;29(3):567-84.
59. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A ,et al. *General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement*. Allergy. 2010 Nov;65(11):1357-66.
60. Hamilton RG, Franklin Adkinson N Jr. *In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders*. J Allergy Clin Immunol. 2004 Aug;114(2):213-25.
61. Ocmant A, Peignois Y, Mulier S, Hanssens L, Michils A, Schandené L. *Flow cytometry for basophil activation markers: the measurement of CD203c up-regulation is as reliable as CD63 expression in the diagnosis of cat allergy*. J Immunol Methods. 2007 Mar 30;320(1-2):40-8.
62. Beeler A, Zaccaria L, Kawabata T, Gerber BO, Pichler WJ. *CD69 upregulation on T cells as an in vitro marker for delayed-type drug hypersensitivity*. Allergy. 2008 Feb;63(2):181-8.
63. Pichler WJ, Tilch J. *The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity*. Allergy. 2004 Aug;59(8):809-20.

64. de Weck AL, Sanz ML. *Cellular allergen stimulation test (CAST) 2003, a review*. J Investig Allergol Clin Immunol. 2004;14(4):253-73.
65. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. *Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics*. Allergy. 2004 Nov;59(11):1153-60.
66. 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 beta-lactams in children*. Pediatr Allergy Immunol. 2018 Feb;29(1):84-89.
67. Rerkpattanapipat T, Chiriac AM, Demoly P. *Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011 Aug;11(4):299-304.
68. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2014). *Drug allergy: Diagnosis and management of drug allergy in adults, children and adolescents*. London: National Clinical Guidelines Centre (UK).
69. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. *The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology*. Allergy. 2007 Aug;62(8):857-71.
70. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. *Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist?* Br J Dermatol. 2007 Mar;156(3):609-11.
71. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. *Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes*. J Allergy Clin Immunol. 2018 Jul;142(1):159-170.e2.
72. Yorulmaz A, Akın F, Sert A, Ağır MA, Yılmaz R, Arslan Ş. *Demographic and clinical characteristics of patients with serum sickness-like reaction*. Clin Rheumatol. 2018 May;37(5):1389-1394.
73. J Pediatr Pharmacol Ther. 2022 Aug 19;27(6):537–544).
74. Castagnoli R, Lougaris V, Giardino G, Volpi S, Leonardi L, La Torre F, et al. *Inborn errors of immunity with atopic phenotypes: A practical guide for allergists*. World Allergy Organ J. 2021 Feb 22;14(2):100513.
75. Capanoglu M, Erkocoglu M, Kaya A, Dibek Misirlioglu E, Ginis T, Toyran M, et al. *Confirmation of drug allergy in a general pediatrics outpatient clinic*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022 Dec;129(6):784-789.

76. Milosevic K, Malinic M, Plavec D, Lekovic Z, Lekovic A, Cobeljic M, et al. *Diagnosing Single and Multiple Drug Hypersensitivity in Children: A Tertiary Care Center Retrospective Study*. Children (Basel). 2022 Dec 12;9(12):1954.
77. Erkoçoğlu M, Kaya A, Civelek E, Ozcan C, Cakir B, Akan A, et al. *Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children*. Pediatr Allergy Immunol. 2013 Mar;24(2):160-7.
78. 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.
79. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. *Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis*. Clin Exp Allergy. 2008 Jan;38(1):191-8.
80. 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.
81. Demoly P, Viola M, Gomes ER, Romano A. *Epidemiology and causes of drug hypersensitivity*. Pichler EJ(ed), Drug hypersensitivity. Basel: Karger; 2007. p.2-17.
82. Gomes ER, Kuyucu S. *Epidemiology and Risk Factors in Drug Hypersensitivity Reactions*. Curr Treat Options Allergy 2017; 4:239-257
83. Thong BY, Tan TC. *Epidemiology and risk factors for drug allergy*. Br J Clin Pharmacol. 2011 May;71(5):684-700.
84. Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CM, Bell SC. *Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis*. J Cyst Fibros. 2007 Jul;6(4):297-303.
85. Matar R, Le Bourgeois M, Scheinmann P, de Blic J, Ponvert C. *Beta-lactam hypersensitivity in children with cystic fibrosis: a study in a specialized pediatric center for cystic fibrosis and drug allergy*. Pediatr Allergy Immunol. 2014 Feb;25(1):88-93.
86. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, et al. *Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests*. Pediatr Allergy Immunol. 2011 Jun;22(4):411-8.
87. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. *Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000 Jan;84(1):101-6.
88. Kitsos N, Cassimos D, Trypsianis G, Xinias I, Roilides E, Grivea I, et al. *Drug allergy evaluation in children with suspected mild antibiotic allergy*. Front Allergy. 2022 Dec 5;3:1050048.

89. Watanabe Y, Yamaguchi Y. *Drug allergy and autoimmune diseases*. Allergol Int. 2022 Apr;71(2):179-184.
90. Naisbitt DJ, Olsson-Brown A, Gibson A, Meng X, Ogebe MO, Taylor A, et al. *Immune dysregulation increases the incidence of delayed-type drug hypersensitivity reactions*. Allergy. 2020 Apr;75(4):781-797.
91. Laville SM, Gras-Champel V, Moraghy J, Metzger M, Jacquelinet C, Combe C, et al. *Adverse Drug Reactions in Patients with CKD*. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Aug 7;15(8):1090-1102.
92. Anders HJ, Ryu M. *Renal microenvironments and macrophage phenotypes determine progression or resolution of renal inflammation and fibrosis*. Kidney Int. 2011 Nov;80(9):915-925.
93. Calderón-Larrañaga A, Poblador-Plou B, González-Rubio F, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM, Prados-Torres A. *Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: are we doing things well?* Br J Gen Pract. 2012 Dec;62(605):e821-6.
94. Delano MJ, Ward PA. *Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality?* J Clin Invest. 2016 Jan;126(1):23-31.
95. Cao M, Wang G, Xie J. . *Immune dysregulation in sepsis: experiences, lessons and perspectives*. Cell Death Discov. 9, 465 (2023).
96. Manolios N., Hou G. *Anti-inflammatory Effects of First-line Anti-arthritis Drugs on T-cell Activation*. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem. 2023;21(3):188-193.
97. Li Y, Zhang Y, Lu J, Yin Y, Xie J, Xu B. *Anti-inflammatory mechanisms and research progress of colchicine in atherosclerotic therapy*. J Cell Mol Med. 2021 Sep;25(17):8087-8094.
98. Sewell C, Daniels P, Schend J, Hostoffer R. *A cautionary tale of an ancient drug: Colchicine-induced anaphylaxis*. Scholar: Pilot and Validation Studies, 2021. 2(1), 9–10.
99. McEldowney SJ, Subramanian HN, Hussain I. *DRESS syndrome associated with colchicine, insulin glargine, and cefotaxime*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2005. 115(2, Supplement), S241.
100. Willart MA, van Nimwegen M, Grefhorst A, Hammad H, Moons L, Hoogsteden HC, et al. *Ursodeoxycholic acid suppresses eosinophilic airway inflammation by inhibiting the function of dendritic cells through the nuclear farnesoid X receptor*. Allergy 2012
101. Karawajczyk M, Höglund M, Ericsson J, Venge P.. *Administration of G-CSF to healthy subjects: effects on eosinophil counts and mobilization of eosinophil granule proteins*. British Journal of Haematology, 1997.96(2): 259–265.

102. Toh HC, Sun L, Soe Y, Wu Y, Phoon YP, Chia WK, et al. *G-CSF induces a potentially tolerant gene and immunophenotype profile in T cells in vivo*. Clinical immunology (Orlando, Fla.),2009. 132(1): 83–92.
103. Mori F, Saretta F, Riscassi S, Caimmi S, Bottau P, Liotti L, et al. *Risk factors for drug hypersensitivity reactions in children*. Ital J Pediatr. 2024 Jul 15;50(1):127.
104. Wolff J, Hefner G, Normann C, Kaier K, Binder H, Hiemke C, et al. *Polypharmacy and the risk of drug-drug interactions and potentially inappropriate medications in hospital psychiatry*. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2021. Sep;30(9):1258-1268.
105. González-Cavero L, Gómez-Traseira C, Fiandor A, Entrala A, Quirce S. *Desensitization to Filgrastim in a 2-Year-Old Girl With a Vaginal Endodermal Sinus Tumor*. Journal of investigational allergology & clinical immunology, 2019.29(4), 329–330.
106. Kendigelen P, Baktır M, Sucu A, Kaya G, et al. *Anaphylaxis after administration of amikacin containing sodium metabisulfite in a premature newborn*. Archivos Argentinos de Pediatría,2016. 114(3), e195–e198.
107. Calapai G, Imbesi S, Ventura-Spagnolo E, Cafeo V, Milone L, Navarra M, et al. *Fatal Anaphylactic Shock Ceftriaxone-Induced in a 4-Year-Old Child*. Pediatric emergency care,2016. 32(1), 32–3.
108. Genis C, Sengul Emeksiz Z, Buyuk Yaytokgil S, Ginis T, Islamoglu C, Dibek Misirlioglu E. *Successful rapid liposomal amphotericin B desensitization in pediatric case series*. Allergy Asthma Proc. 2024 May 1;45(3):201-206.
109. Görgülü B, Seval GC, Kendirlihan R, Toprak SK, Özcan M et al. *Rapid drug desensitization with rituximab in 24 cases: A single-center experience*. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology,2019. 29(6), 468–470.
110. Korman TM, Turnidge JD, Grayson ML.. *Risk factors for adverse cutaneous reactions associated with intravenous vancomycin*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy,1997. 39(3), 371-381
111. Renz CL, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Moss J. *Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion*. Crit Care Med. 1999 Sep;27(9):1732-7.
112. Jung JW, Kang HR, Lee SH, Cho SH.. *The incidence and risk factors of infusion-related reactions to rituximab for treating B cell malignancies in a single tertiary hospital*. Oncology, 2014.86(3):127-34.
113. Andrew EC, Curtis N, Coghlan B, Cranswick N, Gwee A.. *Adverse effects of amphotericin B in children; a retrospective comparison of conventional and liposomal formulations*. Br J Clin Pharmacol. 2018 May;84(5):1006-1012.

114. Schabelman, E., Witting, M. *The relationship of radiocontrast, iodine, and seafood allergies*. Annals of Emergency Medicine, 2010. 55(1): 99-101.
115. Sodagari F, Mozaffary A, Wood CG 3rd, Schmitz B, Miller FH, Yaghmai V.. *Reaction to both nonionic iodinated and gadolinium based contrast media: incidence and clinical characteristics*. Am J Roentgenol ,2018. 210(4), 715-19.
116. Kim SH, Jo EJ, Kim MY, Lee SE, Kim MH, Yang MS, et al. *Clinical value of radiocontrast media skin tests as a prescreening and diagnostic tool in hypersensitivity reactions*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2013.110(4): 258-262.
117. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Jankulovic M, Cirkovic Velickovic T, Tmusic V, et al. *Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children - our 10-year experience in allergy work-up*. Pediatr Allergy and Immunol., 2016 Aug;27(5):533–8.
118. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Yilmaz EA, Sekerel BE, Soyer O. *Testing for clarithromycin hypersensitivity: A diagnostic challenge in childhood*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 Mar-Apr;4(2):330-2.e1.
119. Kumar, R., & Kumari, S. *Stevens-Johnson Reaction: A Rare Case Report of Ibuprofen Induced Hypersensitivity Reaction in a Young Child*. J Pediatr Dent 2021;7(3):184-188
120. Tugcu GD, Emiralioglu N, Yalcin E, Sahiner UM, Dogru D, Sekerel BE, et al. *The controversy of drug hypersensitivity in patients with cystic fibrosis and review of the literature*. Pediatr Allergy Immunol. 2022 Feb;33(2):e13719.
121. Chatproedprai S, Tiasiri N, Chantawarangkul K, Wananukul S. *Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A 12-year retrospective study in a tertiary center*. J Dermatol. 2024 Apr;51(4):509-517.
122. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Bahceci S, Haktanir Abul M, Can D, Usta Guc BE, et al. *Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients: A Multicenter Study*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 May-Jun;5(3):757-763.
123. Miyagawa, F., & Asada, H. *Current Perspective Regarding the Immunopathogenesis of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DIHS/DRESS)*. Int J Mol Sci., 2021 .Feb 21;22(4):2147.
124. Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. *.DRESS syndrome literature review and treatment algorithm*. World Allergy Organ J. ,2023 .Apr 8;16(3):100673.
125. Manieri E, Dondi A, Neri I, Lanari M. *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in childhood: a narrative review*. Front Med (Lausanne). 2023 Jul 28;10:1108345.

126. Charfi O, Hammamia SB, Aouinti I, Kaabi W, Kastalli S, Daghfous R, et al. *DRESS Syndrome Associated with Liposomal Amphotericin-B in a Kidney Transplant Patient: A Case Report*. Current drug safety,2023. 18(2), 264–266.
127. Miyazu, D., Kodama, N., Yamashita, D., Tanaka, H., Inoue, S., Imakyure, O., et al. *DRESS syndrome caused by cross-reactivity between vancomycin and subsequent teicoplanin administration: A case report*. American Journal of Case Reports,2016. 17, 625–631.
128. Prados-Castaño M, Piñero-Saavedra M, Leguísamo-Milla S, Ortega-Camarero M, Vega-Rioja A. *DRESS syndrome induced by meropenem*. Allergologia et immunopathologia,2015. 43(2), 233–235.
129. Loar R.W., Herman A.C., Lee B.R., Fischer P.R. *Serum sickness-like reaction in a child associated with cefdinir*. European Journal of Pediatric Dermatology,2012.22(4), 242–44.
130. Del Pozzo-Magaña, B. R., Lazo-Langner A. *Serum sickness-like reaction in children: Review of the literature*. EMJ Dermatology,2019.7(1), 106–111.
131. Khan DA, Banerji A, Bernstein JA, Bilgicer B, Blumenthal K, Castells M, et al. *Cephalosporin allergy: Current understanding and future challenges*. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice,2019.7(7): 2105-2114.

8. EKLER

VERİ TOPLAMA FORMU

Hasta Kodu:	Yaşadığı yer /İl:	Cinsiyet :K/E
Boy:	Kilo:	Başvuru tarihi:
Tanısı:	Tanı yaşı:	İzlem süresi:
Tanı Grubu		
Diğer kronik hastalıklar		
Akrabalık/Aynı köydenlik:	Ailede immünyetmezlik öyküsü:	
Atopik.hastalık hikayesi(Hasta)	İlaç alerjisi / Astım / Allerjik rinit /Atopik dermatit/ Besin Alerjisi	
Ailede atopik hastalık (anne, baba, kardeş) Var / Yok	Ailede ilaç allerjisi öyküsü (anne, baba, kardeş) İlaç alerjisi /Astım / Allerjik rinit /Atopik dermatit / Besin Alerjisi	
Şu an kullanılan ilaçlar, kullanma süresi	İVİG	Şu an kullanılan diğer ilaçlar ,kullanma süreleri:
	SCIG	
	Bactrim	
	Azitromisin	
Daha önce kullandığı ilaçlar-kullanma süreleri		

İMMÜNYETMEZLİK& İLAÇ HİPERSENSİTİVİTESİ BİLGİ FORMU – I
(İmmünoloji tarafından)

	Var	Yok	Varsa yılda kaç kez/	Varsa hayatı boyunca kaç kez	Enfeksiyonların tedavisi için oral antibiyotik gereksinimi yılda kaç kez/hayatı boyunca kaç kez	Enfeksiyonların tedavisi için intravenöz antibiyotik gereksinimi yılda kaç kez/hayatı boyunca kaç kez
1- Kulak enfeksiyonu						
2- Ciddi sinüs enfeksiyonu						
3- Pnömoni						
4-Ağızda pamukçuk veya ciltte mantar enfeksiyonları						
5- Ciltte enfeksiyon(bakteriyel,viral)						
6-Tekrarlayan cilt veya organ abseleri						
7- Sepsis dahil iki veya daha fazla derin yerleşimli enfeksiyon						
8- Enfeksiyonların tedavisi için oral antibiyotik gereksinimi	Kullanılan oral antibiyotikler:Hastalık adı/İlaç adı/İlaç dozu/İlacın kullanım miktarı					
9- Enfeksiyonların tedavisi için intravenöz antibiyotik gereksinimi	Kullanılan intravenöz antibiyotikler:Hastalık adı/İlaç adı/İlaç dozu/İlacın kullanım miktarı					
10- Kültür üremeleri(kan kx,katater kx,idrar kx,balgam kx, püy kx ,gaita kx)						
11-Hastanede yatış öyküsü:var/yok	*Yatış sırasında kullanılan tüm ilaçlar:					
12-Kilo alamama veya büyüme geriliği Var/Yok	Varsa açıklama:					
13-Aşılarla komplikasyon	Varsa açıklama:					

14-Kan ürünleri ile komplikasyon:	Varsa açıklama:
15-Bronşiektazi: Var/Yok	
16-Otoimmünte: Var/Yok	
17-Lenfoproliferasyon :Var/Yok	
18-Malignite: Var/Yok	
19-Tam kan sayımı:	Hb/BK/ANS/ALS/AMS/AES/Eo %:/Trombosit/ MPV:
20-ESR:	CRP: Vitamin B12:
21-İmmunglobulinler	IGG: IGA: IGM: IGE:
22-Lenfosit Alt grupları	CD3: CD4: CD8: CD16+56: CD19:
23-NBT/DHR:	
24-C3:	C4: CH50:

- ☐ Şu ana kadar herhangi bir ilaç kullanırken veya ilaç kesiminden sonraki 7 gün içinde kaşıntı, döküntü, kurdeşen, ürtiker, gözde- dudaklarda şişme, eklemlerde şişme oldu mu?
- ☐ İlaç alımından kısa süre sonra öksürük, nefes darlığı, ciddi kusma, bayılma oldu mu?
- ☐ Herhangi bir durumda ilaç allerjisinden şüphe edildi mi?

YÖNERGE:

1-Yukarıdaki sorulardan herhangi birine yanıt evet ise hastayı Çocuk Allerji bölümüne yönlendiriniz.

İMMÜNYETMEZLİK & İLAÇ HİPERSENSİTİVİTESİ BİLGİ FORMU – II

Hasta Kodu:	Cinsiyet:	Boy/Kilo:
Hasta Yaşı:	Tanı:	
Yapılmış ise deri testi	Atopi yok Ev tozu akarı Polen Evcil hayvan tüyü besin mantar diğer:	

Reaksiyonun olduğu dönem		Reaksiyon dışı	
Total IgE		Total IgE	
Hemoglobin		Hemoglobin	
Lökosit		Lökosit	
Eozinofil %		Eozinofil %	
Bazofil%		Bazofil%	
Trombosit		Trombosit	

İLAÇ ALLERJİSİ ANAMNEZ FORMU (ENDA ANKETİ) (Allerji tarafından, ilaç allerjisi şüphesi varsa)

Şikayet:

İlaç reaksiyonu görülme şekli:

ANAFİLAKSİ

VAR

YOK

Anafilaksi varsa şiddeti:

HAFİF

ORTA

AĞIR

1) Deri Bulguları

Ağız çevresinde kızarıklık	Maküler döküntü	Makülopapüler döküntü	Ürtiker
Anjiyoödem (lokalizasyon)	Yalnız kaşıntı	AGEP	Ekzamatoid ekzantem
Eritema ekzudativum multiforme	Fiks ilaç erupsiyonu	SJS / TEN	Purpura:
Konjonktivit	Ürtikeryal Vaskülit		

2) Gastrointestinal ve Solunum sistemi semptomları:

Bulantı	Kusma	Diyare	Karın ağrısı/GIS krampı	Ağız kaşıntısı
Öksürük	Ses kısıklığı	Dispne	Wheezing	Siyanoz
Rinit	Hapşırma	Rinore	Burun tıkanıklığı	

3) Kardiyovasküler Semptomlar:

Taşikardi KTA	Hipotansiyon TA:	Aritmi	Kollaps	Konfüzyon	Vizüel bozukluklar
---------------	------------------	--------	---------	-----------	--------------------

4) Psşik Semptomlar:

Korku/Panik	Bayılma	Vertigo	Terleme	Parestazi	Hiperventilasyon
-------------	---------	---------	---------	-----------	------------------

5) Eşlik eden diğer semptomlar:

Karaciğer tutulumu	Böbrek tutulumu	Akciğer tutulumu	Periferik nöropati	Ağrı/Yanma hissi (Lokalizasyon)	Ödem Lokalizasyon
Artralji/miyalji (Lokalizasyon)	Ateş	Halsizlik	Lenfadenopati		

Katkıda Bulunan Faktörler:

Viral enfeksiyon	Grip	Egzersiz	Ateş	Stres	Fotosensivite	Diğer
------------------	------	----------	------	-------	---------------	-------

Reaksiyon gözlenmeden önce kullanılan ilaç/lar:

İlacın jenerik ismi ± katkı maddesi ve endikasyonu	Günlük doz/ verilme yolu/ tedavi süresi	Dozla reaksiyon arasındaki süre	Aynı ilaç daha önce kullanılmış mı
			Hayır/Evet/Bilinmiyor Semptom:
			Hayır/Evet/Bilinmiyor Semptom:
			Hayır/Evet/Bilinmiyor Semptom:
			Hayır/Evet/Bilinmiyor Semptom:

Kullanılmakta olan diğer ilaçlar ve kullanım süresi:**Akut ilaç reaksiyonunda uygulanan tedavi:**

Tedavi uygulanmadı	Şüpheli ilaç kesildi	Adrenalin	Antihistaminik	Kortikosteroid
Bronkodilatör	Şok tedavisi	Yerine kullanılan ilaç:		

Çocuğunuz ilaç alerjisi nedeniyle Acil servise başvurdu mu? A.Evet B.Hayır

Çocuğunuz ilaç alerjisi nedeniyle hastaneye yattı mı? A. Evet.....YBÜ'de B.Hayır

Yattı ise kaç gün yattı? _____

Yattı ise kaç kez bu nedenle yattı? _____

İlaç alerjisi tetkikleri