

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU

**İLAC Ç ALLERJİLERİNDE DERİ PRİK TESTİ VE
İNTRADERMAL TESTLERİN TANISAL DEĞERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Bülent KAPTAN

EDİRNE - 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek ve yardımını gördüğüm başta değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Betül Acunaş'a, tezimin yürütülmesi sırasında bana yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu'na, uzmanlık eğitimim boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Serap Karasalihoğlu, Prof. Dr. Betül Orhaner, Doç. Dr. Filiz Tütüncüler, Doç. Dr. Ülfet Vatansever, Doç. Dr. Naci Öner, Yrd. Doç. Dr. Coşkun Çeltik, Yrd. Doç. Dr. Neşe Özkayın, Yrd. Doç. Dr. Yasemin Küçükuşurluoğlu, Yrd. Doç. Dr. Rıdvan Duran, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Güzel, Yrd. Doç. Dr. Nükhet Aladağ'a, çalışma arkadaşlarıma ve bu günlere gelmemde sonsuz emekleri geçen değerli aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
İLAÇ REAKSİYONLARI.....	3
İLAÇ REAKSİYONLARININ SINIFLANDIRILMASI	3
İLAÇ ALLERJİLERİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ	6
İLAÇ ALLERJİLERİNİN GELİŞMESİNDE ETKİLİ İMMÜN	
MEKANİZMALAR	7
İLAÇ ALLERJİLERİNİN GELİŞMESİNDE ETKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ	8
İLAÇ ALLERJİLERİNDE KLİNİK BULGULAR.....	8
İLAÇ ALLERJİLERİNDE TANI	10
GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA	36
SONUÇLAR	47
ÖZET.....	49
SUMMARY	51
KAYNAKLAR.....	53
EKLER	

KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin converting enzyme
BP	: Benzilpenisilin
BPO	: Benzilpenisiloil
ENDA	: European Network for Drug Allergy: Avrupa İlaç Allerjisi Ağı
İPT	: İlaç provokasyon testi
MAO	: Monoaminooksidaz
MDM	: Minor determinant mixture
NSAİİ	: Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar
PPL	: Penisiloil-polilizin
PrePen	: Benzilpenisiloil-polilizin
RAST	: Radioallergosorbent test

GİRİŞ VE AMAÇ

Antibiyotiklere karşı gelişen yan etkiler oldukça yaygındır. Antibiyotik tedavisi alan hastaların yaklaşık %25 kadarında antibiyotiklere karşı allerjik reaksiyon bildirilmiş olup, penisilin, allerji rapor edilen en yaygın antibiyotiktir (1). Bu gruptaki ilaçlarla tedavi edilen hastaların yaklaşık %2'sinde penisiline karşı allerjik reaksiyonlar oluşmaktadır (2). Penisilin allerji öyküsü olan hastalarda doktorlar allerjik reaksiyonları önlemek amacıyla tedavide vankomisin, florokinolonlar ya da 3. kuşak sefalosporinleri tercih etmektedirler. Bu alternatif antibiyotiklerin kullanılmasıyla ilişkili olarak birçok ilaca dirençli bakteri suşlarında artış olmakta, ayrıca florokinolon kullanılan olgularda *Clostridium difficile* diyaresi daha sık görülmektedir (3-6).

İmmün mekanizmalar sonucu oluşan ilaç reaksiyonları ilaç allerjisi olarak tanımlanmakta ve tüm ilaç reaksiyonlarının 1/7'sini oluşturmaktadır. Allerjik ilaç reaksiyonları en sık makülopapüler döküntü, ürtiker, anjioödem gibi deri reaksiyonlarına neden olmakla birlikte, anafilaksi, serum hastalığı, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis gibi daha ciddi klinik bulgulara da yol açabilir (7). Bu nedenle ilaç alımından sonra görülen bir belirti hafif de olsa sorgulanmalı, gerektiğinde tanı için ileri tetkikler uygulanmalıdır.

İlaç allerjileri konusunda yapılan çalışmalar klinik öykünün allerjik ilaç reaksiyonu tanısının konulmasında yeterli olmadığını ve kesin tanı için ilave tanı testlerinin yapılması gerektiğini göstermektedir (8-12). Deri testleri ilaç allerjisi tanısında ilk uygulanması gereken testlerdendir (13,14). Deri testleri ve in vitro laboratuvar testleri ile kesin tanıya gidilemezse, altın standart olarak değerlendirilen ilaç provokasyon testleri ile olası tanının doğrulanması tanıyı kanıtlamada en güvenilir yoldur (15). Çalışmamızda öyküye göre ilaç reaksiyonu

tanımlanan olgularda deri testleri uygulanması, sonuçların ilaç provokasyon testleri ile karşılaştırılarak doğrulanması ve deri testlerinin duyarlılığının ve özgüllüğünün belirlenmesi amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

İLAÇ REAKSİYONLARI

İlaç reaksiyonları tanı, tedavi ya da korunma amacıyla bir ilacın kullanılması sırasında ortaya çıkan, istenmeyen veya zararlı olabilen etkilerdir (16). İlaç reaksiyonları tüm hastane başvurularının %3-5'ini oluşturmaktadır. Hastaneye yatırılarak tedavi uygulanan hastalarda ilaç reaksiyonları görülme oranı ise %10 ile %20 arasındadır (17). Hastaneye yatırılan hastalarda ciddi ilaç reaksiyonlarının sıklığı %6.7 olarak bildirilmektedir (18).

İlaç reaksiyonları immün ve immün olmayan mekanizmalar aracılığıyla meydana gelir. İmmün mekanizmalar sonucu oluşan ilaç reaksiyonları ilaç allerjileri olarak tanımlanmaktadır ve tüm ilaç reaksiyonlarının %6-10'unu oluşturur (19-21).

İLAÇ REAKSİYONLARININ SINIFLANDIRILMASI

İlaç reaksiyonları esas olarak beklenen (Tip A) ve beklenmeyen (Tip B) ilaç reaksiyonları olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Beklenen ilaç reaksiyonları normal kişilerde görülen, ilacın dozu ve bilinen farmakolojik etkisi ile ilgili olan reaksiyonlardır. İlaç reaksiyonlarının %80'den fazlası bu tip reaksiyonlardır. Beklenmeyen ilaç reaksiyonları ise, duyarlı kişilerde gözlenen, genellikle ilacın dozu ve farmakolojik özelliği ile ilgili olmayan reaksiyonlardır. Tablo 1'de bu iki gruptaki reaksiyonlara örnekler verilmektedir (17,22). A tipi reaksiyonlara örnek olarak toksite, yan etki, ikincil (dolaylı) etki ve ilaçlar arası etkileşimler verilebilir. Toksik etki, ilacın normal dozda uygulanması ile görülmeyen, tedavi edici etkinin artmış şiddette ortaya çıkmasıdır. Kalsiyum antagonisti ile tedavi uygulanan bir

hastada ortaya çıkan baş ağrısı, ilacın tedavi etkisi ile aynı mekanizmayla (vazodilatasyon) ortaya çıkan toksik bir etkidir. Buna karşın yan etki tedavi edici etkiden farklı bir mekanizma ile ortaya çıkar. Örnek olarak, trisiklik antidepresan ilacın antikolinergik etkisi yan etkidir. İkincil veya dolaylı etkiler ilacın birincil farmakolojik etkisiyle ilişkili olmayan, istenmeyen etkilerdir; ilacın oluşturduğu flora değişikliği sonucu mikroorganizmaların çoğalması ile gelişirler. Örneğin ampisilin, klindamisin ya da sefalosporin gibi antibiyotiklerle tedavi sırasında *Clostridium difficile* tarafından yapılan toksinlerin açığa çıkması ile psödomembranöz kolit gelişebilir. Ayrıca Ebstein-Barr virüs enfeksiyonları sırasında ampisilin tedavisiyle veya AIDS'li hastalarda trimetoprim-sülfametoksazol kullanılmasıyla deride yaygın döküntü görülebilir (23,24). İlaçlar arası etkileşim, bir arada alınan iki ya da daha fazla ilacın etkilerinin değişmesi şeklinde ortaya çıkar. Örneğin terfenadin ve astemizol, sitokrom oksidaz enzimi tarafından metabolize edilir. Dolayısıyla terfenadin ve astemizol, bu enzim sistemini baskılayan eritromisin gibi makrolid grubu antibiyotiklerle ve bazı antifungal ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Birlikte kullanıldığında bu antihistaminiklerin vücutta birikmesine bağlı olarak EKG'de QT aralığı uzaması ve diğer önemli kardiyak aritmiler gelişebilir.

B tipi reaksiyonlar ilaç reaksiyonlarının küçük bir oranını oluşturur. İlaç intoleransı, idiyosenkrazi reaksiyonları, allerjik ve psödoallerjik ilaç reaksiyonları bu gruptadır. İntolerans ilacın normal farmakolojik etkisi için eşik değeri düşüklüğü veya tek ilaç dozu sonrası beklenenden fazla yanıt olarak tanımlanır (25,26). Tek ve ortalama dozda aspirin sonrası kulak çınlaması ilaç intoleransı için örnek olarak verilebilir. İdiyosenkrazi, genellikle tek gen kalıtımına bağlı kalitatif olarak farklı görülen bir yanıtı ifade eder (25). Klasik örneği, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan kişilerde oksidan ilaç alındığında hemolitik anemi gelişmesidir. Allerjik ilaç reaksiyonları immün mekanizmalar sonucu oluşan ilaç reaksiyonlarıdır. Örneğin beta-laktam antibiyotiklerle oluşan anafilaksi, Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarının etkili olduğu bir immün ilaç reaksiyonudur. Psödoallerjik reaksiyonlar klinik olarak immünolojik (allerjik) reaksiyonlara benzerlik göstermekle birlikte bu tip reaksiyonlarda immün mekanizmalar etkili değildir (21,27-30). Psödoallerjik reaksiyonlar opiat, vankomisin veya radyokontrast madde gibi ilaçlara bağlı doğrudan mast hücre aktivasyonu ve degranülasyonu sonucu gerçekleşir. Psödoallerjik reaksiyonlar ilaçla ilk karşılaşmada ortaya çıkarken allerjik ilaç reaksiyonlarında ilacın ilk uygulanması sırasında genellikle reaksiyon görülmez.

Tablo 1. İlaç reaksiyonlarının sınıflandırılması (17,22)

Reaksiyon tipi	Örnek
Beklenen ilaç reaksiyonları (Tip A)	
Toksite - yüksek doza bağlı olarak görülen olağan reaksiyonlar	Asetaminofen – karaciğer yetersizliği Teofilin – konvülsiyon
Yan etki – tedavi dozunda gözlenen olağan reaksiyon	Psödoefedrin – insomnia Antihistaminikler – sedasyon
İkincil (dolaylı) etki – ilaca bağlı veya hastalıkla ilgili reaksiyonlar	Antibiyotiklere bağlı bakteriyel floranın bozulması Viral enfeksiyonlarda ampicilinle deri döküntüsü
İlaçlar arası etkileşim	Eritromisinle teofilin veya digoksin kan düzeyinin yükselmesi
Beklenmeyen ilaç reaksiyonları (Tip B)	
İntolerans	Aspirinin bir tek tableti ile kulak çınlaması
İdiyosenkrazi	G6PD* eksikliği – Oksidan ilaç alınmasından sonra anemi
Psödoallerjik reaksiyonlar	Aspirin – astım
İmmünolojik ilaç reaksiyonları (allerji)	Beta-laktam antibiyotikler – anafilaksi

***G6PD**: Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz.

Bu sınıflamaya daha yeni olarak doz ve süreyle ilişkili (Tip C: Kronik), tedavi süresiyle ilişkili (Tip D: Geç) ve tedavi kesilmesinden sonra ortaya çıkan (Tip E) reaksiyonlar dahil edilmiştir.

C tipi (kronik) reaksiyonlar doz ve süreyle ilişkili, olağan olmayan reaksiyonlardır. Kortikosteroidlerle hipotalamus-hipofiz-sürrenal ekseninin baskılanması C tipi reaksiyonlara örnek olarak verilebilir.

D tipi reaksiyonlar süreyle ilişkili, ilacın kullanılmasından sonra gelecekte ortaya çıkabilen olağan olmayan reaksiyonlardır. Kanserojen etki ve teratojen etki bu gruba örnektir.

E tipi reaksiyonlar tedavinin kesilmesinden sonra ortaya çıkabilen olağan olmayan reaksiyonlardır. Bu gruba örnek olarak opioid kesilme sendromu ve beta-bloker kesilmesi ile miyokard iskemisi gelişmesi verilebilir.

Allerjik İlaç Reaksiyonlarının Etkili Mekanizmaya Göre Sınıflandırılması

İlaç reaksiyonlarının çoğunda immün mekanizmalar etkili değildir. Allerjik ilaç reaksiyonları Gell ve Coombs sınıflamasının yeni düzenlemesine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

Tip I - erken aşırı duyarlılık reaksiyonları: İlaça özgün IgE antikorları aracılığıyla oluşur. Örnek: Anafilaksi, ürtiker, anjioödem.

Tip II - sitotoksik reaksiyonlar: Antijen özgün IgG veya IgM antikorları etkilidir. Örnek: Hemolitik anemi, trombositopeni, interstisyel nefrit.

Tip III - immün kompleks reaksiyonları: Antijen özgün IgG antikorları aracılığıyla oluşur. Örnek: Serum hastalığı, ilaç ateşi, bazı deri döküntüleri ve vaskülit.

Tip IVa - Th1 yardımcı lenfositler aracılığıyla oluşur. Örnek: Ekzema.

Tip IVb - Th2 yardımcı lenfositler aracılığıyla oluşur. Örnek: Makülopapüler ekzantem, büllöz ekzantem.

Tip IVc - Sitotoksik T lenfositler aracılığıyla oluşur. Örnek: Makülopapüler ekzantem, büllöz ekzantem, püstüler ekzantem.

Tip IVd - T lenfositler (IL-8) aracılığıyla oluşur. Örnek: Püstüler ekzantem (21,31).

Birden fazla immün mekanizmanın etkili olduğu veya immün ve immün olmayan mekanizmaların birlikte rol aldığı ilaç reaksiyonları Gell ve Coombs sınıflamasına uymamaktadır. İlaça bağlı ürtiker reaksiyonunda, etkili mekanizma sorumlu ilaca göre değişmektedir. Ayrıca, ilaca bağlı Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizis gibi ciddi eksfoliyatif dermatit sendromlarında kesin patogenez henüz bilinmemektedir.

İLAÇ ALLERJİLERİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ

1. Allerjik reaksiyonlar ilacın uygulandığı bireylerin küçük oranında görülür.
2. Gözlenen bulgular ilacın bilinen farmakolojik etkileriyle benzerlik göstermez.
3. İlacın ilk uygulanması sırasında genellikle reaksiyon görülmez.
4. Reaksiyon tedavi edici dozun altındaki dozlarda ortaya çıkar. Bu nedenle duyarlı kişide test dozunun uygulanması sırasında ciddi reaksiyonlar görülebilir.
5. Benzer kimyasal yapıda veya çapraz reaksiyon veren diğer ilaçlarla da reaksiyon oluşabilir.

6. Allerjik reaksiyonlar belirli klinik sendromlar seklinde kendini gösterir (anaflaksi, ürtiker, kontakt dermatit ve değişik deri döküntüleri gibi).

7. Periferik eozinofili ve doku eozinofilisi reaksiyonun gözlemlendiği kişide allerjiyi destekler. Ancak eozinofili gözlenmemesi allerji olmadığı şeklinde yorumlanmamalıdır.

8. Allerjik reaksiyon ilacın kesilmesi ile genellikle ortadan kalkar. Ancak bazı ilaç metabolitleri hücre yüzey proteinlerine kovalen bağlanabilir. Bu durumda immünojen halen mevcut olduğundan ilaç kesildikten sonra da immün reaksiyon devam eder (21,28,29).

İLAÇ ALLERJİLERİNİN GELİŞMESİNDE ETKİLİ İMMÜN MEKANİZMALAR

Allerjik ilaç reaksiyonları oluşumunda etkili 2 hipotez ileri sürülmektedir:

Hapten Hipotezi

Çoğu ilaç yalnız başına immün yanıt oluşturmaz kadar düşük molekül ağırlıktadır (<1000Da). Bu ilaçların immünojen olabilmeleri için yüksek molekül ağırlıklı bir taşıyıcı proteine bağlanmaları gerekir (20). Penisilin gibi bazı ilaçlar reaktif şekillere metabolize edilmelerine gerek olmadan proteinleri haptenize edebilirler (doğrudan haptenizasyon). Bunun yanında sülfonamid gibi ilaçların immünojen olabilmeleri için reaktif şekillere metabolize edilmeleri gereklidir (dolaylı haptenizasyon) (21).

Genel olarak ilaç metabolizması, faz I (biyoaktivasyon) ve faz II (detoksifikasyon-biyoinaktivasyon) olmak üzere 2 evrede gelişir. Sonuç olarak, ilaçlar lipide eriyen, polar olmayan bileşiklerden, daha polar olan hidrofilik bileşiklere dönüşür ve daha kolay atılabilirler (21). Normalde biyoaktivasyon (faz I) reaksiyonlarını detoksifikasyon (faz II) reaksiyonları izler. Ancak, eğer biyoaktivasyon biyoinaktivasyonu aşarsa, reaktif metabolitler serbest kalır ve doğrudan hücre nekrozuna veya immünojen ilaç-protein kompleksleri aracılığıyla hipersensitivite yanıtlarına neden olur. Biyoaktivasyonda en etkili enzimler P450 enzim sistemleridir (27).

Otoimmünite Hipotezi

İlaçlar kişinin kendi antijenlerine karşı antikor gelişmesine de neden olabilir. Bu ilacın genel olarak immün sistemi uyarması sonucu olabileceği gibi (adjuvant etki), reaktif ilaç

bileşenlerinin proteinler üzerinde yeni antijenler (epitoplar) gelişmesine yol açması ve bu epitoplara karşı immün yanıt sonucu da olabilir (20,32).

İLAÇ ALLERJİLERİNİN GELİŞMESİNDE ETKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

İlaçla İlgili Risk Faktörleri

İlaçla ilgili faktörlerden biri ilacın içerdiği fonksiyonel grubun özelliğidir. Penisilin ve sefalosporinler beta-laktam halkası içerirler. Beta-laktam halkası gergin yapısı nedeniyle taşıyıcı proteinlerle kolay reaksiyona girer. Sülfonamid ve prokainamid gibi aromatik aminleri içeren ilaçların metabolizması ile ise kolay hapteneze olabilen ara ürünler meydana gelir.

İlaçla ilgili diğer risk faktörleri, proteinlerin küçük peptidlere parçalanma özelliği, haptene-peptid konjugatı ve MHC arasındaki bağlanma afinitesi, haptene T hücrelerine sunulması ve yardımcı uyarıcı moleküller (B7-CD28, CD154-CD40) aracılığı ile oluşan ikincil sinyaller olarak sıralanabilir (20,27,33,34).

Tedavi İle İlgili Risk Faktörleri

Yüksek dozda ve sık alınan ilaçlar daha fazla duyarlaşmaya ve immün ilaç reaksiyonlarına neden olur. Benzer şekilde intravenöz uygulama ile daha yüksek düzeyde antijene maruz kalınır ve reaksiyon riski oral tedaviye göre daha yüksektir. Oral tedavi ayrıca immün toleransa neden olabilir. Burada özgün T hücre inaktivasyonunun veya inhibitör sitokinlerin (TGF-2 veya IL-10) etkili olduğu düşünülmektedir (20).

Konakla İlgili Risk Faktörleri

İlacı metabolize eden enzimlerdeki genetik polimorfizm (artmış faz I metabolizması veya azalmış faz II metabolizması) ilaç reaksiyonları gelişmesinde önemli risk faktörleridir. İlaç-taşıyıcı komplekslerinin oluşması ve bu immünojen komplekslere immün yanıtaki bireysel farklılıklar da reaksiyonların sıklığını etkiler. Bunlar dışında birlikte olan bazı hastalık durumlarında ilaç reaksiyonları daha fazla görülmektedir (örnek: AIDS’li hastalarda sülfonamid gibi bazı ilaçlara reaksiyon, Ebstein-Barr virüs enfeksiyonunda aminopenisilinlerle deri döküntüsü) (20).

İLAÇ ALLERJİLERİNDE KLİNİK BULGULAR

İlaç allerjileri organ özgün veya sistemik ilaç reaksiyonları şeklinde bulgu verebilir

(Tablo 2) (21,29). Anaflaksi, vaskülit, serum hastalığı, otoimmün reaksiyonlar ve ilaç ateşi ilaç allerjilerinin sistemik bulgularıdır. Organ özgün reaksiyonlar olarak ise makülopapüler döküntü, ürtiker, anjioödem gibi deri reaksiyonları, eozinofili, nötropeni, trombositopeni, anemi gibi hematolojik reaksiyonlar, kolestaz, hepatosellüler hasar gibi hepatik reaksiyonlar, interstisyel nefrit, glomerülonefrit, nefrotik sendrom gibi renal reaksiyonlar ve pnömoni, fibrozis gibi pulmoner reaksiyonlar gözlenebilir.

Tablo 2. İlaç allerjilerinin klinik sınıflandırılması (21,29)

Sistemik reaksiyonlar
Anaflaksi
Vaskülit
Serum hastalığı
Otoimmün reaksiyonlar
İlaç ateşi
Organ özgün reaksiyonlar
Deri reaksiyonları – Makülopapüler döküntü, ürtiker / anjioödem, purpura, vaskülit, fiks ilaç döküntüsü, toksik epidermal nekrolizis, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, eritroderma, ekfoliyatif dermatit, kontakt dermatit, fotodermatit
Hematolojik reaksiyonlar – Eozinofili, nötropeni, trombositopeni, anemi
Pulmoner reaksiyonlar – Pnömoni, fibrozis
Hepatik reaksiyonlar – Kolestatik reaksiyonlar, hepatosellüler hasar
Renal reaksiyonlar – İnterstisyel nefrit, glomerülonefrit, nefrotik sendrom

Allerjik reaksiyonlarda klinik belirtilerin ortaya çıkış süresi immün mekanizmaya göre değişmekle birlikte, ‘ani’, ‘hızlı’ ve ‘geç’ şeklinde ayrılmıştır (35). Ani fazda reaksiyonlar 1 saate kadar ortaya çıkarlar. Ürtiker, larinks ödemi, kardiyak aritmi ve şok bu dönemde gözlenebilen reaksiyonlardır. Hızlı faz reaksiyonların 1-72 saat arasında gözlemlendiği dönemdir. Ürtiker, bronkospazm, ateş, anjioödem görülebilir. Geç reaksiyonlar 72 saatten sonra ortaya

ıkarlar. Ateş, mak  lop  ler döküntü, serum hastalığı, hemolitik anemi, trombositopeni, vaskülit, Stevens-Johnson sendromu bu dönemde gözlenirler (36).

  LA ALLERJ  LERİNDE TANI

  lalara bağlı gelişen immünolojik reaksiyonların kuşkulu   lala oluştuğunu tam olarak kanıtlamak elimizdeki olanaklarla oldukça zordur (37).   la allerjilerinin tanısı öykü, klinik bulgular, fizik muayene, deri testleri ve diğer laboratuvar testleri ile konulmaktadır. Laboratuvar sonuçları öyküyle birlikte değerlendirildiğinde anlam taşır. Eğer laboratuvar verileri öyküyü destekliyorsa bunun tanı açısından önemi vardır.

Klinik   yk  

Hipersentivite reaksiyonlarında, allerjiyle uyumlu semptomatolojiyi, semptomların kronolojisini (ilacın geçmişte kullanımı, son   la dozu ve semptomların başlangıcı arası geçen süre, tedavi kesilmesinin etkileri), alınan diğer   laları (reaksiyonun görüldüğü anda alınmakta olan   lalar ve reaksiyon gelişimi sonrası benzer sınıftan alınan   lalar) ve hastanın tıbbi geçmişini (  la tedavisiyle ilişkili olsun ya da olmasın geçmişte görülen allerjilere dair bulgular) içeren kapsamlı bir klinik öykü alınmalıdır. Hasta bilgilerinin standart bir düzen içinde alınması gerekir, tüm Avrupa'daki   la hipersensitivitesi ile ilgili tanısal çalışmaların bir bütünlük oluşturması amacıyla, Avrupa   la Allerjisi Ağı (ENDA: European Network for Drug Allergy)   yeleri çok sayıda dile çevrilmiş bir anket formu oluşturmuştur (38). Bu form ayrıca deri testleri, provokasyon testleri ve biyolojik testler gibi çeşitli işlemleri de kapsamaktadır.

Genellikle birçok   la birlikte kullanıldığından ve gelişen semptomların nedeni kullanılmakta olan   laların herhangi biri olabileceğinden, öykü sıklıkla güvenilir bir tanı yöntemi değildir. Ayrıca   la allerjisinin klinik yansıması ok değişken olup, çok farklı patofizyolojik oluşumlara işaret ediyor olabilir. Birçok doktor   la alımı ve semptom gelişimi arasındaki ilişkiyi kanıtlamadan ya da reaksiyonun altta yatan mekanizmasını aydınlatmadan yalnızca öykü ve   la allerjisi tanısında kullanılan bazı kaynak kılavuzlara dayanarak tanı koymaktadır. Bu tarz bir yaklaşım, yüksek önemi bulunan bu durumun, epidemiyoloji ve patofizyolojisinde yanlış yorumlara neden olmaktadır. Hipersensitivite reaksiyonundan kuşkulanılan durumlarda eğer   la kullanımı zorunlu ise ve/veya sıkça reçete edilen bir   lasa [  rneğin beta-laktamlar, parasetamol ve nonsteroid anti-inflamatuar   lalar (NSA  )] tanının

kesinliği kanıtlanmış olmalı ve uygulanacak testler özelleşmiş merkezlerde gerçekleştirilmelidir.

Deri Testleri

Deri testleri IgE aracılıklı reaksiyonların tanısında en sık kullanılan yöntemdir ve allerjik hastalıkların tanısında ve bu hastalıklarla ilgili araştırmalarda birincil test olarak kabul edilirler (39,40). Basit, hızlı, ucuz ve yüksek oranda duyarlı olmaları nedeniyle deri testleri allerji tanısında anahtar rol oynarlar.

İlaç allerjilerinin tanısında prik test, intradermal test ve yama (patch) testi kullanılır. Deri testleri, ilaç hipersentivite reaksiyonu gelişimine yol açan kuşku patomekanizma göz önünde bulundurularak uygulanmalıdır. Ani gelişen beta-laktam ilaç reaksiyonları, örneğın IgE aracılı reaksiyon, prik ve/veya intradermal test ile, uygulamanın 20 dakika sonrasında pozitif yanıt görülmesi ile gösterilebilir (41). Öte yandan, beta-laktam ilaçlara karşı son dozdan 1 saatten daha uzun süre sonra ortaya çıkan ve deri semptomları ile kendini gösteren geç reaksiyonlar sıklıkla T-hücre aracılıdır ve pozitif yama testi ve/veya saatler ya da günler sonra değeriendirilen intradermal testlerle gösterilebilir (42,43).

Deri testleri sırasında nadir de olsa allerjik reaksiyonlar görülebilmektedir (44,45). Bu nedenle deri testlerine başlamadan önce bazı önlemlerin alınmış olması gereklidir. Deri testleri, olası bir sistemik reaksiyonu derhal tedavi edebilecek yeterlilikte bir doktor yoksa asla uygulanmamalıdır. Acil girişim için gerekli ekipman hazırda bulundurulmalı ve 1:1000 yoğunlukta adrenalin enjektöre çekili halde hazır olmalıdır. Kullanılacak allerjen solüsyonları standardize olmalı, pozitif kontrol solüsyonu ve negatif kontrol solüsyonu ile de mutlaka test yapılmalıdır. Ayrıca hasta tarafından alınan ilaçlar ve son doz zamanı saptanıp kaydedilmeli, test normal deriye uygulanmalı ve hasta dermografizm yönünden değeriendirilmelidir (46).

Deri Testi Uygulanacak Hastaların Seçilmesi

Deri testi yapılmasının önerildiğı, sık karşılaşılan klinik semptomlar ve öncelikle seçilecek deri testi tipi Tablo 3'te gösterilmiştir (14).

Ürtiker, anjioödem, rinit, konjonktivit, bronkospazm ya da diğeri anafaktik reaksiyonlar gibi ani ve ilaçla ilişkili olduğı düşünölen semptomlarda, deri prik ve intradermal testlerin uygulanması önerilmektedir.

Kontakt dermatit, foto-kontakt dermatit, ekzantematöz ilaç döküntöleri, ürtiker/anjioödem, purpura pigmentosa progresiva, lökositoklastik vaskülit, fiks ilaç erüpsiyonları, Stevens- Johnson sendromu, eritema multiforme ve toksik epidermal nekrolizis

gibi geç dönemde görülen, ilaçla ilişkili olduğu düşünülen semptomların tanısında ise yama testlerinin kullanılması önerilmektedir (42,43,47-52).

Hematolojik (anemi, trombositopeni, lökopeni), renal (örneğin glomerülonefrit) ya da hepatik bulguların (örneğin hepatit) bulunduğu durumlarda, deri testlerinin tanı değeri kanıtlanmamıştır. Ayrıca sistemik lupus eritematozus, büllöz pemfigoid, pemfigus vulgaris ve interstisyel akciğer hastalığı gibi otoimmün hastalıkların bulunduğu olgularda, deri testi uygulamalarının yararsız olduğu düşünülmektedir (14).

Tablo 3. İlaç hipersensitivite testi uygulamalarında yol gösterici klinik semptomlar (14)

<u>Yama testlerinin ilk aşamada uygulanabileceği durumlar</u>	<u>Deri prik testleri ve intradermal testler</u>
Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP)	Anaflaksi
Kontakt dermatit	Bronkospazm
Eritema multiforme	Konjonktivit
Ekzantematöz ilaç erüpsiyonu	Rinit
Fiks ilaç erüpsiyonu	Ürtiker/anjioödem
Fotoallerjik reaksiyonlar	
Purpura/ Lökositoklastik	
Vaskülit	
Stevens-Johnson sendromu	
Toksik epidermal nekrolizis (TEN)	

Deri Testi Yöntemleri

Standardize edilmiş deri testi yöntemleri deri prik testi, intradermal test ve yama testi olarak sayılabilir. Scratch (çizme, kazıma) testi hem travmatik ve ağrılı olması hem de test yapıldıktan sonra çok sayıda çizgisel izler bırakması nedeniyle artık uygulanmamaktadır (53). En sık kullanılan prik testidir.

Deri Prik Testleri ve İntradermal Testler

Uygulama yöntemi: Prik testleri, ön kolun iç yüzüne, nadiren sırtta bir miktar allerjen solüsyonunun damlatılmasıyla yapılır. Yanlış pozitiflikten kaçınmak için damlalar 2 cm ya da daha fazla aralıklarla damlatılır (54,55). Tek kullanımlık (hypodermic needle) iğneyle (25-26 gauge) dar ve eğik bir açıyla damlaların üzeri çizilerek epidermal yüzey geçilir. İğne ucu nazik bir şekilde ve kanamaya yol açmadan epidermisten geri çekilir. Solüsyonların karışmasını engellemek için her test için ayrı bir iğne kullanılmalıdır (54). Eğer test sırasında tek lanset kullanılacaksa her allerjen deriye uygulandıktan sonra lanset %75 alkolle ıslatılmış pamuk ile dikkatlice temizlenmelidir (56,57). Test alanında solüsyonların birbirine karışması

engellenmelidir. Test yapılan allerjenler arasında en az 2 cm mesafe bırakılmalıdır, aksi halde allerjenlere karşı oluşan reaksiyonlar ayırt edilemez. Test solüsyonları test sırasında ya da solüsyon silinirken etrafa yayılmamalıdır. Delme işleminin yetersiz olması yalancı negatifliğe neden olur. Test sırasında kanama ise yalancı pozitifliğe yol açar (58).

Derinin duyarlılığı bireyler arasında farklılıklar gösterdiği için deri testi uygulaması sırasında mutlaka negatif ve pozitif kontrol kullanılmalıdır. Negatif kontrol olarak genellikle serum fizyolojik, pozitif kontrol olarak ise 10 mg/ml konsantrasyondaki histamin kullanılır. Negatif kontrol, dermografizmi ve travmatik uygulamaları ölçer. Pozitif kontrol ise deri yanıtının ilaçlara veya hastalıklara bağlı olarak baskılanıp baskılanmadığını, histamine zayıf yanıt veren hastaları ve teknisyen performansındaki farklılıkları ölçmede gereklidir (59).

Deri testleri yanıtın zirve yaptığı dönemde okunmalıdır. Tüm yöntemlerde, gelişecek yanıtın doruk noktasına varma süresi histamin için 8-10 dakika, mast hücre kaynaklı sekresyon uyarıcı ajanlar için 10-15 dakika, allerjenler için 15-20 dakikadır (44). Test sonuçları histamin kontrolü için 10 dakika, allerjenler için 15-20 dakika sonra pozitif ve negatif kontrol solüsyonları ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. Eğitimli biri tarafından yapıldığında testler yüksek oranda güvenilir (60,61).

Prik testler negatif olarak değerlendirildiği takdirde 15-20 dakika sonra intradermal test uygulamasına geçilir. İntradermal testlerde allerjen solüsyonu 0.5 ml ya da 1 ml tüberkülin enjektöründen 26-27 gauge iğneyle deri içine enjekte edilir. Enjektör deriye 45 derecelik açı ile tutulmalı, iğnenin ucu deriye bakacak şekilde aşağı doğru açılmalı, tamamen penetre olmalı fakat asla derinin yüzeysel tabakalarından derine inmemelidir. Yaklaşık 0.01-0.05 ml'lik bir hacim yaklaşık 2-3 mm çaplık küçük yüzeysel bir kabarıklık oluşturacak şekilde nazikçe enjekte edilmelidir (46).

Deri prik testleri yapılması en kolay ve en zararsız testtir, fakat sadece ani ilaç reaksiyonları tanısında kullanılabilir ve duyarlılığı orta düzeydedir (14). İntradermal testlerle ise IgE'ye bağımlı erken aşırı duyarlılık, IgG'ye bağımlı immün kompleks reaksiyonları ve efektör T lenfositlere bağımlı gecikmiş aşırı duyarlılık araştırılır. İntradermal testler prik testlerden daha duyarlı olmakla birlikte, irritasyon oluşturma ve yanlış pozitif yanıt geliştirme riski daha yüksektir. İntradermal testlerin oluşturduğu ağrı, testin kullanımını çocuk olgular için kısıtlamaktadır.

Prik ve intradermal test yöntemleri Tablo 4'te karşılaştırılmıştır (46).

Tablo 4. Prik ve intradermal test yöntemlerinin karşılaştırılması (46)

	Prik	İntradermal
Basitlik	+++	++
Hız	++++	++
+/- reaksiyonların değerlendirilmesi	++++	++
Ağrı	En az	Orta-Ağır
Yalancı (+) sonuç	Nadir	Olası
Yalancı (-) sonuç	Olası	Nadir
Duyarlılık	+++	++++
Özgüllük	++++	+++
IgE antikor gösterebilme	Evet	Evet
Güvenli uygulama	++++	++
Sütçocuklarında uygulama	Kolay	Zor

++: En az, +++: Orta, ++++: En çok.

Prik ve İntradermal Testlerin Değerlendirilmesi

Test sonuçları, ani gelişen reaksiyonlar için 15-20 dakika, geç gelişen reaksiyonlar için 24-72 saat sonrasında değerlendirilmelidir. Seçilmiş olgularda, testin uygulanması ile pozitif yanıtın görülmesi arasında geçen süre değişkenlik gösterebileceği için ek değerlendirmeler yapılabilir (örneğin 96. saat).

a-Ölçüm: Deri testlerini değerlendirirken standart bir yöntem kullanılmalıdır. Reaksiyonlar genellikle oval ya da düzensiz sınırlı olduğu için milimetrik bir cetvelle hem kızarıklığın hem de kabarıklığın en küçük ve en geniş çapları ölçülür, toplanır ve ikiye bölünerek reaksiyonun ortalama çapı bulunur (46).

b-Pozitiflik kriterleri: Testlerin sağlıklı değerlendirilmesi için negatif kontrol yanıtının olmaması, histamin ile en az 3 mm çapında kabarıklık yanıtının oluşması istenir. Prik testlerde, negatif kontrolde hiç reaksiyon yokken kabarıklık çapı 3 mm'den büyük ve/veya kızarıklık çapı 10 mm'den büyük ise test pozitif kabul edilir (62-65). Negatif kontrolde reaksiyon oluşmuş ise, allerjen ile oluşan reaksiyonun pozitif kabul edilebilmesi için negatif kontroldeki reaksiyondan 3 mm'den daha büyük olması gerekir. İntradermal testlerin değerlendirilmesinde ise 20 dakika sonra ölçülen kabarıklık çapının ilk ölçümden 3 mm ya da daha fazla artış göstermesi pozitif olarak kabul edilir (14,66).

Deri testinin uygulandığı bölge sonuçları etkileyebilir. En duyarlı bölge sırttır. Sırtın orta ve üst kısmı alt kısmından daha reaktiftir (46,55). Ön kolda ise antekubital fossa en reaktif, bilek en az reaktif bölümdür. Kolun ulnar tarafı, radial tarafından daha reaktiftir. Testlerin bilekten 5 cm yukarıda ve dirsek çukurundan 3 cm aşağıda yapılması önerilir (40,46).

Deri reaktivitesi yaşla değişir. Sütçocukları deri testine büyük bir kızarıklık ve küçük bir kabarıklık şeklinde reaksiyon verirler. Ancak 3 aydan sonraki pek çok sütçocuğunda prik testleri ile, histamin, kodein fosfat ya da allerjen ekstrelerine belirgin kabarıklık ortaya çıkar (67). Dolayısıyla sütçocuklarında allerji tanısında deri testleri uygulanımı mümkündür, fakat kabarıklığın boyutu genellikle daha küçüktür. Kabarıklık reaksiyonunun boyutu yetişkinliğe doğru giderek artar ve 50 yaşından sonra sıklıkla azalır (68). Bu nedenle test pozitifliği hep histamin kontrol solüsyonunun oluşturduğu kabarıklık yanıtı ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir (46).

Deri testi uygulamaları öncesinde çeşitli ilaçların kullanımına son verilmelidir (Tablo 5) (14).

Tablo 5. Deri testleri öncesi kesilmesi gereken ilaçlar ve süreleri (14)

<u>İlaç adı</u>	<u>Uygulama yolu</u>	<u>Ani yanıt</u>	<u>Geç yanıt</u>	<u>Bırakma süresi</u>
H1-antihistaminik, imipramin, fenotiazin	Oral, intravenöz	+	-	5 gün
Beta-adrenerjikler	Oral, intravenöz	+	-	5 gün
Glukokortikoidler ***	Oral, intravenöz	±	-	**
Uzun dönem	Oral, intravenöz	±	+	3 hafta
Kısa dönem, yüksek doz	Oral, intravenöz	±	+	1 hafta
Kısa dönem, <50 mg prednizolon*	Oral, intravenöz	±	-	3 gün
Topikal kortikosteroidler	Topikal ****	±	+	>2 hafta

*Prednizolon eşdeğeri, **Klinik ilişki yok, ***İlacın kesilmesi mümkün olmayabilir, **** Yalnızca test uygulanan bölge için geçerli.

Birinci jenerasyon H-1 antihistaminikler deri reaktivitesini 24 saat boyunca azaltır (69-71). İkinci jenerasyon antihistaminikler (setirizin, ebastin, loratadin, mizolastin ve terfenadin) deri reaktivitesini 3-10 gün baskılar (72).

Topikal H-1 antihistaminikler (levokabastin) deri testlerini baskılar, çünkü nazal sprey ve göz damlaları tek doz uygulandığında bile 1-2 saat içinde ölçülebilir plazma konsantrasyonuna ulaşır (46).

Ketotifen deri testine yanıtı 5 güne kadar baskılayabilir (69,73).

Trisiklik antidepresanlar histamine karşı deri reaksiyonunu azaltır. Bu etkiler birkaç hafta devam eder. Fenotiazin grubu ilaçlar da H-1 antihistaminik etkileri nedeniyle deri testlerini baskılayabilirler (46). Bir haftadan kısa süreli astımlı hastalarda kullanılan terapötik dozda oral steroid tedavisi histamine deri reaktivitesini değiştirmez (46). Uzun süreli steroid kullanımı deride histamin bağıntılı vasküler reaktiviteyi etkilemez, fakat derideki mast hücre yanıtını etkiler (74). Deri yapısını modifiye eder ve deri testlerinin yorumlanmasını bazı

olgularda zorlaştırırlar. İn hale steroidler deri testlerini etkilemez. Topikal steroidlerin 1 haftalık kullanımı erken ve geç faz reaksiyonu azaltır (75,76).

Teofilin deri test reaksiyonunu hafif derecede etkiler, fakat test öncesi ilacı kesmek gerekmez (46).

Kısa etkili β adrenerjik agonistler astım tedavi dozlarında deri testini inhibe etmez. Oral terbutalin allerjen kaynaklı kabarıklık azaltır, fakat bu inhibisyonun pratikteki önemi azdır (46). Uzun etkili β_2 agonist olan formoterol ve salmeterol deri testi reaktivitesini önemli derecede azaltır (77). Ters olarak propranolol gibi beta-bloker ajanlar ise deri reaktivitesini önemli derecede arttırır (46).

İn hale kromolin ve nedokromil ya da degranülasyona neden olan ajanlar deri testinde kabarıklık yanıtını değıştirmez (78).

Dopamin ve klonidin deri testi reaktivitesini azaltır (79,80).

Nifedipin ve montelukast deri reaktivitesini etkilemez. Anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri; allerjen, histamin, kodein ve bradikinine karşı deri reaktivitesini arttırır (81).

Polen ekstreleri ile yapılan özgün immünoterapi geç faz reaksiyonu azaltır (82-84).

Yama (patch) Testleri

İlaca bağılı geç tip allerjilerin tanısında kullanılan yama testinde allerjen, kuyucuklar içerisinde genellikle 48 saat boyunca hastanın sırtına uygulanır ve 48. saatte çıkarılır. Sonuçlar 48. ve 72. saatlerde değıerlendirilir (52,85).

Yama testi için en uygun deri bölgesi sırtın üst kısmıdır. Testin uygulanacağı bölgede deri lezyonları olmamalı, topikal kremler sürülmemiş olmalı ve alkolle önceden temizlenmemiş olmalıdır.

Yama testleri yoğun ultraviyole ışınına maruz kalmış hastalara testin duyarlılığı azaldığından dolayı yapılmamalıdır. Test yapılan bölgeye yüksek dozda topikal glukokortikoid tedavi uygulanması, düşük doz sistemik kortikosteroid kullanımına benzer etkiler oluşturabilir. Test sırasında hastada herhangi bir enfeksiyon, ateş ya da inflamatuvar hastalık bulunmamalıdır.

Yama Testlerinin Değıerlendirilmesi

Testin değıerlendirilmesi uygulamayı takip eden 48 ve 72. saatlerde yapılmalıdır. Ancak hastalar herhangi bir reaksiyon geliştiğı takdirde derhal doktora başvurmaları

konusunda uyarılmalıdır. Derecelendirme Avrupa Çevresel ve Kontakt Dermatit Araştırma Grubu'nun oluşturduğu uluslararası standartlara göre yapılır (Tablo 6) (52,85).

Tablo 6. Yama testi reaksiyonlarının derecelendirmesi (85)

<u>Klinik Tablo</u>	<u>Derece</u>	<u>Sonuç</u>
Yalnızca hafif eritem	? ya da + ?	Kuşkulu yanıt
Eritem, infiltrasyon, olası gizli papüller	+	Zayıf pozitif yanıt
Eritem, infiltrasyon, papüller, veziküller	++	Güçlü pozitif yanıt
Yoğun eritem, infiltrasyon, birleşen veziküller	+++	Şiddetli pozitif yanıt
	-	Negatif Yanıt
	IR	Farklı iritan reaksiyonlar
	NT	Test edilmemiş

+, ++, +++ pozitif deri testi yanıtları, - negatif deri testi yanıtı olarak kabul edilir.

İlaç Hipersensitivite Reaksiyonu ile Deri Testi Uygulamaları Arasında Geçmesi Gereken En Uygun Süre

Deri testleri ilaç hipersensitivite reaksiyonuna bağlı klinik bulguların sona erip, reaksiyona neden olduğu düşünülen kuşkulu ilacın ve reaksiyon sırasında kullanılan antiallerjik ilaçların dolaşımdan temizlenmesine olanak sağlayan bir zaman aralığından sonra uygulanmalıdır. Bununla birlikte testler reaksiyon üzerinden yeterli zaman geçmeden (birkaç gün içerisinde) uygulanırsa, oluşacak yanıtın hücrel hiperreaktiviteye bağlı olarak daha güçlü mü, yoksa mast hücrelerinden histamin salınımının azalması ya da tolerans gelişimine bağlı olarak daha zayıf mı olacağı bilinmemektedir. Ayrıca bir ilaca karşı gelişmiş olan duyarlılığın, zamanla birlikte ne ölçüde azalabileceği de bilinmemektedir. Bu nedenle deri testleri genellikle reaksiyonun üzerinden en az 3 haftalık bir süre geçtikten sonra uygulanmalıdır ve bu süre mümkünse 3 ayın üzerine çıkarılmamalıdır (14).

Yüksek Riskli Hastalarda Test Uygulamaları

Anaflaksi, şiddetli cilt reaksiyonları (örneğin toksik epidermal nekrolizis, şiddetli büllöz ekzantemler, vaskülit, Stevens–Johnson sendromu) ya da hipersensitivite sendromu gibi yaşamı tehdit eden sistemik bir reaksiyon sonucu hastaneye yatırılmış olgular, reaksiyonun üzerinden uzun bir süre geçmiş olsa dahi, deri testi uygulamaları sırasında risk altındadır (86). Yüksek riskli hastalarda risk-yarar değerlendirmesi yapılmalıdır. Risk-yarar değerlendirmesi yapılırken gelişmiş olan klinik reaksiyon, olası yan etkilere karşı tedavi seçenekleri, hastanın içinde bulunduğu risk ve söz konusu ilacın önemi göz önünde bulundurulmalıdır. Mümkün olduğunca, gebe kadınlara test uygulanmamalıdır. İlaç başlangıçta test preparatlarının 1/10-1/100000 gibi daha yüksek dilüsyonları ile test

edilmelidir. Yüksek dilüsyonlu bu uygulama, geçerliliği çok kesin olmasa da, çok şiddetli ani gelişen reaksiyonları ortaya çıkarabilir. Daha yüksek konsantrasyon ile bir sonraki uygulama, yalnızca bir önceki adımda herhangi bir reaksiyon görülmediği durumlarda gerçekleştirilmelidir. Geç reaksiyonlar değerlendirilirken uygulanan testler arasındaki zaman aralığı uzun tutulmalıdır.

Intradermal testler sırasında %0.5 oranında sistemik reaksiyon (87,88) ve nadir de olsa fatal seyreden olgular rapor edilmiştir (44,45,89). Sistemik reaksiyon ve ölüm riski nedeniyle testler deneyimli hemşire ya da teknisyen tarafından yapılsa bile mutlaka bu konuda eğitilmiş bir doktor gözetiminde yapılmalıdır. Test sonrası hastalar en az 20 dakika daha gözlenmeli, yüksek riskli hastalarda bu süre uzatılmalıdır (90). Sistemik reaksiyon riskini arttırabilecek ve tedaviyi güçleştirebilecek beta-bloker ajanlar, ACE inhibitörleri ve monoaminooksidaz (MAO) inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda çok dikkatli olunmalıdır (46).

Intradermal testler öncesinde prik testlerin uygulanması, genel test konsantrasyonunun 10 kat dilüsyonlarının kullanılması, lokal ve sistemik istenmeyen reaksiyonlardan kaçınmada geçerli bir yöntemdir. Generalize anaflaktik reaksiyon gelişen hastada, kolda test bölgesinin üstüne lastik turnike yerleştirilmeli ve 1:1000 epinefrin diğer kola intramusküler olarak verilmelidir. Enfeksiyöz bakteriyel ve viral hastalık riski açısından birden çok hastanın allerjisi testinde ortak şırınga kullanılmamalıdır (91,92).

Test Preparatları, Test Araçları ve Çözeltileri

Deri testi için kullanılacak allerjen solüsyonlarının standardize olması gereklidir. Standardize test preparatları yalnızca penisilin için [Penisilolil-polilizin (PPL) ve Minör Determinant Karışım (MDM) (Allergopen, Allergopharma, Steinbeck, Almanya)] özel olarak üretilmiş olduğu halde, üretim son yıllarda durdurulmuştur. Standartların daha iyi belirlenebilmesi için deri testlerinin parenteral kullanıma uygun preparatlarla yapılması önerilmektedir. Reaksiyon oral preparat kullanımı sonucu geliştirse, deri prik ve yama testleri uygulanırken, ilacın farklı bileşenler içerebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Yama testleri, intradermal testler ve deri prik testleri yapılırken ilacın parenteral (genellikle intravenöz) formu %0.9 NaCl içerisinde dilüe edilmelidir.

Test Konsantrasyonları

Sağlıklı kontrollerde deri reaksiyonuna yol açmayan test konsantrasyonunun ilaç allerjisi öyküsü olan bir olguda reaksiyona neden olması ilaç allerjisi tanısını koydurur.

Birçok ilaç için optimal test konsantrasyonu bilinmemekte ve belirlenmesi gerekmektedir. Optimal test konsantrasyonu ilacın, ilaç allerjisi bulunan olgularda pozitif yanıt oluşturan, bu ilaçla hiç karşılaşmamış veya karşılaşsa bile allerjik reaksiyon oluşturmamış olgularda herhangi bir deri reaksiyonu oluşturmayan (irritasyon dahil) en yüksek dozudur.

Beta-laktam antibiyotikler için deri test konsantrasyonları Tablo 7’de verilmiştir (93). İdeal olan, ilacın molar konsantrasyonlarının belirtilmesidir, fakat pratik kullanım amacıyla ilaç mg/ml yöntemi daha sık kullanılmaktadır.

Tablo 7. Beta-laktam antibiyotikler için deri test konsantrasyonları (93)

Allerjen	Uygulama	Ardışık Testler (dilüsyon)
Penisilolil-polilizin	Prik ve intradermal	Dilüe edilmemiş (0.035 mg/ml)
Penisilin MDM	Prik ve intradermal	1/10, Dilüe edilmemiş (1.1 mg/ml)
Benzilpenisilin sodyum (Penisilin G)	Prik ve intradermal	1/10, Dilüe edilmemiş (20-25000 Ü/ml)
Amoksisilin	Prik ve intradermal	1/10, Dilüe edilmemiş (20-25 mg/ml)
Diğer penisilinler	Prik ve intradermal	1/10, Dilüe edilmemiş (20-25 mg/ml)
Sefalosporinler	Prik ve intradermal	1/10, Dilüe edilmemiş (10 mg/ml)

Birçok ilaç için başlangıç dilüsyonu kesin olarak tanımlanmamış olmakla birlikte, reaksiyonun ciddiyetine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Test konsantrasyonu bilinmiyorsa deri prik testine düşük konsantrasyonda (genellikle intravenöz preparatın 1/100’ünden düşük değil) başlanır. Herhangi bir reaksiyon gelişmediği takdirde, test konsantrasyonu 10’luk katlar halinde artırılarak 1/10 ve 1/1 dilüsyonlarla devam edilir. Prik testlerin negatif saptanması durumunda, prik test konsantrasyonunun 1/100 dilüsyonu ile intradermal teste geçilir. Test konsantrasyonu prik testlerdeki gibi logaritmik olarak arttırılarak 1/10 ve 1/1 dilüsyonlarla devam edilir (14).

Provokasyon Testleri

İlaç provokasyon testi (İPT) ilaca bağlı allerjik reaksiyonun tanısını koymak amacıyla bir ilacın kontrollü olarak verilmesidir. Bu testler ilacın kendisiyle, alternatif bir ilaçla ya da yapısal/farmakolojik olarak benzer bir ilaçla yapılabilir. Avrupa Allerji ve İmmünoloji Derneği (EAACI) ve bu derneğin ilaç allerjileri ile ilgili birimi olan Avrupa İlaç Allerjisi Ağı

“European Network for Drug Allergy (ENDA)” ilaç provokasyon testleri ile ilgili bir uzlaşma raporu yayınlamıştır (15).

Bütün sınırlamalarına karşın provokasyon testleri ilaç allerjisinin tanısında yaygın olarak “altın standart” olarak kabul edilmektedir (94). İPT yalnızca allerjik belirtileri oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda diğer yan etkilerin mekanizmaları hakkında da bilgi verir.

Provokasyon testleri özellikle NSAİİ, lokal anestezi ve deri testlerinin negatif olduğu durumlarda penisilinler ile uygulanabilir.

İlaç Provokasyon Testi Endikasyonları

İlaç provokasyon testi endikasyonları 4 başlık altında toplanabilir:

1. Öyküyle ilaç allerjisi düşünülmeyen, lokal anestezi altında vagal belirtilerin görülmesi gibi özgün olmayan belirtileri olan hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonunu dışlamak.
2. Beta-laktam allerjisi olan hastalarda olduğu gibi kanıtlanmış aşırı duyarlılık reaksiyonu olanlarda güvenli farmakolojik ve/veya yapısal olarak ilişkisiz ilaçlarla başka bir alternatif bulmak.
3. Kanıtlanmış allerjisi olan hastalarda çapraz reaksiyon gösterebilecek ilaçları dışlamak, örneğin aspirin allerjisi olan astımlı olgularda alternatif NSAİİ bulmak amacıyla.
4. İlaç hipersensitivitesi düşünülen ancak allerji testi negatif olan ya da testi yapılamayan ilaçlarla ilaç allerjisi tanısını doğrulamak ya da dışlamak için, örneğin allerji testleri negatif olmasına karşın aminopenisilin tedavisi sırasında makülopapüler döküntü oluşması.

İlaç Provokasyon Testi Kontrendikasyonları

İlaç provokasyon testleri aşağıdaki durumlarda yapılmamalıdır:

-Gebelik

-Akut enfeksiyonlar

-Kontrol altında olmayan astım

-Tıbbi kontrol altında olan, ancak İPT'nin hastalığı alevlendirebileceği altta yatan kardiyak, hepatik, renal ya da diğer hastalıkların varlığında.

Ancak bazı istisnai durumlarda ilaç hasta için mutlaka gerekliyse (örneğin nörosifilizli bir olguda penisilin uygulaması gibi) İPT yapılabilir (95). Lokal anestezi aşırı duyarlılığından kuşku edilen gebe bir kadında epidural anestezi ya da doğum süresince analjezi planlanmışsa ve travay odasında yapılan intradermal deri testleri negatifse epidural kateter yerleştirilmeden önce travay odasında lokal anestezi ile provokasyon testi yapılabilir.

İlaç provokasyon testleri ilaçlara bağlı olarak gelişen ciddi, yaşamı tehdit eden immünositotoksik reaksiyon öyküsü, vaskülitik sendromlar, ekzfoliyatif dermatit, eritema multiforme majör / Stevens-Johnson sendromu, ilaç hipersensitivite sendromu ve toksik epidermal nekrolizis olan hastalarda kesinlikle yapılmamalıdır (Tablo 8) (96).

Tablo 8. İlaç provokasyon testlerinin önerilmediği ya da kontrendike olduğu ilaç reaksiyonları (96)

Generalize büllöz fiks ilaç erüpsiyonları
Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP)*
Toksik epidermal nekrolizis (TEN)*
Stevens-Johnson sendromu*
İlaç hipersensitivite sendromları (eozinofili ile birlikte) / (DRESS)*
Sistemik vaskülitler
Özgün organ belirtileri
-sitopeni
-hepatit
-nefrit
-pnömoni
Şiddetli anaflaksi
İlaçla indüklenen otoimmün hastalıklar (Sistemik lupus eritematozus, pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid)

*Oral yolla alınmamak koşuluyla, özel durumlarda yama testleri yapılabilir.

Uygulama Yolu

İlaç provokasyon testleri ilacın oral, parenteral (intravenöz, intramuskuler, subkutan), topikal (nazal) (97), bronşiyal (98), konjonktival (99) ya da deri (100) yoluyla uygulanması yapılabilir. İlke olarak ilacın reaksiyon meydana geldiğinde verildiği aynı yolla uygulanması önerilmektedir. Ancak eğer mümkünse emilim daha yavaş olduğundan ve parenteral yolla yapılan provokasyon testi ile karşılaştırıldığında gelişen yan etkiler daha çabuk tedavi edilebildiğinden oral yol tercih edilir.

Test Ajanları

Genellikle ilacın ticari preparatları kullanılır. İlaç kombinasyonlarının kullanılması halinde bu ilaçlar ayrı ayrı test edilmelidir. Reaksiyonlara aktif etken madde ve katkı maddeleri de neden olabileceğinden aktif etken madde ve katkı maddeleriyle ayrı ayrı test

yapılmalıdır. İlaça tolerans hakkında ancak ilacın ticari şekli ile test yapıldıktan sonra yorum yapılmalıdır.

Test Preparatlarının Dozları ve Uygulanması Gereken Zaman Aralığı

İlaçların test dozları ve verilmesi gereken zaman aralığı ilacın kendisine, ilaç hipersensitivite reaksiyonunun şiddetine, uygulama yoluna, ilacın uygulanması ve reaksiyonun ortaya çıkması için arada geçen zamana, kişinin sağlık durumuna ve aldığı diğer ilaçlara bağlı olarak değişir. Genellikle en düşük dozla başlanır, doz dikkatli bir şekilde gittikçe artırılır ve ilk objektif belirtiler ortaya çıktığında kesilir. Eğer hiçbir belirti ortaya çıkmazsa ilacın en yüksek test dozuna ulaşıncaya değin test sürdürülür. Önceki acil reaksiyon durumunda (örneğin ilacın uygulanmasından sonraki 1 saatten daha kısa süre içinde ortaya çıkan) reaksiyonun şiddetine bağlı olarak başlangıç dozu ilacın tedavi dozunun 1:10000-1:10'u arasında olmalıdır. Dozlar arasındaki zaman aralığı en az 30 dakika olmalıdır ancak bazı özel durumlarda bu süre uzatılabilir. Eğer önceki reaksiyon son ilacın uygulanmasından 1 saatten daha uzun süre sonra oluşmuşsa başlangıç dozu ilacın tedavi dozunun 1:100'ünü aşmamalıdır (42). İlaça ve hastanın yanıtına bağlı olarak İPT saatler, günler bazen de haftalar içinde tamamlanabilir.

Beta-laktam antibiyotiklerle yapılan provokasyon testlerinde Avrupa İlaç Allerjisi Ağı (ENDA) tarafından önerilen ilaç dozlarının artırılma şeması Tablo 9'da gösterilmiştir (101).

Tablo 9. İlaç provokasyon testlerinde ilaç dozlarının artırılma şeması (101)

<u>İlaç</u>	<u>Dozlar</u>	<u>Uygulama yolu</u>	<u>Günlük en yüksek doz</u>
Amoksisilin	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Oral	1000-2000 mg
Ampisilin	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Oral	2000 mg
Kloksasilin	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Oral	2000 mg
Sefaklor	1, 5, 25, 125, 500	Oral	750 mg
Sefadroksil	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Oral	2000 mg
Sefazolin	1, 5, 25, 100, 500, 2000	İV	1500-3000 mg
Sefuroksim	1, 5, 20, 80, 400	Oral	500 mg
Seftazidim	1, 5, 25, 100, 500, 2000	İV	3000 mg
Sefiksim	1, 5, 25, 100, 225	Oral	400 mg
Seftriakson	1, 5, 25, 100, 500, 1000	İV	1000-2000 mg

Reaksiyon ve Provokasyon Testi Arasındaki Zaman Aralığı

İlacın tam olarak atıldığını kabul etmek için ilacın yarılanma ömrünün en az 5 katı kadar bir sürenin geçmesini beklemek gerekir. Reaksiyon klinik ve laboratuvar bulguları açısından tam olarak düzelmiş olmalıdır. Test sonuçlarını etkileyebilecek herhangi bir tedavi

ya da aynı anda kullanılan diğer ilaçlar tamamen kesilmiş olmalıdır. İPT öncesinde kesilmesi gereken ilaçlar ve süreleri Tablo 10'da verilmiştir (14)

Genel kural olarak provokasyon testleri ilaç reaksiyonundan en erken 4 hafta sonra yapılmalıdır.

Tablo 10. Provokasyon testi öncesinde kesilmesi gereken ilaçlar ve süreleri (14)

İlaç	Uygulama yolu	Erken reaksiyon	Geç reaksiyon	Süre
Antihistaminikler	PO, İV	+	-	5 gün
Antidepresanlar	PO, İV	+	-	5 gün
Beta-bloker ajanlar	PO	+	+	1 gün
	Topikal (göz)	-	-	
Glukokortikoidler*	Topikal	-	?**	?**
Uzun süreli	PO, İV	±	+	3 hafta
Kısa süreli, >50 mg pred	PO, İV	±	+	1 hafta
Kısa süreli, <50 mg pred	PO, İV	±	-	3 gün
ACE inhibitörleri ***	PO	+	+	1 gün

*Çekilme reaksiyonu olası değildir, **Muhtemelen çoğu durumdan bağımsız, *** Tartışmaya açık.

İlaç Provokasyon Testi ve Etik

İlaç provokasyon testi yapılması planlanan ilaç için risk-yarar oranı kabul edilebilir sınırlarda olmalıdır (102). Test edilecek ilaç alternatiflerinden daha etkili olmalıdır. Alternatif bir test yöntemi bulunmamalı ya da sonuçları tartışmalı olmalıdır. Hasta mutlaka alternatif tedaviler ve provokasyon testinin komplikasyonları açısından bilgilendirilmeli ve yazılı onayları alınmalıdır (103).

Test öncesinde hastanın ilaçla yaşadığı reaksiyonun şiddeti, uygulanan tedaviler ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Protokol hastaya göre hazırlanmalıdır ve testler mutlaka allerji uzmanı tarafından resüsitasyon olanaklarının olduğu bir ortamda yapılmalıdır.

İlaç provokasyon testi yapılacak hastaların beta-bloker ya da ACE inhibitörlerini kullanımından kaçınılmalıdır.

İlaç provokasyon testi ciddi ve potansiyel olarak tehlikeli bir test olarak kabul edilmelidir. Bu nedenle hastanın kişisel detayları, tıbbi geçmişi ve provokasyon testi öncesinde uygulanan ilaç tedavisinin belgelenmesi önemlidir. Provokasyondan önce ve sonra hastanın fizik muayene bulguları, laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler, spirometre ve elektrokardiyogram değişiklikleri gibi hasta ile uyumlu olduğu düşünülen her şey mutlaka kaydedilmeli ve saklanmalıdır.

Testin yapıldığı gün olgunun sağlık durumu iyi olmalı ve hiçbir allerji ya da immün yanıtı uyatabilecek viral enfeksiyon belirtisi olmamalıdır.

Provokasyon testlerinin sıkı gözetim altında gerçekleştirilmeleri gerekir ve bu nedenle hastane ortamında ve gerekirse acil girişimin yapılabileceği koşullar altında yapılmalıdır.

İlaç provokasyon testi sırasında herhangi bir reaksiyon gelişme bile olgular en az 2 saat gözlem altında tutulmalı, ciddi reaksiyonlarda hastaneye yatırılmalıdır (104). Reaksiyon gelişen ancak kan basıncında düşüklük olmayan olgulara iki gün süreyle 40-60 mg prednizolon ile 10 mg loratadin ya da setirizin uygulanmalıdır. Anaflaksi geliştiği takdirde prednizolon ve antihistaminik tedavisine ek olarak 0.25 µg epinefrin intramuskuler olarak uygulanmalıdır. Gerekli olduğu takdirde hipotansiyon tedavisi için volüm genişleticiler ile birlikte epinefrin dozu 15 dakikada bir yinelenabilir (101).

Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Eğer anaflaksi, bronkospazm, rinokonjonktivit, laringeal ödem, ürtiker, makülopapüller erüpsiyon ya da izole generalize kaşıntı gibi ilaç hipersensitivitesine ilişkin belirtiler oluşursa provokasyon testi pozitif olarak ifade edilir (101). Eğer orjinal reaksiyon subjektif belirtiler şeklinde hemen ortaya çıkmışsa ve provokasyon testinde benzer belirtiler oluşmuşsa plasebo kontrolü yapılmalıdır. Her zaman test sonuçlarının belgelenmesine çalışılmalıdır, örneğin deri bulgularının resmi çekilebilir, rinomanometri kullanılabilir, PEF (zirve akım hızı) ve/veya spirometrik ölçüm yapılabilir.

İlaç Provokasyon Testinin Sınırlamaları

İlaç provokasyon testinin kestirim değeri esas olarak sorumlu ilaçla ve reaksiyonun tipi ve mekanizması ile ilişkilidir. Örnek olarak penisilin tedavisi altındaki bir hastada gelişen ürtiker şeklindeki reaksiyonun İPT ile tekrar ortaya çıkartılması sıklıkla mümkündür. Buna karşın ampisilin tedavisi sırasında gelişen morbiliform ilaç döküntülerinde muhtemelen yardımcı faktörlerin bulunmaması nedeniyle İPT’de negatif sonuç alınabilir. İPT sırasında izah edilemeyen negatif yanıtların bir nedeni olarak da spontan desensitizasyon/tolerans indüksiyonu öne sürülmektedir. Antiallerjik ilaç kullanımı, muayene yapılan ortamdaki ışık düzeyi, alınan diğer ilaçlar, reaksiyon gelişmesi için gerekenden daha kısa ya da çok daha uzun süre sonra değerlendirme yapılması İPT’de negatif sonuç alınmasına yol açan diğer nedenlerdir.

Diğer yandan İPT sırasında psikolojik nedenlerle ortaya çıkan semptomlar testin yanlış olarak pozitif yorumlanmasına neden olabilir. Bu nedenle İPT’yi değerlendiren uzman doktorun özgün literatür hakkında detaylı bilgisi, yanlış pozitif ve yanlış negatif test sonuçlarını ayırt edebilecek yeterli deneyimi olmalıdır. İPT ile negatif sonuç alınması

gelecekte de toleransın devam edeceğini göstermediği gibi pozitif sonuç da yaşam boyu duyarlılığı ifade etmemektedir (15).

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Allerji Bilim Dalı tarafından öyküye göre ilaç allerjisi tanımlanan 29 çocuk üzerinde yapıldı.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu Kararları'na, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu (Ek 1), Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak düzenlendi. Çalışma öncesinde gönüllülük esasına dayalı olarak çalışmamıza katılan tüm ailelere çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi ve çalışmaya katılmayı kabul eden ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olan hastalar çalışmaya dahil edildi (Ek 2'de bilgilendirilmiş olur formu sunulmuştur).

Avrupa İlaç Allerjisi Ağı (ENDA) tarafından geliştirilen standardize öykü formlarına (Ek 3) göre kaydedilmiş olan klinik öykü bilgileri değerlendirmeye alındı (38). Hastaların testlerin uygulanmasından önceki son 1 ay içerisinde test sonuçlarını etkileyebilecek herhangi bir immünomodülatör tedavi almamış olmalarına dikkat edildi. Testlerden önce antihistaminik ilaçlar en az 10 gün süreyle, topikal steroidler 1 hafta süreyle kesildi.

Hastalara ilaç allerjileri tanısında kullanılan standardize protokollere göre deri testleri prik ve intradermal testler olarak uygulandı (14). Deri testleri negatif bulunan olgularda İPT Avrupa İlaç Allerjisi Ağı (ENDA) protokollerine göre uygulandı (15).

Deri testleri uygulanırken Penisilin G için 25.000 İÜ/ml, amoksisilin ve ampisilin için 25 mg/ml, sefuroksim, seftriakson ve sefotaksim için ise 10 mg/ml şeklinde solüsyonlar hazırlandıktan sonra prik testler önce 1/10 dilüsyonla uygulandı, sonra 1/1 dilüsyonla devam edildi. İntradermal testler sırasıyla 1/100, 1/10 ve 1/1 dilüsyonlarda uygulandı (14,41). Prik

testler uygulanırken pozitif kontrol olarak histamin dihidroklorid, negatif kontrol solüsyonu olarak serum fizyolojik kullanıldı.

Prik testlerine başlamadan önce ön kolun iç yüzü %70'lik alkol ile silindi. Negatif kontrol, pozitif kontrol ve 1/10 ve 1/1 dilüsyondaki ilaç solüsyonları için 2-3 cm aralıklı olacak şekilde numaralandırıldı. Numaraların hizasına negatif kontrol, pozitif kontrol ve 1/10 dilüsyondaki ilaç solüsyonundan birer damla damlatıldı. Her damla üzerine lanset yardımı ile küçük birer çizik yapıldı. Çalışma boyunca her damla için ayrı lanset kullanıldı. Solüsyonların birbirine karışmamasına ve çizikte kanama olmamasına dikkat edildi. Yanıtlar 20 dakika sonra, reaksiyon halkasının genişliği pozitif ve negatif kontrol reaksiyonları ile karşılaştırılarak değerlendirildi. 1/10 dilüsyonla uygulanan prik test reaksiyonunun negatif bulunması durumunda 1/1 dilüsyondaki ilaç solüsyonu ile prik test uygulandı. Deri prik testleri değerlendirilirken negatif kontrol solüsyonuna göre 3 mm'den daha büyük çaplı endurasyon olması pozitif olarak kabul edildi. Pozitif kontrol solüsyonu ile en az 3 mm kabarıklık yanıtının oluşmasına dikkat edildi (14,43).

Prik testlerin negatif saptanması durumunda intradermal testlere geçildi. İntradermal test için ön kolun iç yüzüne negatif kontrol solüsyonu ve 20 dakika aralarla sırasıyla 1/100, 1/10 ve 1/1 dilüsyonlarda hazırlanmış ilaç solüsyonları 0.02-0.05 ml intradermal olarak verildi. Negatif kontrol solüsyonu olarak serum fizyolojik kullanıldı. Oluşan kabarıklığın çapı kaydedildi, 20 dakika sonra ölçülen kabarıklık çapının ilk ölçümden 3 mm ya da daha fazla artış göstermesi pozitif olarak kabul edildi (14,43).

Deri testleri sonrasında pozitif kontrol solüsyonu ve duyarlı olduğu allerjen uygulanma yerinde uzun süreli kaşıntı, kızarma ve kabarma gözlenen hastalara lokal buz uygulaması ve antihistaminikler önerildi. Bu uygulamalar sırasında sistemik anafaksi görülme riski göz önünde bulundurularak, ciddi reaksiyonlara karşı tüm ekip bilgilendirildi. Epinefrin, antihistaminik ilaçlar ve gerekli tüm malzeme test uygulamaları sırasında hazır bulunduruldu.

Deri testlerinin negatif bulunması durumunda İPT Messaad ve ark. (101) tarafından önerilen standart provokasyon testi protokollerine göre yapıldı. İPT tek kör olarak uygulandı. Fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin ve sefuroksim ile provokasyon testleri yapılırken ilaçların oral şekli, seftriakson ve sefotaksimle provokasyon testleri yapılırken ise ilaçların intravenöz şekli kullanıldı. Testlere en düşük dozla başlanarak, doz dikkatli bir şekilde 30 dakikalık aralarla artırıldı ve günlük en fazla uygulanabilecek doz aşılmadı. İlk objektif semptomlar ortaya çıktığı anda test sonlandırıldı. Anafaktik şok, toksik epidermal

nekrolizis, Stevens-Johnson sendromu ya da ilaç hipersensitivite sendromu gibi ilaca bağlı ciddi reaksiyon geçirmiş olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bu testler hastane ortamında ve gerekirse acil girişimin yapılabileceği koşullar altında uygulandı. Tüm testler sonrasında hastalar en az 4 saat gözlemlenerek tutuldu. Diğer bir beta-laktam antibiyotikle oral ya da intravenöz provokasyon testi yapılırken testlerin arasının en az üç gün olmasına dikkat edildi.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızdaki verilerin istatistiksel analizi Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndaki AXA507C775506FAN3 seri numaralı AXA 7.1 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Demografik veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi.

Çalışmamızda kullanılan tanı yöntemlerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değerleri, doğruluk gibi epidemiyolojik ölçütler ile tanısal değerleri ayrı ayrı irdelendi (105).

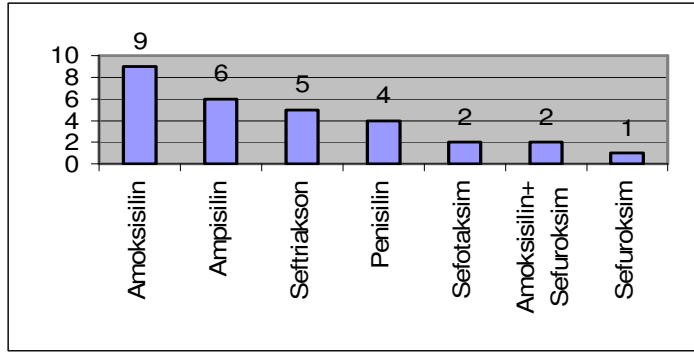
BULGULAR

Çalışmaya ilaç reaksiyonu ön tanısıyla 29 olgu alındı. Olguların yaş ortalamaları 8 ± 3.21 yıl idi. Çalışmaya dahil edilen 29 çocuğun 14 (%48)'ü kız, 15 (%52)'i erkekti.

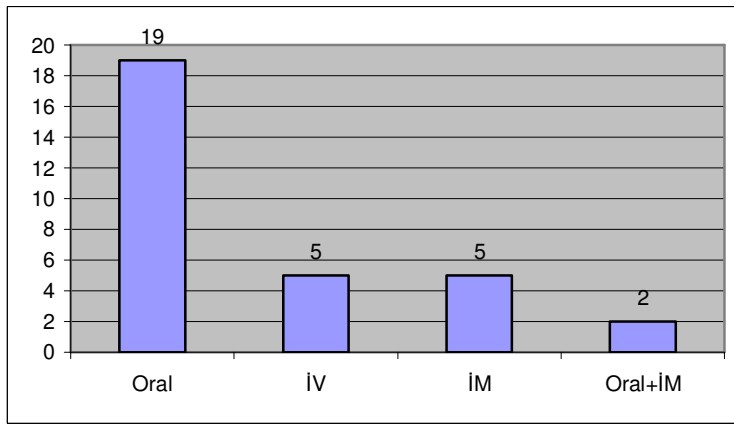
Olguların 21 (%72.5)'i beta-laktam antibiyotik kullanımı sırasında ortaya çıkan deride maküler, makülopapüler ya da ürtikeryal döküntü yakınmaları nedeniyle hastanemize ileri tetkik için gönderilen olgulardı. Deri semptomlarına ek olarak bu olgulardan birinde nefes almakta zorluk, ikisinde bayılma, birinde ateş, ikiolguda da anjioödem tanımlanıyordu. Olgulardan 1 (%3.4)'i yalnızca anjioödem nedeniyle hastanemize sevk edilmişti. Olguların 7 (%24.1)'si ise hastanemizde yatarken beta-laktam antibiyotik kullanımı sırasında ortaya çıkan deriye ait semptomlar nedeniyle çalışmamıza dahil edilmişti. Bu olgulardaki deri bulguları da maküler, makülopapüler ya da ürtikeryal döküntü şeklindeydi.

Çalışmaya dahil edilen olgularda ilaç allerjisinden sorumlu olduğu düşünülen beta-laktam antibiyotikler Şekil 1'de verilmiştir. Olgularda reaksiyonlara en sık neden olan ilaç 11 (%38) reaksiyon ile amoksisilin/klavulanik asit idi. Olguların 6 (%20.7)'sında ampisilin, 5 (%17.2)'inde seftriakson, 4 (%13.8)'ünde penisilin, 3 (%10.3)'ünde sefuroksim ve 2 (%6.9)'sinde sefotaksim ile reaksiyon tanımlanıyordu. Olguların 2 (%7)'sinde beta-laktam grubundan iki farklı antibiyotiğe karşı reaksiyon tanımlanıyordu.

İlaçların uygulanma yoluna baktığımızda, 31 reaksiyonun 19 (%61.3)'unda oral kullanım, 5 (%16.1)'inde intravenöz, 5 (%16.1)'inde intramuskuler, 2 (%6.5)'sinde oral ve intramuskuler uygulama birlikte mevcuttu. İlaçların uygulanma yoluna göre reaksiyon sayıları Şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 1. İlaçlara göre olgu sayıları



İV: İntravenöz İM: İntramuskuler.

Şekil 2. Uygulanma yoluna göre ilaç reaksiyon sayıları

Son ilaç dozunu 0. dakika olarak kabul ederek, Tablo 11’de görüldüğü gibi reaksiyonların ortaya çıkış sürelerini 3 zaman (ani, hızlı, geç) dilimine ayırdık (35). Buna göre reaksiyonlardan 4 (%13)’ü ilk 1 saatte, 18 (%58)’i 1-72 saat arasında görülürken, 9 olguda (%29) ilacın son dozu ile reaksiyonun görülmesi arasındaki süre 72 saatten uzundu.

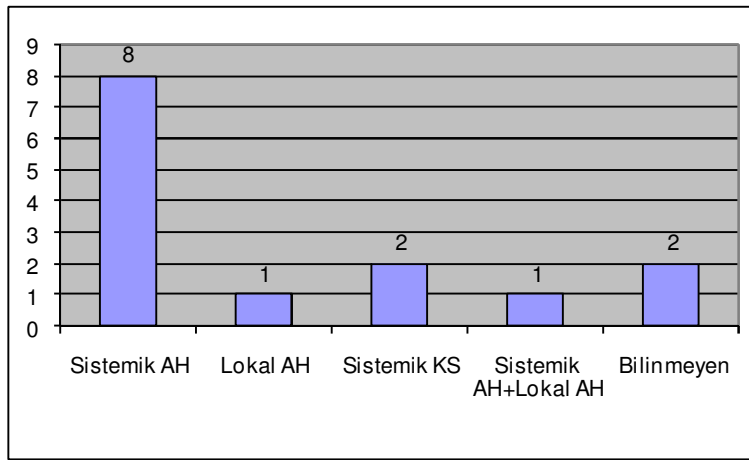
Tablo 11. İlaç reaksiyonlarının ortaya çıkış sürelerine* göre dağılımı

Reaksiyon süresi	n	%
< 1 saat (ani)	4	13
1-72 saat (hızlı)	18	58
> 72 saat (geç)	9	29
Toplam	31	100

* Son doz sonrası.

Aynı ilacın daha önce kullanılıp kullanılmadığına baktığımızda olguların 12 (%41.4)'sinde ilaç daha önce kullanılmamış iken, 7 (%24.1) olguda ilaç daha önce kullanılmış olup, 10 (%34.5) olguda ise ilacın daha önce kullanılıp kullanılmadığı bilinmiyordu.

İlaç reaksiyonlarının tedavi yönetimine baktığımızda, olguların 15 (%51.7)'inde yalnızca ilaç kesilmiş, 14 (%48.3)'ünde ilaç kesilip tedavi uygulanmıştı. Tedavi verilen 14 olguda, uygulanan ilaçlar Şekil 3'te sunulmuştur. Buna göre tedavide en yaygın kullanılan ilaçlar antihistaminiklerdi. Tek başına sistemik antihistaminikler 8 (%57.1) olguda kullanılmıştı, 2 olguda ise tedavide uygulanan ilaç belirtilmemişti.



AH: Antihistaminik KS: Kortikosteroid.

Şekil 3. Uygulanan tedaviye göre olguların dağılımı

Çalışmaya alınan 29 çocuğun 8 (%27.6)'inde allerjik hastalık öyküsü bildirildi. Ebeveynlerde allerjik hastalık ve ilaç allerjisi öyküsünü sorguladığımızda, toplam 58 ebeveynnden 7 (%12.1)'sinde allerjik hastalık ve 7 (%12.1)'sinde ilaç allerjisi öyküsü vardı. (Tablo 12).

Tablo 12. İlaç allerjisi olan çocuklarda özgeçmiş ve aile öyküsü

	n (29)	(%)
Özgeçmiş		
Allerjik hastalık öyküsü (Allerjik rinit, atopik dermatit veya astım)	8	27.6
Aile öyküsü (anne veya baba)		
Allerjik hastalık öyküsü (Allerjik rinit, atopik dermatit veya astım)	7	12.1
İlaç allerjisi öyküsü	7	12.1

Deri Testleri

Çalışmaya alınan tüm olgularda reaksiyon tanımladıkları beta-laktam antibiyotiklerle deri testleri yapıldı. Penisilin ile 4 olguda (olgu no. 8,12,14,18), ampisilin ile 6 olguda (olgu no. 3,6,13,15,28,29), amoksisilin ile 11 olguda (olgu no. 2,4,5,7,9,10,20,21,23,25,26), sefuroksim ile 3 olguda (olgu no. 2,9,19), seftriakson ile 5 olguda (olgu no. 11,16,22,24,27), sefotaksim ile 2 olguda (olgu no. 1,17) reaksiyon tanımlanıyordu. Bu olgulardan ikisinde iki antibiyotiğe karşı (sefuroksim ve amoksisilin) reaksiyon tanımlandığından bu antibiyotiklerle deri testleri uygulandı (olgu no. 2,9). Ayrıca tüm olgularda penisilin ve ampisilin duyarlılığını araştırmak amacıyla bu antibiyotiklerle deri testleri yapıldı.

Tablo 13'te olgularda öyküde reaksiyon tanımlanan antibiyotikler ve yapılan testler verilmiştir.

Tablo 13. Olgularda öyküde allerji tanımlanan antibiyotikler ve yapılan testler

Olgu No. Adı Soyadı	Kuşkulu ilaç	Prik/İntradermal testler						Provokasyon testleri					
		Pen.	Amp.	Sefu.	Amo.	Seft.	Sefo.	Pen.	Amp.	Sefu.	Amo.	Seft.	Sefo.
1. S.Ş.	Sefo.	-/-	-/-	ND	ND	ND	-/-	ND	ND	ND	ND	ND	+
2. İ. N.B.	Amo. Sefu.	-/-	-/-	-/-	-/-	ND	ND	-	+	-	+	ND	ND
3. S.Ş.	Amp.	-/-	-/-	ND	ND	ND	ND	-	-	ND	ND	ND	ND
4. E.E.	Amo.	-/-	-/-	ND	-/-	ND	ND	-	-	ND	-	ND	ND
5. H.A.C.	Amo.	-/-	-/-	ND	-/-	ND	ND	-	-	ND	-	ND	ND
6. Z.G.	Amp.	-/-	-/-	ND	ND	ND	ND	-	-	ND	ND	ND	ND
7. A.E.K.	Amo.	-/-	-/-	ND	-/-	ND	ND	-	-	ND	-	ND	ND
8. G.S.	Pen.	-/-	-/-	ND	ND	ND	ND	+	-	ND	ND	ND	ND
9. F.Ş.	Amo. Sefu.	-/-	-/-	-/-	-/-	ND	ND	-	+	+	+	ND	ND
10. T.O.	Amo.	-/-	-/-	ND	-/-	ND	ND	-	-	ND	-	ND	ND
11. S.T.	Seft.	-/-	-/-	ND	ND	-/-	ND	-	-	ND	ND	-	ND
12. U.K.	Pen.	-/-	-/-	ND	ND	ND	ND	-	-	ND	ND	ND	ND
13. İ.B.Ç.	Amp.	-/-	-/-	ND	ND	ND	ND	-	-	ND	ND	ND	ND
14. İ.B.	Pen.	-/-	-/-	ND	ND	ND	ND	-	-	ND	ND	ND	ND
15.D.B.P.	Amp.	-/-	-/-	ND	ND	ND	ND	-	-	ND	ND	ND	ND
16. S.E.	Seft.	-/-	-/-	ND	ND	-/-	ND	-	-	ND	ND	-	ND
17. İ.G.	Sefo.	-/-	-/-	ND	ND	ND	-/-	-	-	ND	ND	ND	-
18.Y.Ç.Ç	Pen.	-/-	-/-	ND	ND	ND	ND	-	-	ND	ND	ND	ND
19. M.E.	Sefu.	-/-	-/-	-/-	ND	ND	ND	-	-	-	ND	ND	ND
20. N.K.	Amo.	-/-	-/-	ND	-/-	ND	ND	-	-	ND	-	ND	ND
21. B.P.	Amo.	-/-	-/-	ND	-/-	ND	ND	+	+	ND	-	ND	ND
22.N.N.D	Seft.	-/-	-/-	ND	ND	-/-	ND	-	-	ND	ND	-	ND
23. E.Ç.	Amo.	-/-	-/-	ND	-/-	ND	ND	-	-	ND	-	ND	ND
24. B.G.	Seft.	-/-	-/-	ND	ND	-/-	ND	-	-	ND	ND	-	ND
25. O.İ.	Amo.	-/-	-/-	ND	-/-	ND	ND	-	-	ND	-	ND	ND
26. E.B.	Amo.	-/-	-/-	ND	-/-	ND	ND	+	+	ND	+	ND	ND
27. T.K.	Seft.	-/-	-/-	ND	ND	-/-	ND	-	-	ND	ND	-	ND
28. Y.A.	Amp.	-/-	-/-	ND	ND	ND	ND	-	+	ND	ND	ND	ND
29.İ.A.A.	Amp.	-/-	-/-	ND	ND	ND	ND	+	+	ND	ND	ND	ND

Pen: Penisilin, **Amp:** Ampisilin, **Amo:** Amoksisilin, **Sefu:** Sefuroksim, **Sefo:** Sefotaksim, **Seft:** Seftriakson, **ND:** Yapılmadı.

Tablo 13'te görüldüğü gibi 29 olgunun hiçbirinde allerji öyküsü tanımlanan antibiyotiklerin uygun dilüsyonları ile yapılan deri prik testlerinde pozitif sonuç alınmadı. Tüm antibiyotiklerin uygun dilüsyonları ile yapılan intradermal testler ile de negatif sonuç alındı.

Provokasyon Testleri

Deri testlerinin negatif bulunması durumunda tüm olgularda öyküde reaksiyon tanımlanan beta-laktam antibiyotik ile provokasyon testleri (oral ya da intravenöz) uygulandı. Ayrıca tüm olgularda penisilin ve ampisilin duyarlılığını ve çapraz reaktiviteyi araştırmak için bu iki antibiyotik ile de provokasyon testlerinin uygulanması planlandı. Onay vermeyen bir olgu (olgu no. 1) dışında tüm olgularda penisilin ve ampisilin ile oral provokasyon testi yapıldı.

Öyküde penisilin ile allerjik reaksiyon tanımlayan 4 olgudan yalnızca 1 (%25)'inde (olgu no. 8) penisilin ile oral provokasyon testi pozitif idi. Öyküde ampisilin ile allerjik reaksiyon tanımlayan 6 olgunun 2 (%33.3)'sinde (olgu no. 28,29) oral provokasyon testi pozitif sonuç verdi. Sefuroksim ile oral provokasyon testi öyküde reaksiyon tanımlayan 3 olguda yapıldı. Bu olgulardan 1 (%33.3)'inde (olgu no. 9) oral provokasyon testi pozitif bulundu. Amoksisilin ile oral provokasyon testi öyküde reaksiyon tanımlayan 11 olguda yapıldı. Bu olgulardan 3 (%27.2)'ünde (olgu no. 2,9,26) pozitif yanıt saptandı. Seftriakson ile intravenöz provokasyon testleri öyküde reaksiyon tanımlayan 5 olguda (olgu no. 11,16,22,24,27) yapıldı, tümü negatif bulundu. Sefotaksim ile intravenöz provokasyon testleri öyküde reaksiyon tanımlayan 2 olguda (olgu no. 1,17) yapıldı. Bu olgulardan 1 (%50)'inde pozitif sonuç saptandı (olgu no. 1).

Tablo 14'te öyküde reaksiyon tanımlanan kuşkulu ilaçla pozitif sonuçlanan provokasyon testlerinde gözlenen klinik bulgular topluca verilmiştir.

Onay veren tüm olgularda ayrıca penisilin ve ampisilin duyarlılığını ve çapraz reaktiviteyi araştırmak için bu iki antibiyotik ile yapılan provokasyon testlerinde penisilin için 28 olgunun 4 (%14.3)'ünde (olgu no. 8,21,26,29), ampisilin için 28 olgunun 6 (%21.4)'sında (olgu no. 2,9,21,26,28,29) pozitif sonuç alındı.

Tablo 15'te penisilin ve ampisilin ile provokasyon testi yapılan olgularda gözlenen pozitif yanıtlara ait klinik bulgular sunulmuştur.

Tablo 14. Olgularda öyküde reaksiyon tanımlanan kuşkulu ilaçla pozitif sonuçlanan provokasyon testlerinde gözlenen klinik bulgular

		Provokasyon testlerinde gözlenen klinik bulgular		
Olgu No.	Kuşkulu ilaç	Ani (İlk 1 saat)	Hızlı (1-72 saat)	Geç (72 saatten sonra)
1	Sefotaksim	Makülopapüler döküntü		
2	Amoksisilin		Kaşıntı Kızarıklık	
8	Penisilin		Kaşıntı	
9	Sefuroksim	Kusma	Kaşıntı Ürtiker	
9	Amoksisilin		Kaşıntı Kızarıklık Kabarıklık	
26	Amoksisilin		Kızarıklık, papüler döküntü Ekzema plakları	
28	Ampisilin		Kızarıklık Kabarıklık	
29	Ampisilin		Maküler döküntü	

Tablo 15. Olgularda penisilin ve ampisilinle pozitif sonuçlanan provokasyon testlerinde gözlenen klinik bulgular

		Provokasyon testlerinde gözlenen klinik bulgular		
Olgu No.	İlaç	Ani (İlk 1 saat)	Hızlı (1-72 saat)	Geç (72 saatten sonra)
2	Ampisilin		Kaşıntı Kızarıklık Deskuamasyon	
8	Penisilin		Kaşıntı	
9	Ampisilin		Kaşıntı Kızarıklık	
21	Penisilin	Kızarıklık Kaşıntı		
21	Ampisilin	Kaşıntı Ürtiker	Kızarıklık	
26	Penisilin	Ekzematöz döküntü		
26	Ampisilin		Kızarıklık Kabarıklık	
28	Ampisilin		Kızarıklık Kabarıklık	
29	Penisilin		Maküler döküntü	
29	Ampisilin		Maküler döküntü	

Oral ya da intravenöz provokasyon testleri referans alınarak deri prik testleri ve intradermal testlerin tanısal değerleri duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değerleri, doğruluk gibi beş klinik epidemiyolojik ölçüt üzerinden ayrı ayrı irdelendi.

Deri prik ve intradermal testler için duyarlılık %0, özgüllük %100, doğruluk %80, pozitif kestirim değeri %0 ve negatif kestirim değeri %80 olarak belirlendi.

Provokasyon testleri referans alınarak deri prik ve intradermal testlerin epidemiyolojik yöntemlerle tanısal değeri Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. Provokasyon testleri referans alınarak deri prik ve intradermal testlerin değerlendirilmesi

Klinik epidemiyolojik tanı ölçütleri (%)	İPT referans alınarak deri prik ve intradermal testlerin tanısal değeri	
	Prik test	İntradermal test
Duyarlılık (sensitivite)	% 0	% 0
Özgüllük=Seçicilik (spesifiklik)	% 100	% 100
Pozitif testin kestirim değeri	% 0	% 0
Negatif testin kestirim değeri	% 80	% 80
Doğruluk (etkinlik)	% 80	% 80

TARTIŞMA

İlaç allerjilerinin tanısı öykü, klinik bulgular, fizik muayene, deri testleri ve diğer laboratuvar testleri ile konulmaktadır. Özellikle reaksiyonlarda en sık etkenin antibiyotikler olduğu düşünülürse ayrıntılı değerlendirme yapılmaması hekimleri farklı antibiyotik kullanımına yöneltmektedir. Bunun da maliyet artımı, direnç gelişimi veya etkisiz antibiyotik kullanımı gibi istenmeyen sonuçları ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle ilaç allerjisi kuşkusu olan her klinik olayda ayrıntılı öykü alınmalı, gerektiğinde ileri tetkikler planlanmalıdır.

Çocuklarda ilaç reaksiyonlarına neden olan ilaçların başında antibiyotikler yer almaktadır (12,16,106-109). Singapur'dan bildirilen öyküye dayalı olarak yapılmış bir prevalans çalışmasında reaksiyonlara neden olan ilaçların %68'sinin antibiyotikler, %19'unun NSAİİ olduğu bildirilmiştir (110). Ülkemizde Doğu Karadeniz'de yapılan çalışmada ise, %70.4 antibiyotikler, %9.9 aspirin ve NSAİİ reaksiyonlardan sorumlu olarak saptanmıştır (111). Edirne'de yapılan çalışmada da benzer şekilde ilaç reaksiyonlarında antibiyotikler (%67.9) ilaç grupları arasında ilk sırada yer almıştır. İkinci sırada antipiretik ve NSAİİ (%13.1), üçüncü sırada dekonjestan ilaçlar (%5.9) sorumlu olarak belirtilmiştir. Diğer ilaç gruplarının payı toplam içinde %13.1 olarak saptanmıştır (36).

Beta-laktam ilaçların antibiyotikler arasında reaksiyonlardan sıklıkla sorumlu olmaları nedeniyle (36,107,110) çalışmamıza bu grup ilaç reaksiyonu öyküsü olan hastalar dahil edilerek deri prik testi ve intradermal testlerin tanısal değerinin irdelenmesi planlanmıştır.

Öyküye göre değerlendirdiğimiz hastalarımızda beta-laktam antibiyotik kullanımı sırasında ortaya çıkan bulguların en fazla (21 olguda, %72.5) maküler, makülopapüler ya da ürtikeryal deri reaksiyonları olduğu ifade edilmekteydi. Sonuçlarımıza benzer şekilde literatürde de ilaç reaksiyonlarında en sık deri tutulumu bildirilmektedir

(11,12,36,101,107,110-113). Çalışmamızda deri semptomlarına ek olarak ciddi reaksiyon olarak olgulardan 1'inde (%3.4) nefes almada zorluk, 2'sinde (%6.9) bayılma tanımlanıyordu. Literatürde bildirilmiş ilaç reaksiyonlarında öyküye dayalı ciddi reaksiyonlar değerlendirildiğinde, hışıltı %2.4-6.6 (36,107), nefes tıkanıklığı %2.4-13.3 (12,36,107), bilinç kaybı %4.8-8.8 (36,107), dil ve yüzde anjioödem %15.5 (12), anafilaktik şok %17.6 (113) oranlarında tanımlanmaktaydı.

Literatürde ilaç reaksiyonlarına neden olan etken maddeler olarak penisilin veya diğer beta-laktam antibiyotikler genellikle ilk sırada bildirilmektedir. Penisilin %2.8-68.7 (12,109,114-116), amoksisilin %5-64.8 (12,109,114-116), ampisilin %13 (116), sefalosporinler %4.4 (12) oranlarında sorumlu ilaçlar olarak bildirilmektedir. Ülkemizde Orhan ve ark. (111) tarafından Doğu Karadeniz'de yapılan bir çalışmada, penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotikler aynı grupta değerlendirilmiş ve %59.3'lük görülme oranı ile ilk sırada yer almışlardır. Bu çalışmada ikinci en sık görülen etken madde trimetoprim/sülfametoksazol (%11.1) olmuştur. Edirne'de Sayar ve Yazıcıoğlu (36) tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde ilaç reaksiyonlarının nedeni olarak penisilin (%15.5) ve amoksisilin/klavulanik asit (%10.7) ilk iki sıradadır. Çalışmamızda da benzer şekilde öyküde ilaç reaksiyonlarının nedeni olarak amoksisilin/klavulanik asit (%38) ilk sırada bildirilmekteydi. Amoksisilin/klavulanik asidi izleyerek ampisilin %20.7, seftriakson %17.2, penisilin %13.8, sefuroksim %10.3 ve sefotaksim %6.9 oranlarında reaksiyonlardan sorumlu ilaçlar olarak tanımlanıyordu. Bunun sebebi beta-laktam antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve farmakolojik özellikleri olabilir.

Literatürde reaksiyonlara neden olan ilaçların %56-88.9 oral, %11.1-40 oranlarında parenteral yolla kullanıldığı bildirilmektedir (107,111). Edirne'de yapılan çalışmada ise, ilaç reaksiyonlarında %69 oral, %23.8 parenteral, %4.8 konjonktival, %1.2 nazal ve %1.2 oranında rektal uygulama tanımlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada ilacın uygulanma yolu ile reaksiyonun ciddiyet derecesi karşılaştırılmış ve parenteral yolla uygulanan ilaçların daha ciddi reaksiyonlara neden olduğu belirlenmiştir (36). Çalışmamızda da benzer şekilde öyküde reaksiyonlara neden olan ilaçların %61.3 oral, %32.2 parenteral, %6.5 oral ve parenteral olarak birlikte uygulandığı bildirilmekteydi.

Literatürde bazı çalışmalarda ilacın son uygulanma dozu ile reaksiyonun gözlenmesi arasındaki süre araştırılmıştır. Gomes ve ark. (107) tarafından Portekiz'de erişkin grupta yapılan çalışmada, reaksiyonların %43.1'i ilk 1 saat içinde, %35.4'ü 1-24 saat arasında, %21.5'i ise 24 saatten sonra gözlenmiştir. Bousquet ve ark. (113)'ün çalışmalarında

reaksiyonların %39.5'inin ilk 1 saat içinde, %9.5'inin 1-6 saat arasında, %13.8'inin 6-24 saat arasında ve %24.8'inin 24 saatten sonra ortaya çıktığı bildirilmiş, %12.4'ünde ilacın son uygulama dozu ile reaksiyonun gözlenmesi arasındaki süre ifade edilmemiştir. Ülkemizde Doğu Karadeniz'de çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmada ise reaksiyonların %43.2'si ilk 2 saat içinde, %55.6'sı 2-24 saat arasında, %1.2'si ise 24 saatten sonra gözlenmiştir (111). Edirne'de yapılan araştırmada ilacın ilk ve son uygulanma dozu ile reaksiyonun gözlenmesi arasındaki süre incelenmiştir. Bu çalışmada reaksiyonların %21.4'ünün ilacın ilk uygulanma dozundan sonraki ilk 1 saatte, %42.9'unun 1-72 saat arasında, %35.7'sinin 72 saatten sonra ortaya çıktığı saptanmıştır. İlacın son uygulanım dozuna göre ise reaksiyonların %25'inin ilk 1 saatte, %73.8'inin 1-72 saat arasında, %1.2'sinin 72 saatten sonra görüldüğü bildirilmiştir (36). Araştırmamızda ise ilacın son uygulanım dozundan sonra reaksiyonların %13'ünün ilk 1 saat içinde, %58'inin 1-72 saat arasında ve %29'unun ise 72 saatten sonra ortaya çıktığı bildirilmektedir.

Çalışmaya aldığımız olguların %41.4'ünde öyküde reaksiyon tanımlanan beta-laktam grubu antibiyotiklerin daha önce kullanılmamış olduğu, %24.1'inde ise aynı ilacın daha önce kullanıldığı bildirilmektedir. Olguların %34.5'inde ise ilacın daha önce kullanılıp kullanılmadığı bilinmiyordu. İlaç allerjilerinde ilacın ilk uygulanması sırasında genellikle reaksiyon görülmediği, ancak benzer kimyasal yapıda veya çapraz reaksiyon veren diğer ilaçlarla da reaksiyon oluşabileceği unutulmamalıdır (21,28,29).

Literatürde ilaç reaksiyonlarında tedavi gereksinimi ve tedavide kullanılan ilaçlar hakkında fazla veri yoktur. Gomes ve ark. (107)'nin çalışmasında öyküde ilaç reaksiyonu tanımlayan hastaların %62.6'sına tedavi uygulandığı saptanmış ancak tedavide kullanılan ilaçlar araştırılmamıştır. Temple ve ark. (16) tarafından çocuklarda yapılan çalışmada reaksiyonların %72.9'unda tedavi gerektiği ve tedavide en sık (%37.8) antihistaminik ilaçların kullanıldığı saptanmıştır. Ülkemizde Doğu Karadeniz'de çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmada gözlenen ilaç reaksiyonlarının %58'inde tedavi uygulandığı, bu reaksiyonların hepsinde antihistaminik kullanıldığı, sadece 1 reaksiyonda (%2.1) epinefrin gerektiği belirlenmiştir (111). Edirne'de yapılan çalışmada ise reaksiyonların %45.2'sinde tedavi uygulandığı saptanmış olup, ilaç grubu belirlenenlerin %91.4'ünde sistemik veya lokal antihistaminik, sadece 1 reaksiyonda (%1.2) epinefrin kullanıldığı bildirilmiştir (36). Bizim çalışmamızda ise reaksiyon gözlenen olguların 15 (%51.7)'inde yalnızca ilacın kesildiği, 14 (%48.3)'ünde ilacın kesilip tedavi uygulandığı bildirilmektedir. Tedavi verilen 14 olgunun 8 (%57.1)'inde tek başına sistemik antihistaminikler kullanılmıştı. Kısıtlı sayıda çalışma

olmasına karşın, antihistaminik ilaçlar tedavide en sık kullanılan ilaç grubunu oluşturmaktadırlar (16,36,111,117). İlaç reaksiyonlarının daha sıklıkla hafif deri reaksiyonları şeklinde gözlenmesi nedeniyle epinefrin kullanımı nadirdir.

Literatürde beta-laktam grubu antibiyotiklere bağlı ilaç reaksiyonu tanımlayan olguların %46.2-51.7'sinde atopi, %16.4-22.9'unda astım bildirilmiştir (113,118). Edirne'de Sayar ve Yazıcıoğlu (36) tarafından yapılan çalışmada ilaç reaksiyonu doğrulanmış çocukların %23.8'inde allerjik hastalık öyküsü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise beta-laktam grubu antibiyotiklerle ilaç reaksiyonu tanımlayan çocukların %27.6'sında allerjik rinit, astım veya atopik dermatit gibi allerjik hastalıklar mevcuttu. Bir bireyde allerjik rinit, astım veya atopik dermatit gibi bir atopik hastalık bulunması o bireyde penisilin duyarlılığı gelişmesi için bir eğilim yaratmamaktadır. Ancak bu kişiler ciddi veya fatal anaflaktik reaksiyonlar açısından daha yüksek risk altındadırlar (119).

Edirne'de yapılan çalışmada ilaç reaksiyonu doğrulanmış çocukların ailelerinde %11.9 allerjik hastalık, %10.7 oranında ilaç reaksiyonu öyküsü saptanmıştır (36). Bizim çalışmaya aldığımız çocukların aile öyküsünü sorguladığımızda ise, anne ve babalarda %12.1 ilaç allerjisi öyküsü, %12.1 oranında allerjik rinit, atopik dermatit veya astım gibi diğer atopik hastalıkların varlığı bildirilmiştir. İlaç reaksiyonlarına genetik eğilim çocukta ilaç reaksiyonu gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (120).

Genellikle birçok ilaç birlikte kullanıldığından ve gelişen semptomların nedeni kullanılmakta olan ilaçların herhangi biri olabileceğinden, öykü ilaç allerjilerinde sıklıkla güvenilir bir tanı yöntemi değildir. Yalnızca öyküye dayanılarak saptanan penisilin allerjisi insidansı çok daha yüksek saptanmaktadır. Geniş araştırma serilerinin çoğunda, tanı amaçlı başvuran olguların %15-20 kadarında IgE aracılı allerji ortaya çıktığı bildirilmektedir (121). Bu nedenle öykü ve fizik muayene bulguları ile ilaç allerjisinden kuşku edilen her olguda deri testleri yapılmalıdır.

Bizim çalışmamızda beta-laktam grubu antibiyotiklerle reaksiyon tanımlayan olgulara ilk olarak Tablo 13'te sunulan antibiyotikler ile deri prik testleri uygulandı. Prik testleri değerlendirilirken negatif kontrol solüsyonuna göre 3 mm'den daha büyük çaplı endurasyon olması pozitif olarak kabul edildi. Prik testlerin negatif sonuçlanması durumunda intradermal testlere geçildi. İntradermal testler değerlendirilirken 20 dakika sonra ölçülen kabarıklık çapının ilk ölçümden 3 mm ya da daha fazla artış göstermesi pozitif olarak kabul edildi (14,43).

Del Real ve ark. (12) retrospektif olarak yaptıkları çalışmalarında beta-laktam allerji

öyküsü olan 596 hastaya standart yöntemlerle benzilpenisilil-polilizin (PrePen), penisilin G, histamin ve serum fizyolojik kontrolleri kullanarak prik ve intradermal testleri gerçekleştirmişlerdir. Penisilin G ya da PrePen ile yapılan prik testlerde negatif kontrol solüsyonuna göre 3 mm'den daha geniş kabarıklık saptanması durumunda test pozitif olarak kabul edilmiştir. Prik test sonucu negatif olarak değerlendirilen olgulara aynı maddeler ile intradermal testler uygulanmıştır. Deri testleri olguların %88.4'ünde negatif, %8.2'sinde pozitif olarak sonuçlanmış ve %3.4 hastada ise kesin sonuç belirlenememiştir. Pozitif deri testi olan hastalarda %73.5 PrePen ile intradermal, %36.7 penisilin G ile intradermal, %16.3 PrePen ile prik ve %6.1 oranlarında penisilin G ile uygulanan prik testlerde pozitif sonuç saptanmıştır. Deri testlerinin pozitif olarak değerlendirildiği 49 hastanın 35'inde tek bir ajana karşı reaksiyon gözlenmiştir (PrePen prik teste 5, penisilin G prik teste 1, PrePen intradermal teste 24, penisilin G intradermal teste 5).

Bousquet ve ark. (113) kanıtlanmış beta-laktam hipersensitivite reaksiyonlarında klinik bulgular ve reaksiyonların ortaya çıkış zamanı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında beta-laktam grubu antibiyotiklerle hipersensitivite reaksiyonu tanımlayan 973 hastaya penisilin G, PPL, MDM, amoksisilin, ampisilin ve öyküde reaksiyon tanımlanan diğer beta-laktam grubu antibiyotiklerle prik ve intradermal testleri uygulamışlardır. Bu çalışmada prik testleri değerlendirilirken negatif kontrol solüsyonuna göre 3 mm'den daha büyük çaplı kabarıklık olması pozitif olarak kabul edilmiştir. İntradermal testlerde ise kabarıklık çapının ilk ölçümünden 3 mm'den daha fazla artış göstermesi pozitif olarak kabul edilmiştir. Hastaların %10'unda deri prik testlerinin, %38.1'inde intradermal testlerin erken değerlendirilmesi ile, %19.1'inde ise deri testlerinin geç değerlendirilmesi ile hipersensitivite tanısı konulmuştur.

Bousquet ve ark. (118)'nın beta-laktam hipersensitivitesinin tanısında oral provokasyon testlerinin gerekliliğini araştırdıkları 2007 yılında yayınlanan diğer çalışmalarında ise beta-laktam grubu antibiyotiklerle allerjik reaksiyon tanımlayan 1218 hastaya ilk olarak PPL, MDM, penisilin G, amoksisilin, ampisilin ve öyküde reaksiyon tanımlanan diğer beta-laktam antibiyotiklerle deri testleri uygulanmıştır. Bu çalışmada negatif kontrol solüsyonuna göre 3 mm'den daha büyük çaplı kabarıklık olması durumunda prik test pozitif olarak kabul edilmiştir. İntradermal testlerde ise kabarıklık çapının ilk ölçüme oranla 3 mm artış göstermesi pozitif olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada 178 olguda (%14.6) deri testleri pozitif sonuç vermiştir.

Wong ve ark. (11) ise penisilin allerjisi öyküsü olan 91 hastaya benzilpenisilin (BP), MDM, ampisilin, PPL, histamin ve serum fizyolojik kontrolleri kullanarak prik ve intradermal

testleri gerçekleştirmişlerdir. Prik ve/veya intradermal test sonuçları negatif kontrol solüsyonuna göre ortalama dikey çapı 3 mm'den daha fazla aşan kabarıklık oluşması durumunda pozitif olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada 16 (%18) hastada prik ya da intradermal testlerden 1 ya da daha fazlasına karşı pozitif sonuç alınmıştır. 12 hastada testlerden yalnızca biri pozitif olarak değerlendirilmiştir (7 hastada BP, 4 hastada penisilin G, 1 hastada MDM ile yapılan test). Üç hastada ampisilin ve PPL ile yapılan testlerin ikisinde, 1 olguda ise testlerin tümünde pozitif sonuç alınmıştır.

Ponvert ve ark. (122) tarafından beta-laktam allerji öyküsü tanımlayan 325 çocuk üzerinde yapılan çalışmada da BP ve öyküde reaksiyon tanımlanan kuşku beta-laktam grubu antibiyotiklerle deri testleri uygulanmıştır. Bu çalışmada prik testlerde negatif kontrol solüsyonuna göre 3 mm ya da daha büyük, intradermal testlerde ise 5 mm ya da daha büyük çaplı kabarıklık oluşması durumunda test pozitif olarak kabul edilmiş ve olguların 24 (%7.4)'ünde pozitif deri testleri ile beta-laktam allerjisi tanısı konulmuştur.

Torres ve ark. (116) penisilin türevlerine karşı sadece anafilaksi ve ürtiker ve/veya anjioödem şeklinde ani allerjik reaksiyon öyküsü olan 290 hastayı kapsayan çalışmalarında olgulara benzilpenisilloil (BPO), MDM, amoksisilin ve ampisilin ile deri testleri uygulamışlardır. Bu çalışmada ilaç alımından sonra en fazla 1 saat içerisinde ortaya çıkan reaksiyonlar ani reaksiyon olarak kabul edilmiş, ani olmayan reaksiyonlar ve sefalosporinler ya da monobaktamlar gibi diğer beta-laktam grubu antibiyotiklere reaksiyon tanımlayan olgular çalışmaya alınmamıştır. Prik testlerde negatif kontrol solüsyonuna göre 2 mm ya da daha büyük kabarıklık oluşması durumunda test pozitif olarak kabul edilmiştir. İntradermal testlerde ise kabarıklık çapının ilk ölçümden 3 mm'den daha fazla artış göstermesi pozitif olarak kabul edilmiştir. Olguların 203 (%70)'ünde deri testleri en azından bir haptene karşı pozitif sonuç vermiştir. Deri testi pozitif olarak değerlendirilen olguların %54.7'sinde BP kaynaklı determinantların (BPO ve/veya MDM) bir veya daha fazlasına, %44.8'inde ise yalnızca amoksisilin ve/veya ampisilin determinantlarına karşı pozitif yanıt saptanmıştır.

Literatürde bildirilen çalışmalardan gözlendiği gibi deri testlerinin değerlendirilmesinde farklı pozitiflik kriterleri kullanılmıştır. Çalışmamızda ise prik testleri değerlendirilirken negatif kontrol solüsyonuna göre 3 mm'den daha büyük çaplı endurasyon, intradermal testler değerlendirilirken ise kabarıklık çapının ilk ölçümden 3 mm veya daha fazla artış göstermesi pozitif kriter olarak kabul edilmiştir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz öyküde beta-laktam grubundan antibiyotiklere karşı reaksiyon tanımlayan 29 olgunun tümünde reaksiyon bildirilen antibiyotiklerin uygun dilüsyonları ile yapılan deri prik testleri

ve intradermal testler negatif sonuç vermiştir. Yayınlanmış kılavuzlar doğrultusunda uygulandığı durumlarda dahi, deri testleri hastaların %30-50'sinde negatif çıkmaktadır (66). İlaç allerjilerinin tanısında kullanılan in vivo ve in vitro testlerin standardizasyonunun yeterince yapılmamış olması tanı güçlüklerine yol açmaktadır. Standardize test preparatları yalnızca penisilin için (PPL ve MDM) özel olarak üretilmiş olduğu halde, üretim son yıllarda durdurulmuştur. Penisilin ile deri testi önerilere uygun olarak majör determinant ve minör determinant karışımları ile yapıldığında testi negatif olan hastaların penisilini %99, minör determinant karışımı yerine penisilin G kullanıldığında ise %97 oranında tolere ettikleri saptanmıştır. Sadece PPL'nin kullanıldığı deri testi ile penisilin allerjik kişiyi yakalama şansı %75 iken, yalnız minör determinant kullanıldığında bu oran %25'dir. Minör determinant yerine Penisilin G tek olarak kullanılırsa bu oran %17'nin altına inmektedir (123). Bu nedenle deri testi için kullanılacak allerjen solüsyonlarının standardize olması gereklidir. Çalışmamızda literatürde bildirilen çalışmalardan farklı olarak penisilin için PPL ve majör determinant günümüzde üretimde olmamaları nedeniyle kullanılamamıştır. Çalışmamızda kullanılan diğer ilaçlar için de standardize ilaç test solüsyonlarının olmaması nedeniyle ilaçların belirli konsantrasyonlardaki dilüsyonları kullanılmıştır. İlaçlarla yapılan deri testlerinin negatif sonuçlarının diğer nedenleri olarak deri reaksiyonundan sorumlu ilaç metabolitinin ilacın deriye enjeksiyonu sırasında ortaya çıkmaması, deri reaksiyonunun immün mekanizma ile ilişkili olmaması veya viral enfeksiyon gibi geçici ilaç intoleransından sorumlu faktörlerin test uygulaması sırasında ortadan kalkmış olması sayılabilir. Bu nedenle, bir ilaçla yapılan deri testinde negatif sonuç elde edilmesi, ilacın allerjiden sorumlu olma olasılığını dışlamaz (66).

Del Real ve ark. (12)'nin çalışmalarında deri testi uygulanan 596 hastadan sadece 1 (%0.17)'inde deri testi sonrasında ani ürtiker geliştiği saptanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarda da deri testleri sırasında düşük oranda sistemik reaksiyon geliştiği bildirilmiştir. Valyasevi ve Van Delen (124) sistemik reaksiyon oranını %0.12 olarak bildirmişlerdir. Nadarajah ve ark. (125) 101 hastada uyguladıkları deri testleri sonrasında hiçbir reaksiyon gözlememiştir. Biz de çalışmamıza aldığımız 29 olguya uyguladığımız deri testlerinde herhangi bir reaksiyonla karşılaşmadık.

Çalışmamızda deri testlerinin negatif bulunması üzerine tüm olgularda öyküde reaksiyon tanımlanan beta-laktam antibiyotik ile provokasyon testleri (oral ya da intravenöz) uygulandı. Ayrıca onay vermeyen bir olgu (olgu no. 1) dışında tüm olgularda penisilin ve ampisilin ile de provokasyon testleri uygulandı.

Del Real ve ark. (12)'nin beta-laktam allerji öyküsü olan 596 hasta üzerinde retrospektif olarak yaptıkları çalışmalarında deri testi negatif olarak değerlendirilen 290 hastada mevcut tedavi beta-laktam antibiyotiklerle değiştirilmiş, olguların yalnızca 5 (%1.7)'inde ilaç reaksiyonu geliştiği gözlenmiştir. Olguların 2'sinde tedavinin 16 ve 20. günlerinde ürtiker, 1'inde tedavinin 17. gününde nonspesifik döküntü, 1'inde tedavinin 12. saatinde kaşıntı ve döküntü geliştiği, 1 olguda ise piperasilin-tazobaktam test dozundan 3 saat sonra ciltte kızarma ve ürtiker geliştiği saptanmıştır. Bousquet ve ark. (118) tarafından beta-laktam grubu antibiyotiklerle allerjik reaksiyon tanımlayan 1218 hasta üzerinde yapılan çalışmada ise prik ve intradermal testlerin negatif olarak değerlendirildiği hastalara öyküde kuşku edilen beta-laktam grubu antibiyotikler ile provokasyon testleri uygulanmış ve 79 (%6.5) olguda provokasyon testleri ile beta-laktam allerjisi tanısı konulmuştur. Bu çalışmada beta-laktam allerji tanısı konulan toplam 257 (%21.1) olgudan 178 (%69.3)'inde deri testlerine, 79 (%30.7)'unda ise İPT'ye dayanılarak tanı konulmuştur. Wong ve ark. (11) ise penisilin allerjisi öyküsü olan 91 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında deri testleri negatif bulunan 75 hastanın 72 (%96)'sinde amoksisilin ile oral provokasyon testi uygulamış; 2 olguda orta derecede yaygın ürtiker gözlenmiş, 70 olguda ise provokasyon testi negatif sonuç vermiştir. Ponvert ve ark. (122) tarafından beta-laktam grubu antibiyotiklerle allerjik reaksiyon tanımlayan 325 çocuk üzerinde yapılan çalışmada deri testleri negatif olarak saptanan hastalara öyküde kuşku edilen beta-laktam grubu antibiyotik ile oral provokasyon testi uygulanmış ve 15 (%4.6) olguda beta-laktam allerjisi tanısı konulmuştur. Bu çalışmada öykülerinde beta-laktam grubu antibiyotiklerle allerjik reaksiyon tanımlayan çocukların sadece %12'sinde deri testleri ve oral provokasyon testleri ile beta-laktam allerjisi tanısı konulmuştur. Torres ve ark. (116)'nın penisilin türevlerine karşı sadece anaflaksi ve ürtiker ve/veya anjioödem şeklinde ani allerjik reaksiyon öyküsü olan 290 hastayı kapsayan çalışmalarında hastaların %13.1'inde RAST (Radioallergosorbent test) pozitif, fakat deri testi negatif bulunmuştur. Bu çalışmada RAST ve deri testlerinin negatif olduğu olgulara BP, amoksisilin ve ampisilin ile provokasyon testleri uygulanmış ve hastaların %16.9'unda tanı provokasyon testi ile konulmuştur. Bu %30'luk hasta oranı, yalnızca deri testi kullanıldığı takdirde, tanı konulamayan olguları temsil etmektedir. Messaad ve ark. (101)'nin ani ilaç hipersensitivite reaksiyonu öyküsü olan 898 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında 1372 adet İPT uygulanmıştır. Bu çalışmada beta-laktam grubu antibiyotiklerle reaksiyon tanımlanan olgulara ilk olarak standart yöntemlerle deri testleri uygulanmış, beta-laktam grubu antibiyotiklerle provokasyon testleri yalnızca deri testleri negatif sonuçlanan olgulara

uygulanmıştır. Beta-laktam grubu antibiyotikler dışındaki diğer ilaçlarda deri testleri uygulanmamıştır. Bu çalışmada olguların %30.3'ünde beta-laktam grubu antibiyotikler, %14.5'inde aspirin, %11.7'sinde diğer NSAİİ, %8.9'unda parasetamol (asetaminofen), %7.4'ünde makrolidler, %2.4'ünde kinolonlar ve %25'inde diğer ilaçlar (lokal anestezikler, aşılar, narkotikler ve kortikosteroidler) ile provokasyon testleri uygulanmıştır. Olguların %82.4'ünde provokasyon testi negatif, %17.6'sında pozitif olarak sonuçlanmıştır. Messaad ve ark.'nın bu araştırmalarından elde ettikleri en önemli sonuç, klinik öyküsünde ilaç allerjisi kuşkusu bulunan hastaların yalnızca dörtte birinde hipersensitivite reaksiyonu saptanmasıdır.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 29 olgunun 8 (%27.6)'inde IPT pozitif olarak değerlendirildi. Çalışmamızda provokasyon testleri yapılırken Messaad ve ark. (101) tarafından önerilen protokol uygulanmıştır. Olguların 7'sinde öyküde reaksiyon tanımlanan beta-laktam antibiyotik ile yapılan IPT pozitif olarak sonuçlanırken, 1 olguda (olgu no. 21) öyküde amoksisilin ile reaksiyon tanımlanmasına karşın penisilin ve ampisilin ile yapılan oral provokasyon testi pozitif, amoksisilin ile yapılan test negatif idi. Bu olgumuzda amoksisilin ile negatif test sonucu saptanmasının öyküde belirtilen ilacın yanlış olarak ifade edilmesine bağlı olabileceğini düşündük. Çalışmamızda bu nedenle sık kullanılan diğer beta-laktam antibiyotiklere de duyarlılık araştırılmış ve bu olgumuzda penisilin ve ampisiline duyarlılık saptanmıştır. Literatürde yapılmış çalışmalarda ilaç reaksiyonu tanımlayan olgularda provokasyon testleri ile %1.7-32.9 (11,12,101,113,116,118,122) oranında pozitif sonuç alındığı bildirilmektedir. Çalışmamızda saptadığımız pozitif provokasyon testi oranımız literatürde bildirilen sonuçlara uygundur. Provokasyon testlerinin negatif olduğu olgularda öykü reaksiyonun gözlemlendiği andaki viral enfeksiyonlar, kullanılan diğer ilaçlar ve besin allerjileri açısından tekrar değerlendirilmelidir. Özellikle hastanede yatarken reaksiyon gözlenen hastalarda çok sayıda ilaç kullanılmış olabileceği ve reaksiyonun kullanılan diğer ilaçlara bağlı olabileceği düşünülerek öykü derinleştirilmelidir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz olgularda öyküde ifade edilen antibiyotik dışında penisilin ve ampisilin gibi antibiyotiklerden bir veya daha fazlasına çapraz reaktiviteyi araştırdığımızda 1 olguda penisiline (olgu no. 29), 2 olguda ampisiline (olgu no. 2,9), 2 olguda ise penisilin ve ampisilinin her ikisine de (olgu no. 21,26) çapraz reaktivite saptanmıştır. Penisiline çapraz reaktivite saptanan olgunun öyküsünde ampisilin ile ilaç reaksiyonu tanımlanıyordu. Ampisiline çapraz reaktivite saptanan olguların ikisinde de hem amoksisilin hem de sefuroksime karşı reaksiyon öyküsü mevcuttu. Penisilin ve ampisiline

çapraz reaktivite saptanan olguların öyküsünde ise amoksisilin ile reaksiyon tanımlanıyordu. Sonuç olarak çalışmamızda çapraz reaksiyon oranını %17.2 olarak saptadık.

Penisiline karşı IgE aracılı klinik reaksiyon bulunan hastalarda, BPO ile yapılan deri testinin %70 oranında pozitif sonuç verdiği kabul edilmektedir. Bununla birlikte BPO'ya karşı deri testi negatif bulunan bazı olgular, minör determinant olarak adlandırılan penisilin metabolitlerine karşı reaksiyon geliştirebilir. Yıllar içinde çoğunluğu Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış olan birçok çalışma sonucunda BPO'nun, reaksiyon gelişimi ile bağlantısı en güçlü determinant olduğu ve MDM ile birlikte uygulandığında, beta-laktam antibiyotiklere karşı ani gelişen reaksiyonların değerlendirilmesinde güvenli bir yöntem olarak kullanılabileceği ortaya konulmuştur. Buna karşın Torres ve ark. (116)'nın penisilinlere bağlı olarak gelişen ilaç alımından sonra en geç 1 saat içinde ortaya çıkan ürtiker veya anafilaksi öyküsü olan 290 hastayı kapsayan çalışmalarında deri testlerinin duyarlılığı BPO için %22, MDM için %21, amoksisilin için %43 ve ampisilin için %33 olarak saptanmıştır, tümü bir arada kullanıldığında ise duyarlılık %70'e çıkmaktadır. Aynı çalışmada her bir haptenin özgüllüğü ise %98-99 arasında seyretmiş ve tüm haptenler birlikte değerlendirildiğinde %97 olarak hesaplanmıştır. Biz 29 hasta üzerinde yaptığımız çalışmamızda deri prik ve intradermal testlerinin duyarlılığını %0, özgüllüğünü %100 olarak saptadık. Çalışmamızda penisilin duyarlılığı tanısında BPO ve MDM kullanılamamıştır. Ampisilin ve amoksisilin benzer konsantrasyonlardaki ilaç dilüsyonları kullanıldığı ve pozitiflik kriterleri benzer olduğu halde duyarlılık oranımız düşük bulunmuştur. Çalışmamızda testlerin pozitif kestirim değeri %0, negatif kestirim değeri ise %80 olarak belirlenmiştir. Del Real ve ark. (12) beta-laktam ilaçlara karşı 24 saat içinde gelişen reaksiyon öyküsü olan hastalarda PrePen ve penisilin G ile deri testleri yaparak deri testlerinin tanısal değerini araştırdıkları çalışmalarında testlerin negatif kestirim değerini %99,3 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada deri testi için penisilin G'nin çalışmamızda uyguladığımızdan daha düşük konsantrasyonu kullanılmış ve 3 mm'den fazla kabarma reaksiyonu test pozitiflik kriteri olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada negatif kestirim değerinin çalışmamıza oranla daha yüksek bulunmasının testlerde PPL kullanamayışımızdan ve seçilen beta-laktam antibiyotiklerin farklılığından kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz. Wong ve ark. (11) penisilin allerjisi olan 91 hastada BP, MDM, ampisilin ve PPL ile deri testleri yapmış, daha sonra testleri negatif olan olgularda ise yalnızca amoksisilin ile 1 hafta süresince kademeli olarak doz artırılarak provokasyon testi uygulamışlardır. Bu çalışmada deri testi yapılırken ampisilin çalışmamızda kullanılan konsantrasyona oranla çok daha düşük dozda

uygulanmıştır. Amoksisilinin 7. günde 250 mg'lık kapsül dozunu tolere eden hastaların penisiline allerjisi olmadığı kabul edilmiştir. Bu çalışmada deri testinin negatif kestirim değeri %97 olarak bildirilmiştir.

Literatürde bildirilen çalışmalarda gözleendiği gibi deri testlerinin sonuçları çalışmaya alınan olguların öyküsündeki reaksiyonların erken ya da geç oluşuna, testler sırasında kullanılan ilaç allerjen solüsyonlarına ve konsantrasyonlarına, testlerin pozitiflik kriterlerine göre farklılık göstermektedir. Çalışmamızda gerek deri testleri yapılırken, gerekse provokasyon testleri yapılırken ENDA'nın önerileri göz önünde bulundurulmuştur, ancak penisilinler için majör ve minör determinantlar kullanılamamıştır. Buna karşın deri testlerimizin negatif kestirim değeri %80 olarak bulunmuş olup literatürle uyumludur.

Pozitif ilaç allerjisi öyküsü ve negatif deri testi bulunan olgularda ilaç allerjisi tanısında “altın standart” olarak kabul edilen İPT uygulanmalıdır. İPT sırasında ciddi ve ölümlle sonuçlanabilen reaksiyonlar gözlenebileceğinden literatürde provokasyon testleri ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızın bu yönüyle literatüre katkıda bulunacağını düşünüyoruz. Sonuç olarak ilaç allerjisi tanısının doğrulanması için İPT çoğunlukla tek güvenilir yöntem olarak kalmaktadır. Bu testler yapılmadan önce her hasta için risk-yarar oranı, kontrendikasyonlar ve etik konular açısından değerlendirme yapılmalıdır. Negatif İPT'nin gelecekteki toleransı göstermediği unutulmamalıdır (15).

SONUÇLAR

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Allerji Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada öyküsünde beta-laktam grubu antibiyotiklerle reaksiyon tanımlanan 29 çocuk üzerinde deri prik ve intradermal testleri ile provokasyon testleri uygulanarak deri testlerinin ilaç allerjilerinin tanısındaki değeri araştırıldı. Aşağıdaki sonuçlara varıldı:

1. Olguların yaş ortalamaları 8 ± 3.21 yıl idi. Çalışmaya dahil edilen 29 çocuğun %48'i kız, %52'si erkekti.
2. Reaksiyonların en sık deriyi tuttuğu saptandı. Olguların %96.6'sında maküler, makülopapüler ya da ürtikeryal döküntü şeklindeki deri bulguları, %3.4'ünde yalnızca anjioödem görüldüğü belirlendi.
3. Olgularda reaksiyonlara en sık neden olan ilaç amoksisilin/klavulanik asit (%38) idi.
4. Reaksiyonlara neden olan ilaçların %61.3'ünün oral, %16.1'inin intravenöz, %16.1'inin intramuskuler, %6.5'inin oral ve intramuskuler yolla uygulandığı saptandı.
5. İlacın son dozu ile reaksiyonun gözlenmesi arasındaki süre değerlendirildiğinde reaksiyonların en sık (%58) 1-72 saat arasında görüldüğü belirlendi.
6. Olguların %41.4'ünde aynı ilacın daha önce kullanılmadığı bildirildi.
7. Reaksiyonların %51.7'sinde ilacın kesildiği, %48.3'ünde ilacın kesilerek tedavi uygulandığı belirlendi. Tedavide en yaygın kullanılan ilaç grubu sistemik antihistaminikler (%57.1) idi.
8. Reaksiyon tanımlanan çocukların %27.6'sında allerjik hastalık öyküsü bildirildi. Çocukların ebeveynlerinde %12.1 oranında allerjik hastalık, %12.1 oranında ilaç allerjisi öyküsü bildirildi.

9. Çalışmaya alınan tüm olgularda öyküde reaksiyon tanımlanan beta-laktam grubu antibiyotiklerin uygun dilüsyonları ile yapılan deri prik ve intradermal testleri negatif sonuç verdi.

10. Olguların %27.6'sında İPT pozitif olarak değerlendirildi.

11. Çalışmaya alınan olgularda öyküde reaksiyon tanımlanan antibiyotik dışında penisilin ve ampisiline çapraz reaksiyon oranı %17.2 olarak saptandı.

12. Deri prik ve intradermal testleri için duyarlılık %0, özgüllük %100, doğruluk %80, pozitif kestirim değeri %0 ve negatif kestirim değeri %80 olarak belirlendi.

ÖZET

İlaç allerjilerinin tanısında deri prik ve intradermal testlerinin tanısal değerini araştırdığımız çalışmamıza öyküsünde beta-laktam grubu antibiyotiklerle reaksiyon tanımlayan 29 çocuk alındı. Avrupa İlaç Allerjisi Ağı tarafından geliştirilen standardize anamnez formlarına göre olguların klinik öykü bilgileri değerlendirmeye alındı. Olgulara ilk olarak ilaç allerjileri tanısında kullanılan standardize protokollere göre prik ve intradermal testler, deri testleri negatif bulunan olgularda ilaç provokasyon testleri uygulandı.

Deri semptomları en sık bildirilen reaksiyondur (%96.6). Reaksiyonlara en sık neden olan ilaç amoksisilin/klavulanik asit (%38) olarak belirlendi. Reaksiyonlara neden olan ilaçların en sık (%61.3) oral yolla uygulandığı saptandı. Çalışmaya alınan tüm olgularda öyküde reaksiyon tanımlanan beta-laktam grubu antibiyotiklerin uygun dilüsyonları ile yapılan deri prik ve intradermal testleri negatif sonuç verdi. Olguların %27.6'sında ilaç provokasyon testleri pozitif olarak değerlendirildi. Öyküde reaksiyon tanımlanan antibiyotik dışında penisilin ve ampiciline çapraz reaksiyon oranı %17.2 olarak saptandı. Deri prik ve intradermal testleri için duyarlılık %0, özgüllük %100, doğruluk %80, pozitif kestirim değeri %0 ve negatif kestirim değeri %80 olarak belirlendi.

İlaç allerjilerinin tanısı öykü, klinik bulgular, fizik muayene, deri testleri ve diğer laboratuvar testleri ile konulmaktadır. Genellikle birçok ilaç birlikte kullanıldığından ve gelişen semptomların nedeni kullanılmakta olan ilaçların herhangi biri olabileceğinden, öykü sıklıkla güvenilir bir tanı yöntemi değildir. Birçok doktor yalnızca öykü ve ilaç allerjisi tanısında kullanılan bazı kaynak kılavuzlara dayanarak tanı koymaktadır. Bu tarz bir yaklaşım ilaç allerjilerinin epidemiyolojisinde yanlış yorumlara neden olmaktadır. Deri testleri IgE aracılıklı reaksiyonların tanısında en sık kullanılan yöntemdir ve ilaç allerjilerinin tanısında

birincil test olarak kabul edilirler. Pozitif ilaç allerjisi öyküsü ve negatif deri testi bulunan hastalarda ilaç allerjisinin tanısında “altın standart” olarak kabul edilen ilaç provokasyon testleri uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, ilaç allerjisi, tanı, deri testi, provokasyon testi

EVALUATING DIAGNOSTIC VALUE OF SKIN PRICK TEST AND INTRADERMAL TESTS IN DRUG ALLERGIES

SUMMARY

In our study we evaluated diagnostic value of skin prick test and intradermal tests in drug allergy diagnosis and 29 children who described reaction to beta-lactam antibiotics were admitted. History informations of subjects were assessed according to standardized European Network for Drug Allergy questionnaires. Prick and intradermal tests were performed beforehand in accordance with standardized protocols used for drug allergy diagnosis. Afterwards, the subjects with negative skin tests underwent provocation tests.

Skin reactions were most commonly reported symptoms (96.6%). The most common reaction causing drug was amoxicillin/clavulanic acid (38%) and it was determined that drugs which were the cause of reaction were used most commonly by oral route (61.3%). Skin prick and intradermal tests performed with appropriate dilutions of beta-lactams which were described in history as causing reaction resulted negative for all subjects admitted to the study. Drug provocation tests were positive in 27.6% of the subjects. Except the reaction described antibiotic in history, cross reaction rate between penicillin and ampicillin was estimated as 17.2%. The sensitivity for prick and intradermal tests was 0%, specificity was 100%, validity was 80%, positive predictive value was 0% and negative predictive value was 80%.

Drug allergies can be diagnosed by history, clinical evidences, skin tests and other laboratory tests. History is mostly not a reliable diagnostic method because of multiple drug intake and occurring symptoms can be result of any drug that is used. Many physician diagnose drug allergy by only history and according to some guidelines used for drug allergy

diagnosis. This kind of approach causes erroneous explanations for drug allergy epidemiology. Skin tests are most frequently used method in diagnosis of IgE mediated reactions and they are considered as primary tests in diagnosis of drug allergy. Drug provocation tests assumed as “gold standart” in drug allergy diagnosis must be applied to patients with positive drug allergy history and negative skin test.

Key words: child, drug allergy, diagnosis, skin test, provocation test

KAYNAKLAR

1. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. Arch Intern Med 2000;160(18):2819-22.
2. Arroliga ME, Pien L. Penicillin allergy: consider trying penicillin again. Cleve Clin J Med 2003;70(4):313-21.
3. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. JAMA 2003;289(7):885-8.
4. Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, Hall GS, Fatica C, Stoller JK et al. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant Acinetobacter nosocomial pneumonia among intubated patients. Chest 1999;115(5):1378-82.
5. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. N Engl J Med 2005;353(23):2433-41.
6. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2005;353(23):2442-9.
7. Yazıcıoğlu M. İlaç allerjileri. Klinik Çocuk Forumu 2003;3:47-52.
8. Langley JM, Halperin SA, Bortolussi R. History of penicillin allergy and referral for skin testing: evaluation of a pediatric penicillin allergy testing program. Clin Invest Med 2002;25(5):181-4.
9. Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. Mayo Clin Proc 2005;80(3):405-10.

10. Jost BC, Wedner HJ, Bloomberg GR. Elective penicillin skin testing in a pediatric outpatient setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(6):807-12.
11. Wong BB, Keith PK, Wasserman S. Clinical history as a predictor of penicillin skin test outcome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(2):169-74.
12. Del Real GA, Rose ME, Ramirez-Atamoros MT, Hammel J, Gordon SM, Arroliga AC et al. Penicillin skin testing in patients with a history of beta-lactam allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98(4):355-9.
13. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58(10):961-72.
14. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.
15. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58(9):854-63.
16. Temple ME, Robinson RF, Miller JC, Hayes JR, Nahata MC. Frequency and preventability of adverse drug reactions in pediatric patients. *Drug Saf* 2004;27(11):819-29.
17. Friedmann PS, Lee MS, Friedmann AC, Barnetson RS. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy* 2003;33(7):861-72.
18. Moore N, Lecoindre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45(3):301-8.
19. DeShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1997;278(22):1895-906.
20. Adkinson NF Jr, Essayan D, Gruchalla R, Haggerty H, Kawabata T, Sandler JD et al. The Health and Environmental Sciences Institute Task Force. Task force report: future research needs for the prevention and management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):461-78.
21. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(6 Pt2):637-44.
22. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definition, diagnosis and management. *Lancet* 2000;356(9237):1255-9.
23. Ditto AM. Drug allergy part A: Introduction, epidemiology, classification of adverse reactions, immunochemical basis, risk factors, evaluation of patients with suspected drug allergy, patient management considerations. In: Grammer LC, Greenberger PA (Eds.). *Patterson's Allergic Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.295-334.

24. Adkinson NF Jr. Drug Allergy. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (Eds.). Middleton's Allergy: Principles and practice. 6th ed. Philadelphia: Mosby Co; 2003. p.1679-94.
25. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. Drug Saf 2005;28(10):851-70.
26. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. Am Fam Physician 2003;68(9):1781-90.
27. Gruchalla RS. Drug metabolism, danger signals and drug-induced hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2001;108(4):475-88.
28. Patterson R, DeSwarte RD, Greenberger PA, Grammer LC, Brown JE, Choy AC. Drug allergy and protocols for management of drug allergies. Allergy Proc 1994;15(5):239-64.
29. Gruchalla RS. Drug allergies. Prim Care 1998;25(4):791-807.
30. Adkinson NF Jr. Drug Allergy. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW (Eds.). Allergy: Principles and practice. 5th ed. St. Louis: Mosby Co; 1998. p.1212-24.
31. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. Ann Intern Med 2003;139(8):683-93.
32. De Weck AL. Pharmacologic and immunochemical mechanisms of drug hypersensitivity. Immunol Allergy Clin North Am 1991;11:461-74.
33. Matzinger P. Tolerance, danger and the extended family. Annu Rev Immunol 1994;12:991-1045.
34. Croft M, Dubey C. Accessory molecule and costimulation requirements for CD4 T cell response. Crit Rev Immunol 1997;17(1):89-118.
35. Rosario NA, Grumach AS. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. J Pediatr (Rio J) 2006; 82 suppl 5:181-8.
36. Sayar E. Edirne İl Merkezindeki İlköğretim Okulları 1-5. Sınıf Öğrencileri Arasında İlaç Reaksiyonlarının Prevalansı (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
37. Weiss ME, Adkinson NF Jr. Diagnostic testing for drug hypersensitivity. Immunol Allergy Clin North Am 1998;18(4):731-44.
38. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. Allergy 1999;54(9):999-1003.
39. Yalçın I. Allerjik hastalıkların tanısında karşılaşılan sorunlar. Türkiye Klinikleri Allerji-Astım Dergisi 2000;2:1-6.
40. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American

Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75(6 Pt2):543-625.

41. Blanca M, Vega JM, Garcia J, Carmona MJ, Terados S, Avila MJ et al. Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of the incidence in subjects allergic to beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 1990;20(5):475-81.
42. Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186-90.
43. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139(1):49-58.
44. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:6-15.
45. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM and the Immunotherapy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129-36.
46. Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy. In: Middleton E, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW (Eds.). *Allergy*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 2003. p.632-43.
47. Calkin JM, Maibach HI. Delayed hypersensitivity drug reactions diagnosed by patch testing. *Contact Dermatitis* 1993;29(5):223-33.
48. Bruynzeel DP, Maibach HI. Patch testing in systemic drug eruptions. *Clin Dermatol* 1997;15(4):479-84.
49. Osawa J, Naito S, Aihara M, Aihara M, Kitamura K, Ikezawa Z, Nakajima H. Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions. *J Dermatol* 1990;17(4):235-9.
50. Klein CE, Trautmann A, Zillikens D, Brocker EB. Patch testing in an unusual case of toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1995;33(6):448-9.
51. Alanko K. Topical provocation of fixed drug eruption. A study of 30 patients. *Contact Dermatitis* 1994;31(1):25-7.
52. Holzle E, Neumann N, Hausen B, Przybilla B, Schauder S, Honigsmann H et al. Photopatch testing: the 5-year experience of the German, Austrian and Swiss photopatch test group. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(1 Pt1):59-68.
53. Boyd EL. Cutaneous testing for allergy diagnosis: comparison of methods in common use. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36(5):869-77.
54. van Hage-Hamsten M, Pauli G. Provocation testing with recombinant allergens. *Methods* 2004;32:281-91.

55. Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:596-601.
56. Piette V, Bourret E, Bousquet J, Demoly P. Prick tests to aeroallergens: is it possible simply to wipe the device between tests? *Allergy* 2002;57:940-2.
57. Kupczyk M, Kuprys I, Gorski P, Kuna P. Not one lancet for multipl SPT. *Allergy* 2001;56:256-7.
58. Ownby DR. Tests for IgE antibody. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW (Eds.). *Allergy, asthma and immunology from infancy to adulthood*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p.144-56.
59. Malling HJ. Skin prick testing and the use of histamine references. *Allergy* 1984;39:596-601.
60. Demoly P, Bousquet J, Manderscheid JC, Dreborg S, Dhivert H, Michel FB. Precision of skin prick and puncture tests with nine methods. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:758-62.
61. Malling HJ. Reproducibility of skin sensitivity using a quantitative skin prick test. *Allergy* 1985;40:400-4.
62. Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:766-74.
63. Crestani E, Guerra S, Wright AL, Halonen M, Martinez FD. Parental asthma as a risk factor for the development of early skin test sensitization in children. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:284-90.
64. Bodtger U, Jacobsoen CR, Poulsen LK, Malling HJ. Long-term repeatability of the skin prick test is high when supported by history or allergen-sensitivity tests: a prospective clinical study. *Allergy* 2003;58:1180-6.
65. Host A, Halken S. Practical aspects of allergy-testing. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:312-8.
66. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45(6):321-8.
67. Menardo JL, Bousquet J, Rodiere M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:646-51.
68. Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:711-6.
69. Phillips MJ, Meyrick Thomas RH, Moodley I, Davies RJ. A comparison of the in vivo effects of ketotifen, clemastine, chlorpheniramine and sodium cromoglycate on histamine and allergen induced weals in human skin. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:277-86.

70. Simons FE, McMillan JL, Simons KJ. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, terfenadine, loratadine, astemizole and chlorpheniramine versus placebo: suppressive effects on histamine-induced wheals and flares during 24 hours in normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:540-7.
71. Almind M, Dirksen A, Nielsen NH, Svendsen UG. Duration of the inhibitory activity on histamine-induced skin wheals of sedative and non-sedative antihistamines. *Allergy* 1988;43:593-6.
72. Simons FE, Watson WT, Simons KJ. Lack of subsensitivity to terfenadine during long-term terfenadine treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:1068-75.
73. Esau S, del Carpio J, Martin JG. A comparison of the effects of ketotifen and clemastine on cutaneous and airway reactivity to histamine and allergen in atopic asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:270-4.
74. Olson R, Karpink MH, Shelanski S, Atkins P, Zweiman B. Skin reactivity to codeine and histamine during prolonged corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:153-9.
75. Andersson M, Pipkorn U. Inhibition of the dermal immediate allergic reaction through prolonged treatment with topical glucocorticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:345-9.
76. Pipkorn U, Hammarlund A, Enerback L. Prolonged treatment with topical glucocorticoids results in an inhibition of the allergen-induced wheal-and-flare response and a reduction in skin mast cell numbers and histamine content. *Clin Exp Allergy* 1989;19:19-25.
77. Gronneberg R, Zetterstrom O. Inhibitory effects of formoterol and terbutaline on the development of late phase skin reactions. *Clin Exp Allergy* 1992;22:257-63.
78. Ting S, Zweiman B, Lavker RM. Cromolyn does not modulate human allergic skin reactions in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:12-7.
79. Casale TB, Shelhamer JH, Parrillo JE, Kaliner MA. Dopamine inhibition of histamine-mediated cutaneous responses. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:837-41.
80. Miadonna A, Tedeschi A, Leggieri E, Parravicini P, Lorini M, Zanussi C. Clonidine inhibits IgE-mediated and IgE-independent in vitro histamine release from human basophil leukocytes. *Int J Immunopharmacol* 1989;11:473-7.
81. Simons FE, Johnston L, Gu X, Simons KJ. Suppression of the early and late cutaneous allergic responses using fexofenadine and montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:44-50.
82. Parker W Jr, Whisman BA, Apaliski SJ, Reid MJ. The relationships between late cutaneous allergic responses and specific antibody responses with outcome of immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:667-77.

83. Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Ying S, Jacobson M, Frew AJ et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 1993;92:644-51.
84. Pienkowski MM, Norman PS, Lichtenstein LM. Suppression of late-phase skin reactions by immunotherapy with ragweed extract. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:729-34.
85. Fischer T, Maibach HI. Patch testing in allergic contact dermatitis: an update. *Sem Dermatol* 1986;5:214-24.
86. Schnyder B, Helbling A, Kappeler A, Pichler WJ. Drug-induced papulovesicular exanthema. *Allergy* 1998; 53:817-8.
87. Lin MS, Tanner E, Lynn J, Friday GA Jr. Nonfatal systemic allergic reactions induced by skin testing and immunotherapy. *Ann Allergy* 1993;71:557-62.
88. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive CA, Baird-Warren IA, Olive ES, Bukantz SC. The Hymenoptera venom study. II: Skin test results and safety of venom skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:967-74.
89. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy and skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:660-77.
90. American Academy of Allergy and Immunology. The waiting period after allergen skin testing and immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:526-7.
91. Shulan DJ, Weiler JM, Koontz F, Richerson HB. Contamination of intradermal skin test syringes. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:226-7.
92. Lutz CT, Bell CE Jr, Wedner HJ, Krogstad DJ. Allergy testing of multiple patients should no longer be performed with a common syringe. *N Engl J Med* 1984;310(20):1335-7.
93. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002; 57:37-40.
94. Wohrl S, Vigl K, Stingl G. Patients with drug reactions- is it worth testing? *Allergy* 2006; 61:928-34.
95. Gleckman RA, Borrego F. Adverse reactions to antibiotics. Clues for recognizing, understanding and avoiding them. *Postgrad Med* 1997;101:97-108.
96. Wolkenstein P, Revuz J. Drug-induced severe skin reactions. Incidence, management and prevention. *Drug Saf* 1995;13:56-68.
97. Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax* 2000;55:921-4.
98. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15:863-9.
99. Lehner T. Lignocaine hypersensitivity. *Lancet* 1971;12:1245-6.

100. Hannuksela M, Salo H. The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis* 1986;14:221-7.
101. 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;15:1001-6.
102. Po AL, Kendall MJ. Causality assessment of adverse effects: When is re-challenge ethically acceptable? *Drug Saf* 2001;24:793-9.
103. Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:918-24.
104. Drain KL, Volcheck GW. Preventing and managing drug-induced anaphylaxis. *Drug Saf* 2001;24:843-53.
105. Şenocak M. Tarama ve tanı testlerinde değerlendirme. Şenocak M (Editör). Özel Biyoistatistik, Epidemiyolojide Sayısal Çözümleme. Çağlayan Kitabevi; 1997. s.157-74.
106. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics* 2006;118(2):555-62.
107. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597-601.
108. Gomes ER, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008;38(1):191-8.
109. Kramer MS, Hutchinson TA, Flegel KM, Naimark L, Contardi R, Leduc DG. Adverse drug reactions in general pediatric outpatients. *J Pediatr* 1985;106(2):305-10.
110. Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J* 2004;45(12):574-7.
111. 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;19:82-5.
112. Ghazi SB, Dibae M, Salamati P, Manesh AA, Akhlaghi H. Adverse drug reactions; as a cause for admissions to a children's hospital. *Iran J Ped* 2007;17(1):11-4.
113. Bousquet PJ, Kvedariene V, Co-Minh HB, Martins P, Rongier M, Arnoux B et al. Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to beta-lactams. *Allergy* 2007;62:872-6.
114. Cirko-Begovic A, Vrhovac B, Barkan I. Intensive monitoring of adverse drug reactions in infants and preschool children. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:63-5.

115. Schirm E, Tobi H, van Puijenbroek EP, Monster-Simons MH, de Jong-van der Berg LTW. Reported adverse drug reactions and their determinants in Dutch children outside the hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:159-65.
116. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2003;58:850-6.
117. Cantani A. Allergic and pseudoallergic reactions to drugs. Cantani A (Ed). *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. Berlin: Springer-Verlag, 2008: 1147-203.
118. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2008;38:185-90.
119. Deswarte RD, Patterson R. Drug allergy. In: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA (Eds.). *Allergic diseases diagnosis and management*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ; 1997. p.317-412.
120. Pirmohamed M. Genetic factors in the predisposition to drug-induced hypersensitivity reactions. *AAPS J* 2006;8(1):20-6.
121. Fitzharris P. Penicillin allergy: updating the role of skin testing in diagnosis. *Postgrad Med J* 2008;84:505-6.
122. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999;104(4):45-53.
123. Primeau MN, Adkinson NF Jr. Penicillin allergy: clinical quandaries. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:1-3.
124. Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:363-5.
125. Nadarajah K, Green GR, Naglak M. Clinical outcomes of penicillin skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:541-5.

EKLER

Ek 1



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı:17

Karar Tarihi:13.09.2007

1-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 13.09.2007 tarihinde; “İlaç alerjilerinde deri prik testi ve intradermal testlerin tanınal değerinin araştırılması” adlı TÜTFEK 2007/149 protokol no.lu Arş. Dr. Bülent KAPTAN’ın tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Doç. Dr. Dilek MEMİŞ ve Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA izinli olması nedeniyle katılamadı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda yapıldığı, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU’nun yürüttüğü olduğu araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda yapılmasının UYGUN olduğuna ve araştırma dosyasının bilgilendirme amaçlı Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Merkezi Etik Kurulu’na gönderilmesine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	Katılmadı
Prof.Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. Ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	Katılmadı
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Gürcan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	Katılmadı
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Avukat Mustafa POLAT Üye	Ceza Hukuku	T.Ü. Rektörlüğü	E	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	Katılmadı

* Araştırma ile İlişki

** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

Posta Adresi:
T.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel: (0284) 235 76 53 – 235 73 73
Faks: (0284) 235 76 52
E-posta: dekanlik@trakya.edu.tr
Elektronik A.Ş. Kurumları

Ek 2 BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı '**İlaç alerjilerinde deri prik testi ve intradermal testlerin tanınal değerinin araştırılması**'dır.

Bu araştırma, çocuğunuzda belirlenen ilaç alerjisinin tanısında deri prik testi ve intra-dermal testlerin öneminin belirlenmesi amacıyla yapılmaktadır. İlaç alerjisi herhangi bir yolla ilaç alımından sonra deride kaşıntı ve kızarıklık gibi basit belirtilerden ölüme kadar gidebilen ciddi reaksiyonlara neden olabilir. Bu yüzden ilaç alımından sonra görülen bir belirti hafif de olsa sorgulanmalı, gereğinde tanı için ileri tetkikler uygulanmalıdır.

Bu araştırmada Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları AD polikliniğinde çocuğunuzun hastalığı ile gerekli bilgiler alınacak, fizik muayeneleri yapılacak ve tüm bilgiler hazırlanmış olan takip formlarına kaydedilecektir. Bu işlemler 45 dakika ile 1 saat içinde tamamlanacaktır. Daha sonra çocuğunuza deri prik testi ve intradermal testler uygulanacaktır. Prik test çocuğun koluna alerjenin uygulanması ve daha sonra ince bir lanset ile küçük bir çizik yapılmasıdır. 20 dakika sonra test maddelerinin uygulandığı yerde kızarma ve kabarma re-aksiyonu oluşup oluşmadığı kontrol edilecektir. Reaksiyonun derecesine göre çocuğunuzun hangi alerjene duyarlı olduğu saptanacaktır. Test sonrasında kısa süreli kaşıntı oluşabilir. Bazı hastalarda daha nadir olarak daha büyük kaşıntılı kızarma ve kabarma görülebilmektedir. Bu tip bir reaksiyon gözlemlendiğinde hastalara lokal buz uygulaması ve kaşıntı giderici ilaçlar öne-rilecektir. Bazı hastalarda ise daha şiddetli bulgular (gözlerde kaşıntı, burun akıntısı, öksürük ve nefes tıkanıklığı, hırıltı, boğazda kaşıntı hissi, ciltte yaygın döküntü, tansiyon düşüklüğü gibi) gelişebilmektedir. Deri testleri sırasında tansiyon düşüklüğü ve nefes tıkanıklığı şeklinde ciddi alerjik reaksiyon, test uygulanan 10.000 olgunun 4'ünde bildirilmiştir. Ancak bu risk göz önünde bulundurularak, deri testleri reaksiyonuna karşı tüm ekip bilgilendirilmiş olup, epinefrin, antihistaminik ilaçlar ve gerekli tüm malzeme test uygulamaları sırasında hazır bulundu-rulmaktadır. Prik testler negatif bulunursa intradermal teste geçilecektir. İntradermal test için yine çocuğun ön koluna solüsyondan 0,02-0,05 ml deri içerisine küçük bir enjektör ile verile-cektir. Oluşan kabarıklığın çapı kaydedilecek, onbeş dakika sonra ölçülen kabarıklığın çapı ilk ölçümden ve negatif kontrolden 3 mm daha büyükse test pozitif olarak kabul edilecektir.

Deri prik ve intradermal testlerin negatif çıkması durumunda çocuğunuza uygulanacak diğer test ise ilaç alerjisini doğrulamak için uygulanacak olan olası ilacın küçük miktarlardan başlanarak giderek artan miktarlarda verilmesiyle uygulanan ilaç provokasyon testleridir. Bu testler sırasında hastada oluşabilecek alerjiye ait deri kaşıntısı, ciltteki lezyonların alevlenmesi gibi bulgular çocuğunuzun bu ilaca duyarlı olduğunu gösterir. Bu testler tansiyon düşüklüğü ve nefes tıkanıklığı şeklinde ciddi alerji bulgularına da neden olabilir. Bu nedenle ilaç provo-kasyon testleri hastane ortamında ve gerektiğinde acil girişimin yapılabileceği koşullar altında uygulanacak ve test sonrası çocuğunuz en az 4 saat gözlemlenerek tutulacaktır. Daha önceden olası ilaca karşı ani nefes tıkanıklığı ve tansiyon düşüklüğü ifade edilmesi durumunda bu testler uygulanmayacaktır. Uygulanan provokasyon testleri sonrasında şiddetli kaşıntı ve rahatsızlık duyulması durumunda Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu'nu (cep tel no: 0505 3991892, iş tel no: 0284 2357641/1264, ev tel no: 0284 2358312) ya da araştırma görevlisi Dr. Bülent Kaptan'ı (cep tel no: 0533 4684217, iş tel no: 0284 2357641/2900 veya 2960, ev tel no:0284 2354038) arayabilirsiniz. Doktorunuzun önerilerini uygulamak ve sizi çağırdığında çocuğunuzu hastaneye getirmek, önerilen tedavileri uygulamak sizin sorumluluğunuzdadır.

Bu araştırmada çocuğunuzda yukarda bahsedilen nadir riskler ve rahatsızlıklar söz konusu olabilir; ancak sizin için beklenen yarar çocuğunuzda gözlenen ilaç alerjisinin tanısının güçlendirilmesidir. Bu araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı en az 25 olarak planlanmaktadır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacılar tarafından yapılacaktır, bu işlemler için ücret talep edilmeyecektir.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0284 2357641/1264 no.lu telefondan Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu'na ya da 0533 4684217, 0284 2357641/ 2960 numaralı telefonlardan araştırma görevlisi Dr. Bülent Kaptan'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Çocuğunuzun Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Alerji polikliniğinde yapılacak fizik muayenesi, ilaçla yapılacak deri prik testi, intradermal test ve ilaç provokasyon testleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalış-ma programını aksatmanız gibi nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuç-ları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacıların,

Adı-Soyadı: Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu

Görevi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD Öğretim Üyesi

Adresi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD

Tel. no: 0284 2357641 / 1264 , Faks no: 0284 2352338

Tarih ve İmza:

Adı-Soyadı: Araş. Gör. Dr. Bülent Kaptan

Görevi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD Araştırma Görevlisi

Adresi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD

Tel. no: 0284 2357641 / 2900 ya da 2960

Tarih ve imza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Ek 3

İLAÇ ALLERJİSİ: ANAMNEZ FORMU

Adı Soyadı: Doğum tarihi:
Boy: Tırn: Adres :
Cinsiyet: ☐K ☐E Tel no:

ŞİKAYETİ:
.....

İLAÇ REAKSİYONU: (reaksiyonlar görülme sırasına göre numaralandırılabilir)

■ DERİ BULGULARI:

- ☐ Makülopapüler döküntü
- ☐ Maküler döküntü
- ☐ Ürtikeryal döküntü
- ☐ Akut generalize ekzantamöz püstüloz
- ☐ Ekzematoid ekzantem
- ☐ Eritema eksudativum multiforme
- ☐ Bullöz ekzantem
- ☐ Stevens Johnson sendromu / TEN
- ☐ Fiks ilaç ekzantemi
- ☐ Purpura trombosit sayısı:
- ☐ Palpabl: ☐ Hemorajik/ nekrotizan:
- ☐ Visseral organ tutulumu:
- ☐ Kontakt dermatit
- ☐ Topikal neden ☐ Hematojen neden
- ☐ Ürtikeryal vaskülit
- ☐ YALNIZ kaşıntı :
- ☐ Ürtiker

- ☐ Anjioödem/ lokalizasyon.....
- ☐ Konjunktivit
- ☐ Diğer ayrıntılar :
- ☐ Morfolji ve lokalizasyonlar :

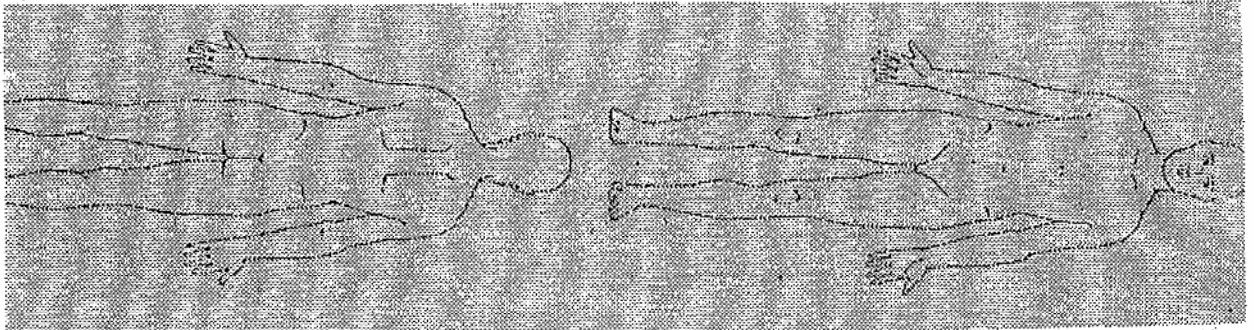
■ AYIRICI TANI :

- ☐
- ☐
- ☐

■ KATKIDA BULUNAN FAKTÖRLER :

- ☐ Viral enfeksiyonlar ☐ grip benzeri sendrom ☐ Diğer
- ☐ Ateş
- ☐ Fotosensitivite? ☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor
- ☐ Stres
- ☐ Egzersiz
- ☐ Diğer nedenler

■ LEZYONLARIN DAĞILIMI VE YERİ



☐ generalize

■ GASTROİNTESTİNAL VE SOLUNUM SİSTEMİ SEMPTOMLARI:

- ☐ Bulantı ☐ Kusma
☐ Diare
☐ Gastrointestinal kramp / karın ağrısı
☐ Öksürük
☐ Ses kısıklığı
☐ Dispne: (PEFR: FEV1:)
☐ Wheezing/ Bronkospazm
☐ Rhinitis
☐ Rhinore
☐ Hapşıma
☐ Nazal obstrüksiyon

■ EŞLİK EDEN SEMPTOMLAR:

- ☐ Organ tutulumları: ☐ Karaciğer ☐ Böbrek
☐ Diğer:
☐ Ateş:°C
☐ Halsizlik
☐ Ağrı/yanma hissi Lokalizasyon:
☐ Ödem Lokalizasyon:
☐ Artralji / miyalji Lokalizasyon:
☐ Lenfadenopati
☐ Diğer:

■ KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR:

- ☐ Taşikadi KTA: / dak
☐ Hipotansiyon TA: / mmHg
☐ Kollaps
☐ Aritmi
☐ Diğer bulgular

■ PSİŞİK SEMPTOMLAR:

- ☐ Korku / Panik reaksiyonlar
☐ Bayılma
☐ Parestezi/ hiperventilasyon
☐ Vertigo
☐ Terleme
☐ Diğer bulgular

■ DİĞER ORGAN TUTULUMLARI: (ör: Periferik nöropati, akciğer tutulumu vb.)

- ☐
☐

☐ Reaksiyon gözleendiği sırada kullanılan tüm ilaçlar (katkı maddesi içeren ilaçlar dahil):

☐ ŞÜPHELİ İLAÇLAR:

İlaların jenerik ismi ± katkı maddesi Endikasyonu	Günlük doz / Verilme yolu / Tedavi süresi:	Dozla reaksiyon arasındaki süre	Aynı ilaç daha önce kullanılmış mı?
1.	mg/g;; gün		☐ Hayır ☐ Evet ☐ Bilinmiyor Semptom:
2.	mg/g;; gün		☐ Hayır ☐ Evet ☐ Bilinmiyor Semptom:
3.	mg/g;; gün		☐ Hayır ☐ Evet ☐ Bilinmiyor Semptom:

❑ ŞÜPHELİ İLAÇLAR:			
İlaçların jenerik ismi ± katkı maddesi Endikasyonu	Günlük doz / Verilme yolu / Tedavi süresi:	Dozla reaksiyon arasındaki süre	Aynı ilaç daha önce kullanılmış mı?
4.	mg/g; gün		☐ Hayır ☐ Evet ☐ Bilinmiyor Semptom:
5.	mg/g; gün		☐ Hayır ☐ Evet ☐ Bilinmiyor Semptom:
6.	mg/g; gün		☐ Hayır ☐ Evet ☐ Bilinmiyor Semptom:

❑ KULLANILMAKTA OLAN DİĞER İLAÇLAR:

☐ Antihistaminik ilaçlar
☐ β-blockerler

❑ AKUT İLAÇ REAKSİYONUNDA UYGULANILAN TEDAVİ: ☐ Tedavi uygulanmadı

- ☐ Şüpheli ilaç kesildi (no: / isim:)
- ☐ Antihistaminik ☐ lokal ☐ sistemik
- ☐ Kortikosteroid ☐ lokal ☐ sistemik
- ☐ Bronchodilatators ☐ lokal ☐ sistemik
- ☐ Şok tedavisi ☐ Epinephrine ☐ Plazma genişleticiler ☐ Diğer
- ☐ İlaç değişikliği:
- ☐ İsim:
- ☐ Tolerans:

ÖZGEÇMİŞ:

1. Daha önce şüpheli ilaç kullanılmadan da benzer semptomlarla karşılaşıldı mı?
☐ Hayır ☐ Bilinmiyor ☐ Evet (açıklayın:.....)

2) Medikal hikaye:

- ☐ Astım
- ☐ Nazal polip
- ☐ Kistik fibroz
- ☐ Diabet

☐ Diğer:

3) ALERJİK HASTALIKLAR:

(ör. pollinozis, atopik dermatit, besin llerjisi, Hyphenoptera venom allerjisi, lateks allerjisi, vb.)

4) ÖNCEKİ İLAÇ REAKSİYONLARI:

☐ Local anestezipler ☐ Genel anestezipler

5) ÖNCEKİ AŞI REAKSİYONLARI: ? Hayır ? Evet

☐ Polio ☐ Tetanus ☐ Rubella ☐ Measles ☐ Hepatitis B ☐ Diphtheria ☐ Diğer
☐ Bilinmiyor

AİLE HİKAYESİ: Alerji / İlaç alerjisi:

.....

.....

.....

.....