

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU

**İLAÇ REAKSİYONU NEDENİYLE KLİNİĞİMİZE
BAŞVURAN OLGULARA AİT VERİLERİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Yandal Uzmanlık Tezi)

Uzm. Dr. Pınar GÖKMİRZA ÖZDEMİR

EDİRNE-2012

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince pediatrik allerji alanındaki bilgi ve deneyimlerini bana aktaran; beni her zaman okumaya, bilginin en doğrusunu, en yenisini ve evrensel olanını öğrenmeye teşvik eden; bilimsel çalışma yapmak konusunda ufkumu açan ve tezimin hazırlanmasında her aşamada yardım ve katkılarını gördüğüm değerli hocam Prof.Dr. Mehtap Yazıcıoğlu'na bütün emekleri için, ayrıca Anabilim Dalımızda görevli bütün öğretim üyelerine ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
İLAÇ REAKSİYONLARININ TANIMI.....	3
İLAÇ REAKSİYONLARININ SINIFLAMASI	4
İLAÇ REAKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ	7
İLAÇ REAKSİYONLARININ AĞIRLIK DERECESESİ.....	12
İLAÇ REAKSİYONLARINDA KLİNİK ÖZELLİKLER	13
İLAÇ REAKSİYONLARINDA TANI.....	16
İLAÇ REAKSİYONLARINDA KLİNİK YAKLAŞIM VE TEDAVİ.....	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA	41
SONUÇLAR.....	51
ÖZET	53
SUMMARY	55
KAYNAKLAR.....	57
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AH	: Antihistaminik
ENDA	: European Network of Drug Allergy (Avrupa İlaç Allerji Ağı)
İR	: İlaç Reaksiyonları
DRESS	: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

GİRİŞ VE AMAÇ

İlaç reaksiyonları (İR) bir ilacın profilaksi, tanı veya tedavide kullanılan dozları veya kasıtsız uygulanan toksik dozları ile ilişkili beklenilmeyen, zararlı sonuçlardır (1). İR giderek artan sıklıklarının yanı sıra önemli morbiditeye ve ekonomik kayıplara sebep olmaları nedeniyle önem arz etmektedirler. İR yalnızca hastane başvurusu ve yatış süresinde uzama değil, kalıcı sakatlık hatta ölümle bile sonuçlanabilirler (2).

İlaçların farmakolojik etkileri çocukluk çağı yaş gruplarında erişkinlerdeki ile benzer olmadığından erişkinlerde ilaç güvenliği ve tolerasyonu ile ilgili olarak yapılan çalışmaların sonuçlarının direkt olarak çocuklara uyarlanması mümkün değildir (2,3).

İR'nin erişkinlerde çocuklardan daha sık görüldüğü yönündeki yaygın düşünce 2000'li yılların başından itibaren çocuklarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarla değişmeye başlamış olup çocuklarda da İR'nin sıklığı, güvenli ilaç kullanımı ve İR'nin bildiriminin önemi vurgulanmaya başlanmıştır (1,2,4-9).

Pediyatrik popülasyonda yapılan bir metaanaliz çalışmasında İR'nin insidansı hastanede yatan çocuklar arasında %9.5, ayaktan tedavi alanlarda ise %1.46 olarak bildirilmiştir (10). Amerika Birleşik Devletleri'nde İR erişkin ve çocuklarda ölüme yol açan nedenler arasında dördüncü ve altıncı sıralar arasında yer almaktadır (8). İki yaşından küçük çocuk hastalarda bildirilen İR'nin incelendiği bir başka çalışmada 38 ay boyunca 243 ölüm vakası saptanmıştır (9).

İlaç reaksiyonları neden oldukları ekonomik kayıplar nedeniyle de önem taşımaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastanede yatan erişkinlerde görülen İR'nin tedavi maliyetlerinde yılda 1.6-4.2 milyar Amerikan Doları arasında artışa neden olduğu tahmin edilmektedir (11).

İlaç reaksiyonlarının çocuklarda neden olduğu morbidite, mortalite ve yarattığı ekonomik kayıplara ilişkin veriler arttıkça konu ile ilgili çalışmaların gerekliliği daha iyi anlaşılmaktadır. Çocuklarda İR'na ilişkin epidemiyolojik ve demografik özelliklerin belirlenmesi reaksiyonlarda izlenecek yaklaşımın yanısıra; önlenebilirliği açısından da yararlı bilgiler sağlayabilir.

Bu çalışmamızda amacımız; Aralık 2009-Ağustos 2011 tarihleri arasında İR nedeniyle Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı'na İR nedeniyle başvuran veya Anabilim dalımıza ait diğer birimlerden konsülte edilen olgulara ait verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi yoluyla İR'nın görülme sıklığı, reaksiyonların tipi, ciddi reaksiyonların oranı, hastalara ait risk faktörleri, tedavi süresi ve tedavinin uygulama yolu ile ilişkisi gibi konularda bilgi edinmektir. Bu amaçla olgulara ait veriler Avrupa İlaç Allerji Ağı "European Network of Drug Allergy" (ENDA)'nın oluşturduğu soru formlarına kaydedilerek elde edilmiştir. Çalışmanın sonucunda elde edilecek verilerin çocuklarda İR'nın önemine dikkat çekilmesi ve toplumda antibiyotik ve analjezik gibi ilaçların gereksiz kullanılmaması gibi konularda bilinç oluşmasında yararlı olacağını umuyoruz.

GENEL BİLGİLER

İLAÇ REAKSİYONLARININ TANIMI

Dünya Sağlık Örgütü İR'nı hastalığın profilaksi, tanı veya tedavisinde veya fizyolojik fonksiyonların modifikasyonunda kullanılan dozlarda ilaca karşı gelişen zararlı ve beklenilmeyen cevap olarak tanımlamıştır (12).

Laurence ise daha doğru bir yaklaşımla bir ilacın tedavi (veya profilaksi veya tanı) için planlanan dozlarına bağlı, dozun azaltılmasını veya ilacın geri çekilmesini gerektiren ve/veya sonraki uygulamaların tehlike oluşturacağını düşündüren zararlı veya belirgin naohş etki tanımlaması ile minör reaksiyonları dışlamayı tercih etmiştir (13).

İlaç dışı katkı maddeleri ve inaktif bileşenlerin de göz önünde tutulduğu bir başka tanımlama ise Laurence'nin tanımındaki ilaç reaksiyonları yerine tıbbi ürün reaksiyonları ifadesi kullanılarak yapılmıştır. Burada bir tıbbi ürün kullanımı ile ilişkili müdahale sonucunda gelişen, sonraki uygulamada tehlike yaratcağı öngörülen, korunma veya spesifik tedavi veya doz rejiminin değıştirilmesi veya ilacın geri çekilmesini gerektiren hoş olmayan veya zararlı reaksiyonlar ifade edilmektedir (14).

Terminolojide sıklıkla yanlış ve birbirleri yerine kullanılan ilaç reaksiyonu, ilaç hipersensitivitesi ve ilaç allerjisi terimlerinin birbirlerinden ayırt edilmesi gereklidir. İlaç reaksiyonu terimi etyoloji, mekanizma ve tipine göre ayırd edilmeksizin ilaca bağılı olarak ortaya çıkan tüm reaksiyonları kapsayan genel bir terimdir. İlaç hipersensitivitesi ve ilaç alerjisi terimlerinin anlaşılması için öncelikle hipersensitivite ve allerji terimlerinin anlaşılması gereklidir. Hipersensitivite: Duyarlı bir şahısta belirli bir uyarıcı ile normal bir şahısta tolere edilen dozda karşılaşma sonucunda oluşun, objektif olarak oluşturulabilen

semptom veya bulgulardır. Allerji: Spesifik immünolojik mekanizmalarla oluşan hipersensitivite reaksiyonudur, antikor aracılı veya hücre aracılı olabilir. İlaç hipersensitivitesi allerjik (tip I,II,III, IV reaksiyonlar ile) veya nonallerjik (örnek: aspirin hipersensitivitesinde tek dozla kulak çınlaması oluşması) olabilir. İlaç alerjisi; bir ilaç ile antikor veya hücre aracılı immün mekanizmalarla reaksiyon oluşmasıdır (15).

İLAÇ REAKSİYONLARININ SINIFLAMASI

Günümüze kadar ilaç reaksiyonlarının çeşitli sınıflamaları yapılmıştır. Burada akılda kalması ve farklı tipteki İR'lerinin temel mantığının anlaşılması açısından en kullanışlı olan iki sınıflama üzerinde durulacaktır:

1-Reaksiyonların öngörülebilme, toplumun tamamında ya da toplumun duyarlı küçük bir alt grubunda görülme ihtimali ve ilaçların farmakolojik özellikleri ile ilgili olma durumunu baz alan sınıflama: Bu sınıflamaya göre reaksiyonlar tip A ve tip B olarak ikiye ayrılır. Tip A: bu grupta reaksiyonlar ilaçların farmakolojik özellikleri ve dozları ile ilişkilidir, ilacı yeterli doz ve sürede alan normal insanların çoğunda görülebilirler ve önceden tahmin edilebilen karakterdedirler. A harfi İngilizce “augmented” (artırılmış, abartılmış) kelimesinden gelmektedir. Tip B reaksiyonlar ise ilaçların farmakolojik özelliklerine veya uygulandıkları doz ve süreye bağlı değildir, populasyonun sadece duyarlı olan küçük bir kısmında görülebilir ve önceden tahmin edilemezler. B harfi İngilizce “bizarre” (tuhaf, garip) kelimesinden gelmektedir. Bu sınıflama Tablo 1’de özetlenmiştir(16).

2- Etiyolojik sınıflama: Reaksiyonların oluşum mekanizmaları göz önüne alınarak immün ve immün olmayan olarak ayrıldığı sınıflamadır. Bu sınıflama Tablo 2’de özetlenmiştir (17).

İlaç reaksiyonlarının çoğu A tipi reaksiyonlardır, B tipi reaksiyonlar ise tüm İR’nın %10-15’ini oluştururlar. B tipi reaksiyonlar içinde immün mekanizmalarla oluşanlar ise tüm İR’nın %6-10’unu oluşturmaktadırlar (16).

İmmün mekanizmalarla oluşan İR ortaya çıkış sürelerine göre Ani “immediate”, hızlı “accelerated” ve geç “delayed” reaksiyonlar olarak üç tiptir. Ani “immediate” reaksiyonlar parenteral uygulamadan sonra 20 dakikada, oral uygulamadan sonra ise 1 saat içinde ortaya çıkan Ig E aracılı reaksiyonlardır. Hızlı “accelerated” reaksiyonlar; yine IgE aracılığıyla oluşan ancak 1-72 saat arasında ortaya çıkan reaksiyonlardır. Geç “delayed” reaksiyonlar; 72

saatten sonra ortaya çıkan, genellikle tip I dışındaki immün mekanizmalarla oluşan reaksiyonlardır (18).

İmmün mekanizmalarla oluşan reaksiyonlar klinik semptomlara yol açan immün mekanizma açısından Gell ve Coombs sınıflamasına göre incelenebilirler (17,19,20). Ancak bazı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında hangi immün mekanizmanın rol oynadığı tam olarak belli olmadığından sınıflandırılmaları zordur. Bu reaksiyonlara örnek olarak bazı kutanöz ilaç reaksiyonları (makülopapüler ekzantem, eritrodermi, ekfoliyatif dermatit, fiks ilaç erupsiyonları),ve spesifik ilaç hipersensitivite sendromları (karbamazepin ile antikonvülzan hipersensitivite sendromu) sayılabilir (17,21-24). Tablo 3’de Gell ve Coombs sınıflaması görülmektedir (16,17,25).

Tablo 1. İlaç reaksiyonlarının sınıflaması (16)

İlaç reaksiyonu	Örnek
Tip A: İlaçların farmakolojik özellikleri ve dozları ile ilişkili, ilacı yeterli doz ve sürede alan normal insanların çoğunda görülebilen ve önceden tahmin edilebilen reaksiyonlar	
Aşırı doz	Asetaminofene bağlı karaciğer yetmezliği
Yan etki	Metilksantinlere bağlı bulantı, baş ağrısı
Sekonder /indirekt etki	Antibiyotiklere bağlı gastrointestinal florada değişiklik
İlaç etkileşimi	Eritromisine bağlı teofilin/digoksin kan düzeyinde artış
Tip B: İlaçların farmakolojik özelliklerine veya uygulandıkları doz ve süreye bağlı olmayan, populasyonun sadece duyarlı olan küçük bir kısmında görülebilen ve önceden tahmin edilemeyen reaksiyonlar	
İntolerans ^a	Aspirinin tek dozu ile kulak çınlaması
İdiosinkrazi^b	G6PD eksikliği olanlarda antioksidan ilaçlara bağlı anemi
İmmünolojik İR (allerji)	Beta laktam grubu antibiyotiklere bağlı anafilaksi

G6PD: Glukoz- 6- fosfat dehidrogenaz, **İR:** İlaç reaksiyonları.

^a: terapötik dozun altındaki yan etki.

^b: ilacın bilinen farmakolojik özelliklerine bağlı olmayan ve immün mekanizmalar ile oluşmayan reaksiyonlar.

Tablo 2. İmmün ve immün olmayan ilaç reaksiyonları (17)

Tip	Örnek
İmmün	
Tip I reaksiyon (Ig E aracılı)	β -laktam antibiyotiklere bağlı anafilaksi
Tip II reaksiyon (sitotoksik)	Penisiline bağlı hemolitik anemi
Tip III reaksiyon (immün kompleks)	Anti-timosit globuline bağlı serum hastalığı
Tip IV reaksiyon (gecikmiş, hücre aracılı)	Topikal ilaçlara bağlı kontakt dermatit
Spesifik T hücre aktivasyonu	Sülfonamidlere bağlı morbiliform döküntü
Fas/Fas ligand tetikleyici apoptoz	Stevens-Johnson sendromu
	Toksik epidermal nekroliz
Diğer	İlaça bağlı lupus benzeri sendrom
	Antikonvülzan hipersensitivite sendromu
İmmün olmayan	
Tahmin edilebilen	
Farmakolojik yan etki	Antihistaminiklere bağlı ağız kuruluğu
Sekonder etki	Antibiyotik kullanımı sırasında pamukçuk
İlaç toksisitesi	Metotreksata bağlı hepatotoksite
İlaç-ilaç etkileşimi	Eritromisin kullanımı sırasında teofiline bağlı konvülziyon
İlaç aşırı dozu	Aşırı doz lidokaine (xylocain) bağlı konvülziyon
Tahmin edilemeyen	
Psödoalerjik	Radyokontrast madde kullanımı sonrası reaksiyon
anaflaktoid.	
İdyosinkrazik .	G6PD* eksikliği olan hastada primakin tedavisi sonrası hemolitik anemi
İntolerans	Tek doz aspirin sonrası kulakta çınlama

G6PD: Glukoz- 6- fosfat dehidrogenaz.

Tablo 3. Gell ve Coombs sınıflamasına göre ilaç reaksiyonlarında rol oynayan immün mekanizmalar (16,17,25)

İmmün reaksiyon	Mekanizma	Klinik bulgular	Görülme zamanı
Tip I (IgE aracılı)	İlaç-IgE kompleksi mast hücrelerine bağlanarak histamin ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasına yol açar.	Ürtiker, anjioödem, bronkospazm, kaşıntı, kusma, ishal, anafilaksi	İlaçla temastan dakikalar veya saatler sonra
Tip II (sitotoksik)	Spesifik IgG veya IgM antikorları ilaç-hapten bağlanmış hücreleri hedef alır.	Hemolitik anemi, nötropeni, trombositopeni	Değişken
Tip III (immün kompleks)	İlaç-antikor kompleksinin dokulara çökmesi ile kompleman aktivasyonu ve inflamasyon gelişir.	Serum hastalığı, ürtiker, ilaç ateşi, vaskülit, glomerülonefrit	İlaçla temastan 1-3 hafta sonra
Tip IV (gecikmiş, hücre aracılı)	Tip IVa: Th1 hücrelerinden salınan IFN-γ, TNF-α etkisi ile makrofaj aktivasyonu Tip IVb: Th2 hücrelerinden salınan IL-4, IL-5, IL-13 etkisi ile eozinofil aktivasyonu Tip IVc: Sitotoksik T hücrelerinden salınan perforin ve granzyme B etkisi ile sitotoksik T hücre aktivasyonu Tip IVd: T hücrelerinden salınan CXCL8, GM-CSF etkisiyle nötrofil aktivasyonu	Kontakt dermatit (TipIVc ile birlikte) Eozinofili ile birlikte makülopapüler ekzantem Kontakt dermatit, makülopapüler ve bullöz ekzantem, hepatit AGEP*	İlaçla temastan 2-7 gün sonra

*AGEP: Akut jeneralize ekzantömatöz püstülozis.

İLAÇ REAKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Çocuklar yaşla önemli ölçüde değişen fizyolojik fonksiyonları nedeni ile ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik etkileri açısından oldukça heterojen bir gruptur ve bu özellikleri sebebi ile ilaç reaksiyonları açısından artmış risk altındadırlar. Çocuk yaş

grubunda etik, yasal ve ekonomik sebeplerden dolayı oldukça az sayıda faz III ve faz IV klinik çalışma olması, öte yandan pek çok ülkede ilaç reaksiyonlarının bildiriminin sağlık çalışanlarının gönüllü bildirimine esasına dayalı olması; bu reaksiyonların çocukluk çağındaki gerçek insidansının saptanmasını oldukça zorlaştırmaktadır (2,10,26,27).

İlaç reaksiyonları önemli morbidite ve mortalite sebepleri arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastanede yatan tüm hastalarda yapılan insidans çalışmalarını kapsayan bir metaanaliz çalışmasında -ilaçlar doğru doz ve onaylanmış endikasyonlarda kullanılmış olsalar dahi- ilaç reaksiyonlarının ölüm sebepleri arasında 4 ve 6. sıralar arasında yer aldığı bildirilmiştir (8). Pirmohamed ve ark.(28) İngiltere'de hastaneye yatış gerektiren İR'nın yılda 5700 ölüme sebep olduğunu bildirmişlerdir.

Çocuk yaş grubunda hastanede yatanlar içinde İR'nın sıklığını araştıran çalışmalarda bu oran %0.6 ile %42 arasında oldukça geniş bir aralıkta değişmektedir (1,2,6,10, 29-31). Rashed ve ark. (32) 5 ayrı ülkede gerçekleştirdikleri prospektif çalışmada hastanede yatan çocuk hastalarda İR insidansını %16,5 olarak saptamışlardır. Yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan çocuk hastalarda ise İR sıklığı %36,6 olarak bildirilmiştir (33).

İspanya'da ilaç reaksiyonlarının bildirimine dayalı bir çalışmada hekimler tarafından bildirilen tüm reaksiyonlar içinde 14 yaş ve altındaki hastalarda İR oranı %9,8 olarak saptanmıştır (26). Yugoslavya'da süt çocuğu ve okul öncesi yaş grubunda olup ayaktan tedavi alan 2359 çocukta 63 tanesinde İR bildirilmiştir (34).

İlaç reaksiyonlarının sıklığını saptamaya yönelik olarak toplum kökenli ve ankete dayalı çalışmalar da mevcuttur. Portekizde "self reporting" (kendiliğinden bildirim) yöntemi ile yapılan ve erişkin popülasyonda İR'nın prevalansını araştıran bir çalışmada ilaç allerjisi prevalansı %7.8 olarak saptanmıştır (35). Amerika Birleşik Devletleri'nde aynı yöntemle yapılan çalışmada ise antibiyotik allerjisi insidansı %15,3 olarak bildirilmiştir (36). Avustralya'da birinci basamaktaki doktorlara başvuran hastaların sorulara verdikleri yanıtların değerlendirildiği ve tüm yaş gruplarını kapsayan bir başka çalışmada hastaların %10,4'ünün son 6 ay içinde bir İR yaşadıkları belirlenmiştir (37). Ülkemizde ise 2008 yılında yapılan bir çalışmada Doğu Karadeniz Bölgesi'ndeki 6-9 yaş arası okul çocuklarında ailelerin anket sorularına verdikleri cevaplara göre İR'nın prevalansı %2.8 olarak saptanmıştır (38). Konu ile ilgili olarak ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise Edirne il merkezindeki ilköğretim okulu öğrencilerinde aileler tarafından bildirilen İR prevalansı %8.3, anketle bildirilen reaksiyonların yüzyüze görüşmek yoluyla doğrulandığı takdirde ise %1.6 olarak saptanmıştır (39).

İlaç reaksiyonları hastanede yatan hastalarda görülmeleri ya da hastaneye yatışlara neden olmalarının yanısıra poliklinik ve acil sağlık hizmetleri içerisinde de önemli yere sahiptir. Amerika Birleşik Devletleri'nde pediatrik yaş grubunda 11 yıl boyunca ayaktan hastane başvurusuna sebep olan İR'nın ele alındığı retrospektif çalışmada; %78'i poliklinik ve %12'si acil başvurusu olmak üzere yılda 585000 den fazla İR ile ilişkili hastane başvurusunun gerçekleştiği belirlenmiştir. (40). Aynı ülkede çocuk ve adölesanları kapsayan bir başka çalışmada yılda 158000'den fazla İR ile ilişkili acil başvurusu olduğu bildirilmiştir (41).

Çocuklarda İR'nın insidansını saptamaya yönelik 1973-2000 yılları arasında yapılmış olan tüm prospektif çalışmaların incelendiği ilk metaanaliz çalışmasından elde edilen veriler Tablo 4A'da sunulmuştur (10).

Tablo 4A. Çocuklarda ilaç reaksiyonları insidansı (10)

Ortam/kaynak	İR insidansı	%95 CI
Hastanede yatan çocuklarda İR		
McKenzie ve ark. (42)	10.64	8.28-12.99
Whyte ve Grenan (43)	6.0	4.43-7.65
Mitchell ve ark. (44)	16.78	14.98-18.57
Choonara ve Haris (45)	5.60	2.84-8.35
Vasquez De La Villa ve ark. (46)	4.35	2.72-5.99
Gill ve ark. (47)	7.01	5.34-8.68
Gonzales-Martin ve ark. (48)	13.70	9.14-18.25
Turner ve ark. (49)	11.08	9.18-12.98
Martinez-Mir ve ark. (50)	11.52	8.76-14.29
Meta-analitik ağırlık ortalaması	9.53	6.81-12.26
Pediatric hastane yatışına neden olan İR		
McKenzie ve ark. (51)	2.02	1.56-2.48
Yosselson-Supertimes ve Weiss (52)	3.20	2.05-4.35
Mitchell ve ark. (53)	2.00	1.66-2.34
Martinez-Mir ve ark. (54)	4.10	2.38-5.82
Easton ve ark. (55)	0.59	0.22-0.96
Meta-analitik ağırlık ortalaması	2.09	1.02-3.77
Ayaktan tedavi alan hastalarda İR		
Sanz ve Boada (56)	0.75	0.29-1.22
Cirko-Begovic ve ark. (34)	2.74	2.08-3.41
Menniti-İppolito ve ark. (5)	1.51	1.24-1.78
Meta-analitik ağırlık ortalaması	1.46	0.70-3.03

İR: İlaç reaksiyonları.

Son yıllarda yapılan ve çocuklarda İR'nın sıklığını araştıran 3 yeni metaanaliz çalışmasının sonuçları ve bu çalışmaların kapsadığı zaman aralığı Tablo 4B'de sunulmuştur (29-31).

Tablo 4B. Çocuklarda ilaç reaksiyonları insidansı

Kaynak (İncelenen Çalışmaların Zaman Aralığı)	Sonuçlar
Clavenna ve Bonati (29) (2001-2007)	Hastanede yatan çocuklarda İR insidansı : %10,9 İR nedeniyle hastaneye yatış insidansı : %1.8 Ayaktan tedavi alan hastalarda İR insidansı : %1
Aagaard ve ark.(30) (1973-2010)	Hastanede yatan çocuklarda İR insidansı : %42 (%1-%179) İR nedeniyle hastaneye yatış insidansı : %9(<%1-%28) Ayaktan tedavi alan hastalarda İR insidansı : %14(%2-%68)
Smyth ve ark.(31) (1964-2009)	Hastanede yatan çocuklarda İR insidansı : %0,6-%16.8 İR nedeniyle hastaneye yatış insidansı : %2,9 (%2,6-%3,1)

İR: İlaç reaksiyonları.

İlaç Reaksiyonları Açısından Risk Faktörleri

Risk faktörleri hastaya, ilaca ve tedaviye bağlı risk faktörleri olmak üzere üçe ayrılır (Tablo 5). Tüm yaş grupları göz önüne alındığında artan yaşla birlikte İR'nın sıklığının arttığı bilinmektedir (57). Çocukluk çağında yaş küçüldükçe İR riski artıyor gibi gözükmemektedir. 14 yaş altındaki çocuklarda İR'nın sıklığını araştıran bir çalışmada 1-4 yaş arası çocukların oranı %37.9 olarak saptanmıştır (26). İsveç'te İR nedeni ile bildirimi yapılan 16 yaşından küçük çocukların üçte ikisinin 4 yaş altında olduğu bildirilmiştir (58). Çocuklarda ilk İR sırasında yaş 26.1 ± 26.3 ay olarak bildirilmiştir (59). İki yaşından küçük çocuk hastalarda bildirilen İR'nın incelendiği bir başka çalışmada 38 ay boyunca 243 ölüm vakası saptanmıştır (9). İkiyüzyetmişsekiz çocukta yapılan bir başka çalışmada ilk İR epizodunun çocukların %51.1'inde 0-4 yaş arasında, %24.5'inde 5-8 yaş arasında, %16.9'unda 9-12 yaş arasında ve %7.6'sında ise 13-16 yaşları arasında yaşandığı saptanmıştır (25).

Öyküde alerjik hastalık bulunması İR sıklığını değil, ancak ağır ve ciddi reaksiyonların görülme ihtimalini artıran bir faktör olarak ele alınmaktadır (16,25,60). Öyküde aynı ilaç veya çapraz reaktivite gösteren başka bir ilaçla reaksiyon olması da alerjik reaksiyon olasılığını artırmaktadır (16,61).

İlaça ait risk faktörlerinden ilacın kimyasal yapısı ve molekül ağırlığı immün mekanizmaların rol oynadığı reaksiyonları tetiklemesi açısından önem taşır. Heterolog serum, streptokinaz veya insülin gibi büyük ve kompleks molekül yapısındaki proteinlerin bu reaksiyonlara yol açma ihtimali daha fazladır. Ancak penisilin gibi molekül ağırlığı 1000 daltondan küçük olan bazı ilaçlar da vücutta albümin gibi bazı proteinlere bağlanmak yolu ile immünojenik hale gelebilir ve aşırı duyarlılık reaksiyonunu tetikleyebilirler. Polimerizasyon, makromoleküllerle kontaminasyon da ilacın allerji oluşturma potansiyelini etkileyen faktörlerdendir (16,17).

İlaçların farklı uygulama yolları da alerjik reaksiyonları tetikleme sıklığı açısından önem taşımaktadır. Bu reaksiyonlara en çok topikal, intravenöz ve intramüsküler uygulamalar sebep olur, bu etki antijen sunumuna, depo preperatların adjuvan etkilerine ve intravenöz tedavide antijenin dolaşımda hızla yüksek konsantrasyona ulaşmasına bağlıdır (25,62). İlaçların intermittan ve tekrarlayan uygulamaları kesintisiz uygulamalara göre daha fazla duyarlanmaya sebep olur (63).

Çocuklarda İR riskini artıran önemli bir başka faktör ise “off-label” (endikasyon dışı) ilaç kullanımıdır. Çocuklarda ilaçların emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyonu erişkinlerden farklıdır. İlaçların farmakokinetiği ile ilgili yeterli klinik çalışma olmadığından doz ve güvenlik ile ilgili bilgiler de kısıtlıdır. Öte yandan hastalıklar da erişkinlerdeki karşılıklarından farklılıklar gösterir, ancak tüm bunlara rağmen erişkinlerde lisanslı bazı ilaçların çocuklarda kullanımı gerekebilmektedir. Hastanede yatan çocukların %36-67’sine, ayaktan tedavi alan çocukların ise %11-37’sine “off-label” (endikasyon dışı) tedavi reçete edilmektedir (64).

Birden çok sayıda ilaç kullanımı “polypharmacy”, ağır hastalık ve uzun yatış süresi de İR insidansını artıran faktörlerdir (65,66).

Tablo 5. İlaç reaksiyonları açısından risk faktörleri (16,17,25)

<u>1. Hasta ile ilgili faktörler</u>
Genetik faktörler
Atopi, ailesel duyarlılık, önceden anafilaksi öyküsü, yetersiz dehaptenizasyon, HLA fenotipleri ve genetik polimorfizmler
Yaş
Prenatal maruziyet, annenin gebelikte ilaç kullanımı
Ciddi hastalık
Böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, HIV enfeksiyonu, herpes enfeksiyonu, Epstein-Barr virüs enfeksiyonu
İmmünyetmezlik, astım, kistik fibrozis, sistemik lupus eritematozus
Enfeksiyonlarla ilişkili faktörler
Endotoksinler, sitokin benzeri aktiviteye sahip proteinler, kompleman inhibisyonu, efektör yanıtı vurgulayan faktörler
<u>2. İlaçla ilişkili faktörler</u>
Kimyasal yapı
Moleküler ağırlık ve reaktivite
Proteinler ve polipeptidler, küçük moleküller (reaktif gruplar, metabolitler)
İlaç metabolizmasında değişkenlik
Çapraz duyarlanma
Birden çok ilaç ile duyarlanma
Farmakolojik aktivite (nonimmünolojik)
Mediatör salınımı veya aktivasyonu, otonomik aktivite, enzim aktivitesi
<u>3. Tedavi ile ilişkili faktörler</u>
Doz ve uygulama yolu
Tedavi süresi
Tedavinin sıklığı

İLAÇ REAKSİYONLARININ AĞIRLIK DERECEŚİ

İlaçlar kişide çok hafif bir etkiden ölüme kadar değişen ağırlık derecelerinde reaksiyonlara yol açabilirler.

Reaksiyonların ağırlık derecelerinin farklı literatürlerde farklı şekillerde değerlendirilmesi bu konuda karışıklığa yol açmaktadır. Burada iki farklı değerlendirmeye yer verilmiştir.

1-Reaksiyonların 1'den 6'ya kadar derecelendirildiği ve ilk 3 derecedeki reaksiyonların düşük ciddiyet, 4 ile 6 arasındaki reaksiyonların ise yüksek ciddiyet olarak değerlendirildiği ağırlık sınıflaması Tablo 6'da sunulmuştur (2,67,68).

Tablo 6. İlaç reaksiyonlarında ağırlık sınıflaması (2,67,68)

Ciddiyet derecesi	Tanım
1	Şüphelenilen ilaçla tedavide, değişiklik gerektirmeyen reaksiyon
2	Gözlenen semptomlar için antidot veya tedavi uygulanmadan sadece ilaç dozu veya sıklığında değişiklik gerektiren reaksiyon
3	İlacın kesilmesini veya tedavi gerektiren reaksiyon
4	Hastanın yüksek bir bakım düzeyine naklini gerektiren reaksiyon (hastaneye yatış)
5	Hastada kalıcı hasara yol açan veya belirgin hemodinamik bozukluğa neden olan reaksiyon
6	Doğrudan veya dolaylı olarak ölümle sonuçlanan reaksiyon

2-Reaksiyonların dört değişik şiddet derecesinde sınıflandırıldığı değerlendirme ise Tablo 7’de sunulmuştur (14,26,58).

Tablo 7. İlaç reaksiyonlarında ağırlık sınıflaması (14,26,58)

Ciddiyet derecesi	Tanım
Ölümcül	Ölümle sonuçlanan reaksiyon
Ağır	Hastaneye başvuru ve yatış gerektiren reaksiyon
Orta	Hastaneye başvuru nedeni olan ancak yatış gerektirmeyen veya iş, okul günü kaybına yol açan reaksiyon
Hafif	Yukarıdaki üç grubun dışında kalan reaksiyonlar

İLAÇ REAKSİYONLARINDA KLİNİK ÖZELLİKLER

Allerjik ilaç reaksiyonlarında klinik belirtilerin ortaya çıkış süresi reaksiyonun oluşumunda etkili immün mekanizmaya göre değişmektedir. Reaksiyonların ortaya çıkış zamanı açısından penisilin modeli kullanılabilir. Buna göre reaksiyonlar ortaya çıkış süresine göre ani, hızlı ve geç ortaya çıkan tipler olarak ayrılırlar. Ani “immediate” reaksiyonlar; parenteral uygulamadan sonra 20 dakikada, oral uygulamadan sonra ise 1 saat içinde ortaya çıkan, Ig E aracılı ve genellikle en şiddetli olan reaksiyonlardır. Ürtiker, ciltte yaygın kaşıntı ve yanma hissi, laringeal ödem, kardiyak aritmi ve şok bu reaksiyonların örnekleridir. Hızlı “accelerated” reaksiyonlar; yine IgE aracılığıyla oluşan ancak 1-72 saat arasında ortaya çıkan ürtiker, anjiödem, laringeal ödem, bronkospazm ve hipotansiyon gibi reaksiyonlardır. Geç “delate” reaksiyonlar; 72 saatten sonra ortaya çıkan, genellikle tip I dışındaki immün mekanizmalarla oluşan ateş, morbiliform raş, serum hastalığı, hemolitik anemi,

trombositopeni, vaskülit, ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, interstisyel nefrit, eozinofili ile birlikte pulmoner infiltrasyon, hipersensitivite vaskülit, ilaç ateşi gibi reaksiyonlardır (18).

Allerjik ilaç reaksiyonlarının onları diğer reaksiyonlardan ayırt etmeye yarayan bazı özellikler vardır. Bu özellikler Tablo 8’de sunulmuştur (19).

Tablo 8. Allerjik ilaç reaksiyonlarındaki özellikler (19)

Tedavinin ilk dozu sorunsuzdur
Sorumlu ilaçla daha önceden karşılaşılmadıysa tedavinin ilk birkaç gününden sonra ortaya çıkar.
Sınırlı sayıda sendromla kısıtlıdır.
Toplumun küçük bir kısmında görülür.
Terapötik aralığın çok altındaki bir dozla oluşur.
Kan/doku eozinofilisi destekleyici bir bulgudur.
Genellikle ilacın kesilmesi ile geriler.

Allerjik ilaç reaksiyonları sistemik veya organa spesifik bulgular ile ortaya çıkabilir. İlaçlara bağlı olarak ortaya çıkan klinik bulguların sınıflaması Tablo 9’da verilmiştir (25).

Tablo 9. Allerjik ilaç reaksiyonlarında klinik bulgular (25)

Sistemik reaksiyonlar

Anafaksi, ilacın tetiklediği ateş, SLE ve diğer otoimmün reaksiyonlar, serum hastalığı, ürtiker-anjioödem

Organlara yönelik etkiler

Dermatolojik:

Alerjik kontakt dermatit, ekzfoliyatif dermatit, fiks ilaç erüpsiyonu, morbiliform/makülopapüler döküntü
Fotodermatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ürtiker-anjioödem (sistemik olmayan)

Hematolojik:

Eozinofili, hemolitik anemi, nötropeni, trombositopeni,

Pulmoner:

Pulmoner infiltrasyon, fibrotik reaksiyonlar

Hepatik:

Hepatosellüler, kolestatik

Renal:

Glomerulonefrit, nefrotik sendrom, interstisyel nefrit

Her zaman ilaçlara bağlı olmayan reaksiyonlar:

Eritema multiforme minör ve major, ekzfoliyatif dermatit, vaskülit

SLE: Sistemik lupus eritematozus.

Sistemik allerjik reaksiyonlara örnek olarak anafilaksi, vaskülit, serum hastalığı ve ilaç ateşi gösterilebilir. İlaç reaksiyonlarında görülen klinik bulguların görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda farklı olmakla birlikte deri reaksiyonları en sık görülen bulgu olarak bildirilmektedir (35,69,70). Derinin en sık etkilenen organ olması muhtemelen derinin metabolik ve immünolojik olarak aktif olmasından kaynaklanmaktadır (19). Segal ve ark. (70) kutanöz ilaç reaksiyonları ile ilişki olarak yayınlamış oldukları bir derlemede antibiyotik alan çocukların %10 kadarında deride erüpsiyon gelişebileceğini belirtmişlerdir. Tablo 10’da İR’da görülen klinik bulguların prevalansı çeşitli çalışmalara göre sunulmuştur (25).

İlaç reaksiyonlarında görülen klinik bulguların oldukça çeşitli olması ve mevcut klinik durumun bir ilaç aşırı duyarlılığı ile ilişkisini saptamanın zorluğu nedeni ile Avrupa İlaç allerji Ağı (ENDA) 1999 yılında ilaç aşırı duyarlılığı soru formunu geliştirmiştir. Bu formlar çalışmamızda da kullanılmış olup, Tablo 11’de sunulmaktadır (71).

Tablo 10. İlaç reaksiyonlarında klinik bulguların prevalansı (25)

Klinik Bulgular	Prevalans (%)					
Kaynak	Carpenter ve ark. (72)	De Weck (73)	Lisi ve ark. (74)	Pastorello ve ark. (75)	Romano ve ark. (76)	Schuval-Bonagura (77)
Anafilaktik şok		3-19		9.1		
Anjiödem		9-26		3.7		
Astım		0-5				2
MSS bulguları	15					
Kontakt dermatit		1-5				
İlacın indüklediği ateş						11
Eritema multiforme			0.5			4
Fiks ilaç erüpsiyonu			26.5		2.8	
GIS bulguları	8.8					
Hematolojik hastalık	7.2	2-4				
Makülopapüler erüpsiyon					14.5	30
Solunum sıkıntısı	7.2					
Serum hastalığı		1-4				
Sistemik ekzantem		4-28	19		7.2	
Ürtiker		33-39		75.5		
Ürtiker-anjiödem			38.5	7.4	72.1	18

MSS: Merkezi sinir sistemi, GIS: Gastrointestinal sistem.

Tablo 11. Avrupa ilaç allerji ağı soru formunda yer alan klinik bulgular (71)

<u>Deri semptomları:</u> Makülopapüler döküntü Maküler döküntü Akut generalize ekzantemöz püstüloz Ekzematöz döküntü Eritema eksüdativum multiforme Büllöz döküntü Stevens-Johnson sendromu Toksik epidermal nekroliz Fiks ilaç erüpsiyonu Purpura Kontakt dermatit Ürtikeryal vaskülit Ürtiker Anjioödem Konjunktivit <u>Psişik semptomlar:</u> Korku / Panik reaksiyonlar Bayılma Parestezi/ hiperventilasyon Vertigo Terleme <u>Kardiyovasküler semptomlar :</u> Taşikadi Hipotansiyon Kollaps Aritmi	<u>Gastrointestinal semptomlar:</u> Bulantı/ Kusma Diare Gastrointestinal kramp / karın ağrısı <u>Solunum sistemi semptomları:</u> Öksürük Ses kısıklığı Dispne Wheezing/ Bronkospazm Rhinitis Rhinore Hapşırma Nazal obstrüksiyon <u>Diğer organ tutulumları:</u> Periferal nöropati Karaciğer tutulumu Böbrek tutulumu Akciğer tutulumu Sitopeni <u>Eşlik eden semptomlar:</u> Ateş Halsizlik Ağrı/ yanma hissi Artralji/ myalji Lenfadenopati
---	--

İLAÇ REAKSİYONLARINDA TANI

İlaç reaksiyonlarının tanısında ayrıntılı öykü ve tam bir fizik muayene esastır. Laboratuvar testleri tanıyı destekleyici bilgiler vermeleri açısından yardımcıdır. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri mevcut durumun bir ilaç reaksiyonu olup olmadığı, ilaç reaksiyonu ise sorumlu ilaç ve muhtemel mekanizma hakkında bilgi sağlar. Sonuç olarak hastaya söz konusu ilaçla daha sonraki karşılaşmalarında ortaya çıkacak durumlar ve alınacak tedbirler konusunda yardımcı olmak mümkün olabilir.

Öykü tanıda en önemli basamaktır. Reaksiyona ait objektif bulguların kaybolduğu durumlarda bile öykü ile önemli bilgiler elde edilebilir. Tedavinin başlangıcı ile reaksiyonun ortaya çıkması arasındaki ilişki önemlidir. Hastanın birkaç yıldan beri kullanmakta olduğu bir ilacın reaksiyona yol açma ihtimali düşük iken, immün mekanizmalarla oluşan reaksiyonlarda genellikle birkaç günlük bir duyarlanma periyodu gereklidir. Kullanılan ilaca

ait farmakolojik özelliklerin bilinmesi önem taşır. Birden fazla ilaç kullandığı durumlarda öyküde hastanın kullandığı tüm ilaçlar, bu ilaçların uygulandığı ve kesildiği tarihler, kullanılan dozlar ve uygulama yolları, ilaçla önceki karşılaşmalar, ilaçların metabolizma veya atılımlarını etkileyebilecek karaciğer veya böbrek hastalığının varlığı sorgulanmalıdır (19).

Şüpheli bir ilaç reaksiyonu değerlendirilirken sorgulanması gereken noktalar aşağıdaki şekilde özetlenebilir (78):

1. Önceden ilaç reaksiyonu öyküsü olup olmadığı; varsa bu reaksiyonun özellikleri ve tedavinin hangi aşamasında oluştuğu
2. Reaksiyon sırasında kullanılmakta olan ilaçlar, kullanım süreleri ve dozları, bu ilaçlarla önceki karşılaşma öyküsü
3. Hastanın diğer tıbbi sorunları
4. İlaç reaksiyonunun klinik bulguları ve bu bulguların hangi ilacı işaret ettiği
5. İlaç reaksiyonu ile açıklanabilecek bir laboratuvar anormalliği var mıdır?
6. İlaç kesilince reaksiyon geriliyor mu?

Fizik muayene organlara spesifik ve sistemik bulgular açısından (Tablo 9) ayrıntılı ve tam olarak yapılmalıdır. Öte yandan reaksiyonların çoğunda deri bulguları olduğundan deri muayenesi büyük önem taşır. Özellikle başvuru esnasında reaksiyonu devam etmekte olan hastalarda önemli ipuçları elde etmeye yarar (19,25).

Birçok ilaç birden çok tipte İR'na sebep olabilir. Pek çok ilaç için hangi tipte reaksiyonlara neden olabileceklerinin tanımlanmış olduğu klavuzlar mevcuttur (79,80). Öykü ve fizik muayene ile mevcut reaksiyon ve muhtemel ilaç hakkında bir kanıya vardıktan sonra bu klavuzlardan da faydalanarak sorumlu ilacın ne tür reaksiyonlara yol açtığı konusunda bilgi sağlanabilir (19,78).

Klinik durumun her zaman bir ilaçla ilişki olmayabileceği de göz önünde tutulmalıdır. Başta viral infeksiyonlar olmak üzere aynı klinik tabloyu oluşturabilecek diğer sebepler de göz önünde tutulmalıdır, örneğin Stevens-Johnson sendromunda sorumlu %50 olasılıkla ilaçlar iken geri kalan olgularda infeksiyon ajanlarına bağlı olabilir (78).

Tanı için öykünün yanı sıra bazı tanısal testler de gereklidir. Tanısal testler özellikle immün mekanizmalarla oluşan reaksiyonlarda yardımcıdır. Çünkü Tip A reaksiyonlar ilacın farmakolojik özellikleri ile ilişkilidirler ve öngörülebilmeleri mümkündür. Aynı şekilde Tip B reaksiyonlardan intolerans ve idiosinkrazi durumlarında da ilaçla tekrar karşılaşmada ortaya çıkacak durumlar öngörülebilir. Ancak allerjik reaksiyonlarda tanıyı doğrulamak ve

sonraki karşılaşmalar hakkında yorum yapabilmek için bu testler yardımcıdır (78). Büyük vaka serilerinde yapılan çalışmalar öyküsünde ilaç allerjisi olan hastaların %20'den daha azında sorumlu ilaca karşı allerji saptandığını göstermiştir (81). Edirne'de Kaptan ve Yazıcıoğlu (82) tarafından yapılan çalışmada beta laktam grubu antibiyotiklerle reaksiyon tanımlayan 29 hastanın beta laktam grubu antibiyotiklerle yapılan ilaç provakasyon testleri olguların %27.6'sında pozitif olarak saptanmıştır. Bu durum; reaksiyonlar sırasındaki infeksiyonlar ya da diğer komorbid durumlara ya da zamanla duyarlılığın kaybolmasına bağlı olabilir. Allerji testlerinin negatif çıkması durumunda reaksiyon ile testler arasında geçen süre göz önünde bulundurulmalıdır, çünkü IgE aracılı reaksiyonlardaki duyarlılık antijenle karşılaşmadığı takdirde T hücre aracılı reaksiyonlara göre daha hızlı olarak kaybolmaktadır (83-86).

Laboratuvar incelemelerinde özellikle organa spesifik bulguların varlığında tutulan organa göre karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına yönelik testler, hematolojik bulgular açısından tam kan sayımı, proteinüri gibi renal bulgular açısından tam idrar analizi, pulmoner tutulum açısından akciğer grafisi yol gösterici olabilir (25,78,87). Tablo 12'de reaksiyonların oluşumunda sorumlu immün mekanizmalara göre tanıda yardımcı olabilecek spesifik tanısal testler özetlenmiştir (87). Yukarıdaki testlerin dışında anafilakside triptaz düzeyi, ilaçla ilişkili lupusta antinükleer antikorlar gibi reaksiyonlara özel bazı testler de kullanılabilir (78).

Tablo 12. Gell ve Coombs sınıflandırmasına göre allerjik reaksiyonların mekanizmaları ve ilişkili oldukları testler (87)

Reaksiyonun tipi	İmmün mekanizma	Laboratuvar testleri
I (erken)	İlaç-IgE kompleksi bazofil ve/veya mast hücrelerine bağlanarak histamin ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasına yolaçar.	Deri prik testi İntradermal test RAST* Bazofil histamin salınım testi
II (sitotoksik)	Spesifik IgG veya IgM antikorları ilaç-hapten bağlanmış hücreleri hedef alır.	Coombs testleri
III (immün kompleks)	IgM ve/veya IgG kompleksinin Solubl antijenlere bağlanması	Kompleman (C3, C4) Doku biyopsisi İmmünohistokimyasal testler
IV (geç)	İlaç moleküllerinin T hücrelerine sunulması	Yama testi Lenfosit proliferasyonu Sitokinlerin ölçümü

* Radioallergosorbent test

İLAÇ REAKSİYONLARINDA KLİNİK YAKLAŞIM VE TEDAVİ

Bir ilaç reaksiyonu karşısında çoğu hekimin yaklaşımı reaksiyonun tipi ya da ağırlık derecesine bakmaksızın ilacı kesmek ve hastaya sözkonusu ilaca karşı allerjik olduğunu söylemek şeklinde olmaktadır. Böyle bir yaklaşım hastanın tedavisinde aksaklığa, eğer ilaç bir antibiyotik ise çoğu zaman daha geniş spektrumlu ve maliyeti daha yüksek bir ilacın kullanımına, dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışına ve hastanın yanlışlıkla “allerjik” olarak etiketlenmesine yol açmaktadır. Bu nedenle bir klinisyenin herhangi bir ilaç reaksiyonu karşısında yapılması gereken değerlendirme ve mevcut reaksiyonun yönetimi konusunda bilgi sahibi olması gereklidir (19).

Yaklaşımında ilk basamak reaksiyonun tipinin belirlenmesidir. Öykü, fizik muayene ve spesifik olmayan laboratuvar testleri ile reaksiyonun tipi belirlenmelidir. Eğer ilacın farmakolojik özellikleri ile ilişkili ve önceden tahmin edilebilen bir reaksiyon ise (Tip A) doz ayarlanması, ilacın kesilmesi, alternatif ilaç kullanımı ya da düşük dozlardan başlayarak tekrar verilmesi gibi seçenekler mevcuttur. Eğer reaksiyon ilacın farmakolojik özellikleri ile açıklanamayan, önceden öngörülmesi mümkün olmayan karakterde (Tip B) ise yaklaşım farklı olacaktır. İlaça karşı intolerans durumlarında (aspirinle tinnitus gibi) hafif reaksiyonlarda ilaç tekrar verilebilir. Warfarine bağlı deri nekrozu gibi hayatı tehdit eden idiosinkrazik bir reaksiyonda ise ilacın tekrar verilmemesi önerilir. Reaksiyonun immünolojik mekanizmalarla oluştuğu düşünülüyorsa muhtemel immün mekanizmaya göre gerekli tanısal yaklaşım (Ig E aracılı erken reaksiyonlarda deri testleri, hücresel mekanizma ile oluşan geç reaksiyonlarda yama testi gibi) gerçekleştirilir (19,78). Eğer değerlendirme sonuçları ilaç allerjisini destekliyorsa yaklaşımda ilaçtan sakınma, ya da hastanın klinik durumu nedeniyle ilacın kullanılmasının zorunlu olduğu durumlarda IgE aracılı reaksiyonlar ve bazı IgE dışı mekanizmalarla oluşan reaksiyonlarda immünolojik tolerans indüksiyonu ile verilmesi düşünülebilir (88). Reaksiyonun tipi ne olursa olsun yaklaşımda izlenecek yol için karar vermede esas olan kar/zarar oranıdır. Bu oran ise reaksiyonun ilaca bağlı olma olasılığı, ilacın kullanımının gerekliliği, reaksiyonun ciddiyeti ve tedavi edilebilirliği gibi faktörlerle belirlenir (14). İlaç reaksiyonlarına yaklaşımda izlenecek yol algoritma olarak Şekil 1’de verilmiştir (16,19,20,78).

İlaç reaksiyonlarında akut tedavi aşağıdaki şekilde özetlenebilir (16,89,90):

1. Sorumlu ilacın kesilmesi
2. Antihistaminik (AH) ilaçlar (semptomlar gerektiriyorsa), diğer semptomatik ve destek tedaviler

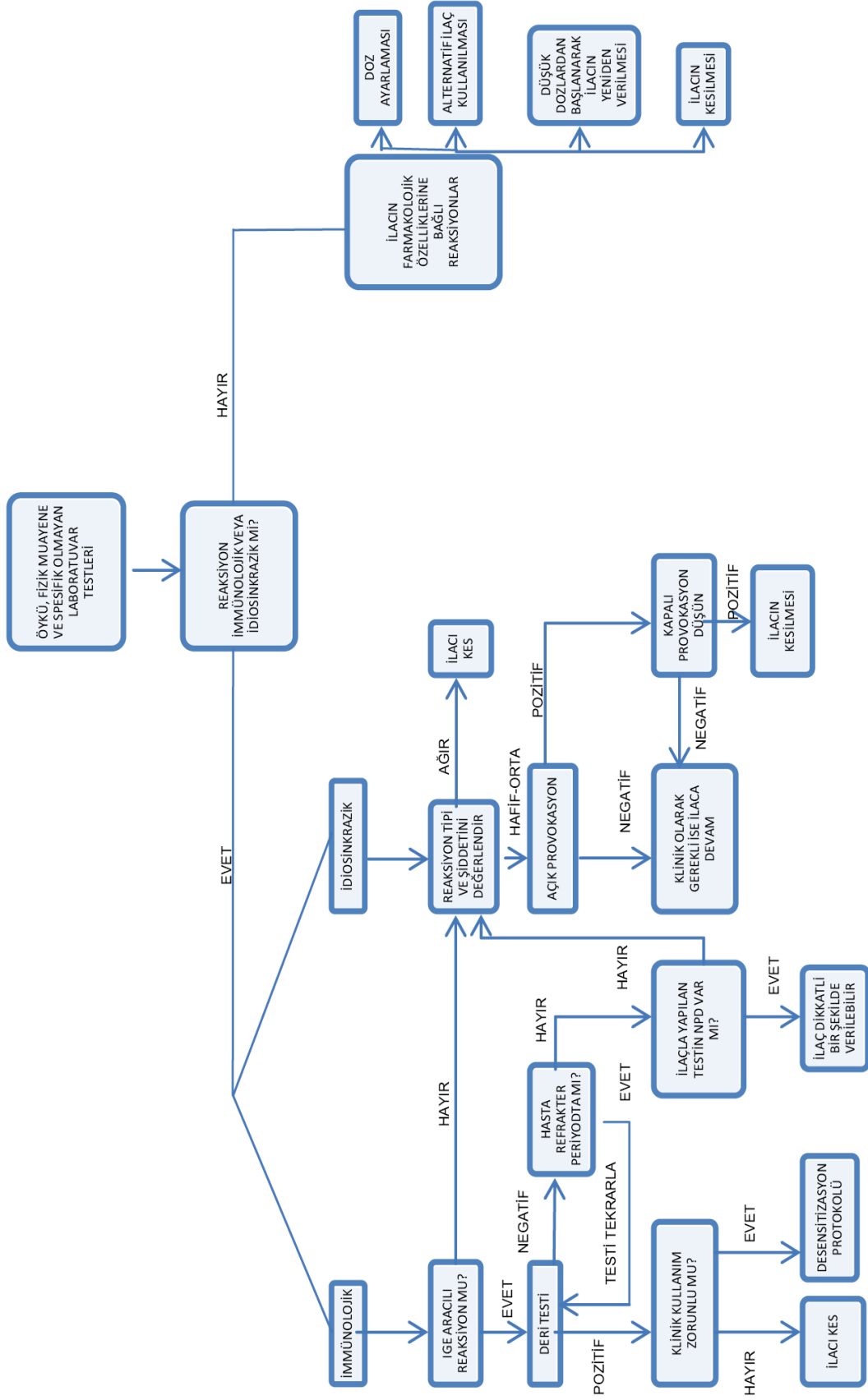
3. Anafilaktik reaksiyonların tedavisi için epinefrin ve diğer acil önlemler

4. Ağır reaksiyonlarda sistemik kortikosteroid ya da intravenöz immünglobülin uygulanması

5. Serum hastalığında plazmaferez

Reaksiyonla ilgili akut tedavi yapıldıktan sonra hastanın durumu hakkında bilgilendirilmesi ve çapraz reaktivite de göz önüne alınarak kaçınması gereken ilaçların yazılı olarak kendisine verilmesi ve üzerinde ilaç allerjisi olduğuna dair künye taşımasının sağlanması gereklidir (16). İlaç reaksiyonlarının yaklaşık yarısı önlenabilir karakterdedir (8,14,91). Bu nedenle hekimlerin ilaç reçete ederken ilacın mutlak bir endikasyonu olup olmadığını değerlendirmesi, ilacın farmakolojik özellikleri ve yol açabileceği reaksiyonların türleri gibi konularda bilgi sahibi olması önemlidir. Öte yandan birden fazla antibiyotiğe karşı duyarlılığı olan hastalarda tedavinin başlanması için enfeksiyona ilişkin objektif kanıtların aranması, sık antibiyotik gerekliliği oluyorsa immün yetmezlik veya yapısal anormallikler gibi altta yatan nedenlerin araştırılması gereklidir (78).

Dünya Sağlık Örgütü pek çok ülkeden bildirilen ilaç reaksiyonlarını ortak bir bilgi havuzunda toplayıp değerlendirmekte ve güvenli ilaç kullanımı konusunda bilgi birikiminin oluşmasını sağlamaktadır. Hekimlerin karşılaştıkları ilaç reaksiyonlarını ulusal bir farmakovijilans sistemi aracılığı ile bildirmeleri ve diğer ülkelerden gelen bildirimlerle beraber ortak bilgi havuzuna katkıda bulunmaları güvenli ilaç kullanımı konusunda global bilgi birikimine katkıda bulunacaktır.



Şekil 1. İlaç reaksiyonlarına yaklaşımda izlenecek yol (16,19,20,78)

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı tarafından yapıldı. Çalışma Aralık 2009-Ağustos 2011 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı'na İR nedeniyle başvuran veya İR nedeniyle Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na ait diğer birimlerden konsülte edilen olgulara ait verilerin değerlendirilmesi yoluyla retrospektif olarak yapıldı.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu Kararları'na, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu (Ek-1), Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak düzenlendi.

Değerlendirilen tüm olgulara ait veriler olguların başvuruları sırasında bilim dalımızda görevli uzman doktorlar tarafından aileler ile yüzyüze görüşerek ENDA'nın oluşturduğu soru formlarına (Ek-2) kaydedilerek elde edildi. Bu formlardaki klinik bulgular hali hazırda İR devam etmekte olan olgular için direkt gözlem yoluyla, daha önceden bir İR tanımlayan olgular için öyküye dayalı olarak belirlendi. Formlardan yararlanarak hastalara ait yaş, cins, reaksiyon sırasındaki klinik bulgular, katkıda bulunan faktörler, şüpheli ilaçlar, ilaçların uygulanma yolu, doz ve süreleri, reaksiyonların ortaya çıkış zamanları, önceki ilaç kullanımı, akut reaksiyonda uygulanan tedavi, hastanın tıbbi özgeçmişi ve varsa önceki İR, soygeçmişi sorgulandı.

Reaksiyonların ağırlık dereceleri hafif, orta ve ağır olarak literatürden (26,58) modifiye edilerek sınıflandırıldı. Sağlık kurumuna başvurmayı gerektirmeyen ve sorumlu ilacın kesilmesi ile kendiliğinden gerileyen reaksiyonlar hafif, hastane başvurusu ve ilaç tedavisi

gerektirenler orta, anafilaksi, büllöz deri döküntüsü ve “Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms” (DRESS) sendromu olanlar ağır olarak değerlendirildi.

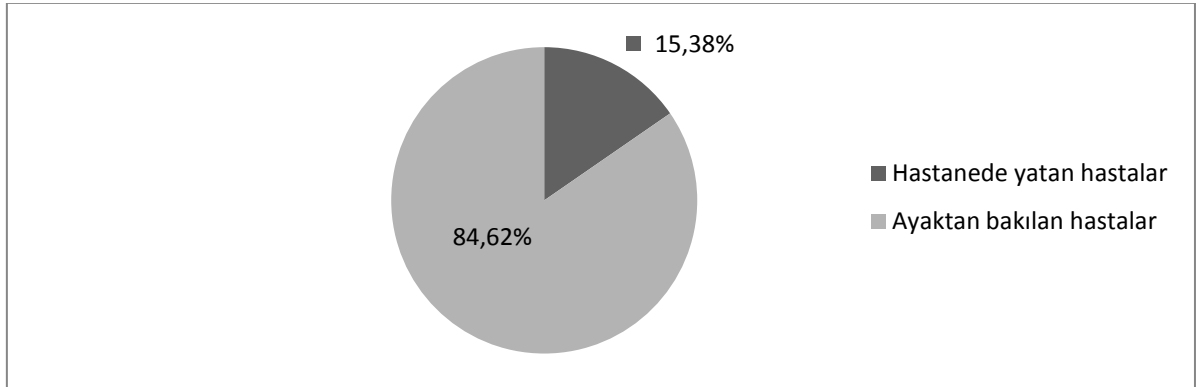
Reaksiyonlar ortaya çıkış sürelerine göre ilacın uygulanması ile reaksiyonun ortaya çıkması arasındaki süre 1 saatten kısa olanlarda ani, 1-72 saat arasında olanlarda hızlı ve 72 saatten uzun olanlarda geç olarak gruplandırıldı (18).

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 18.0 (Statistical Package for Social Sciences) for Windows programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda Aralık 2009-Ağustos 2011 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı'na İR nedeniyle başvuran veya İR nedeniyle Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na ait diğer birimlerden konsülte edilen olgulara ait verilerin değerlendirilmesi sonucunda toplam 96 hastada 117 ilaç reaksiyonu tanımlanmıştır. Hasta başına düşen reaksiyon sayısı 1.21 olarak belirlenmiştir. Çalışma süresi boyunca Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ayaktan bakılan hasta sayısı 15640; yatan hasta sayısı ise 4725 olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen toplam 96 hastada gözlenen 117 ilaç reaksiyonunun 18'i (% 15.38) hastanede yatan hastalarda; 99'u (%84.62) ise ayaktan bakılan hastalarda gözlenmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. İlaç reaksiyonlarının ayaktan bakılan ve yatan hastalardaki dağılımları

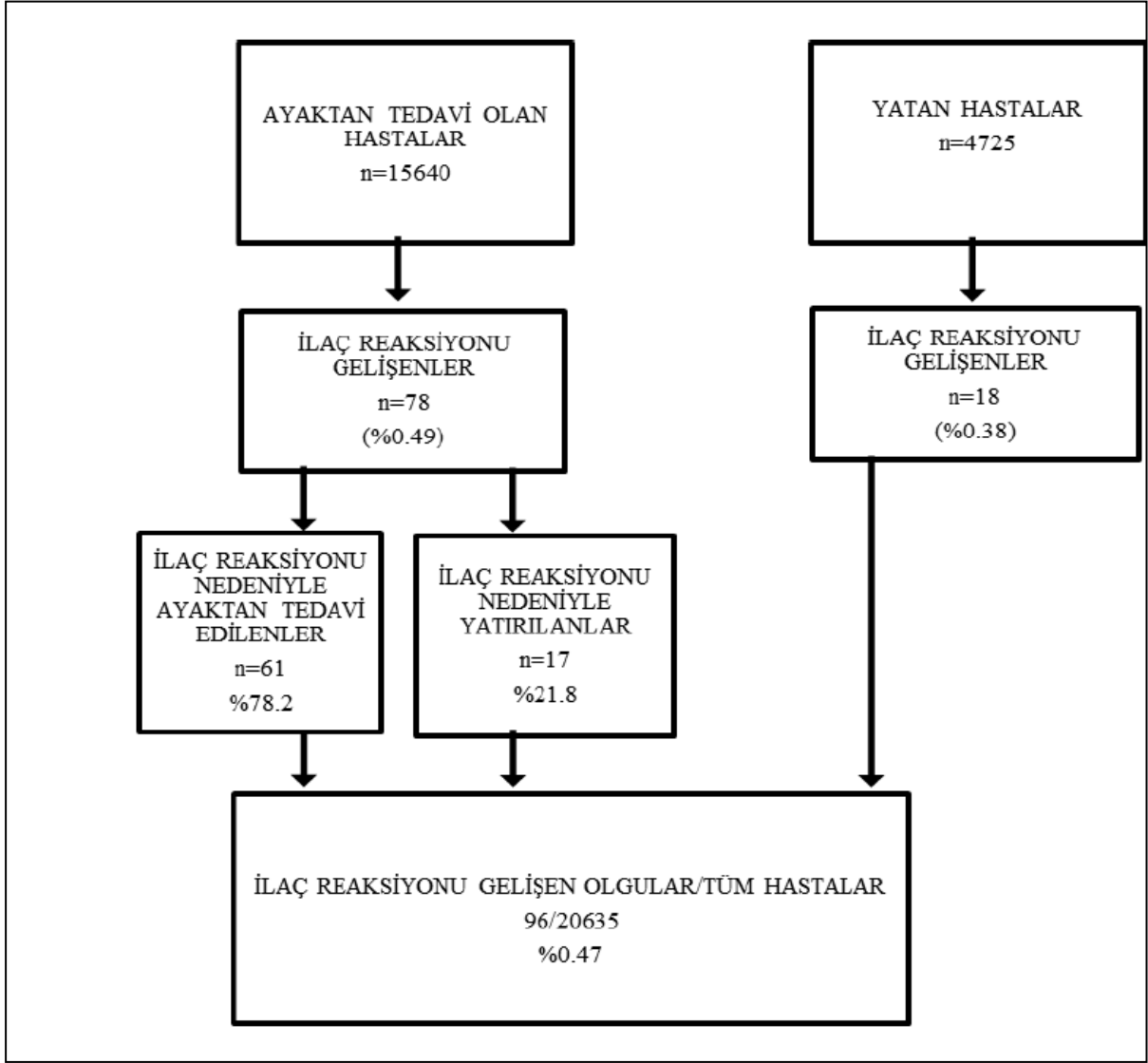
Yatan hastalarda İR insidansı %0.38 (18/4725); ayakta bakılan hastalarda İR insidansı %0.49 (78/15640); toplam insidans %0.47 (96/20365), hastaneye yatış gerektiren reaksiyonların insidansı %0.1 (17/15640) olarak belirlenmiştir. Ayaktan tedavi alan 78 hastanın 17'si (%21.8) ilaç reaksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılmıştır. Ayaktan bakılan ve servislerde yatan hasta sayıları Tablo 13'de; İR'nın tüm hastalardaki dağılımları ise Şekil 3'de verilmiştir.

Tablo 13. Aralık 2009- Ağustos 2011 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ayakta bakılan ve servislerde yatan hasta sayıları

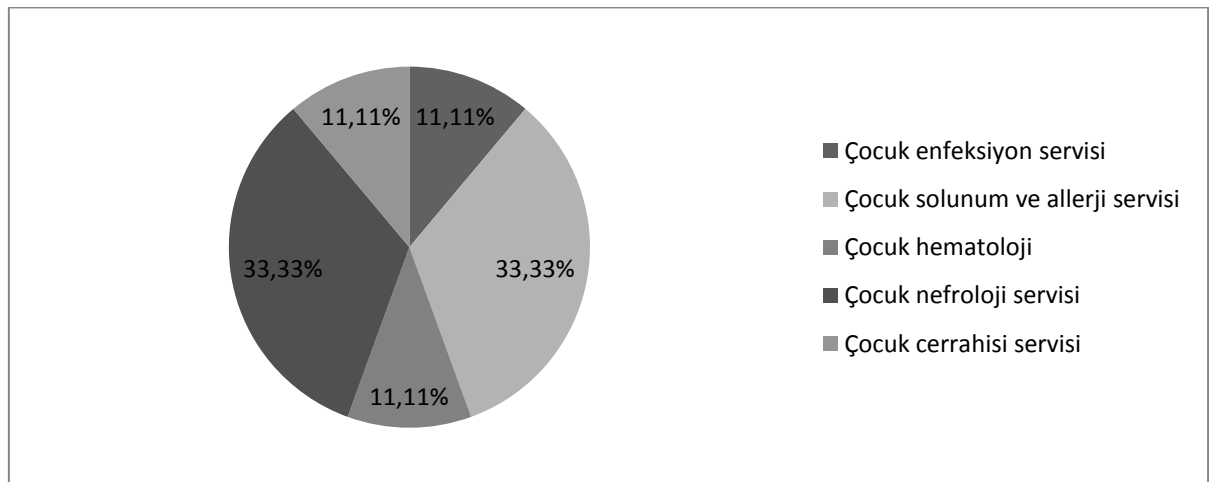
Ayaktan bakılan hasta sayısı	15640
Servislerde yatan hasta sayıları	
Çocuk Solunum ve Allerji Servisi	741
Çocuk Enfeksiyon Servisi	297
Çocuk Nefroloji Servisi	430
Çocuk Nöroloji Servisi	630
Çocuk Hematoloji Servisi	342
Çocuk Endokrinoloji Servisi	240
Çocuk Gastroenteroloji Servisi	178
Çocuk Cerrahisi	1426
Çocuk Acil Servisi	259
Çocuk Yoğun Bakım Servisi	182
Toplam	4725

Hastanede yatan hastalarda görülen reaksiyonların 2(%11.1)'si Çocuk Enfeksiyon Servisinde, 6 (%33.3)'sı Çocuk Solunum ve Allerji Servisinde, 2 (%11.1)'si Çocuk Hematoloji Servisinde, 6 (%33.3)'sı Çocuk Nefroloji Servisinde, 2(%11.1)'si ise Çocuk Cerrahisi Servisinde yatan hastalarda ortaya çıkmıştır.

Hastanede yatan hastalarda gözlenen reaksiyonların servislere göre dağılımları Şekil 4'de sunulmuştur.



Şekil 3. İlaç reaksiyonlarının tüm hastalardaki dağılımı



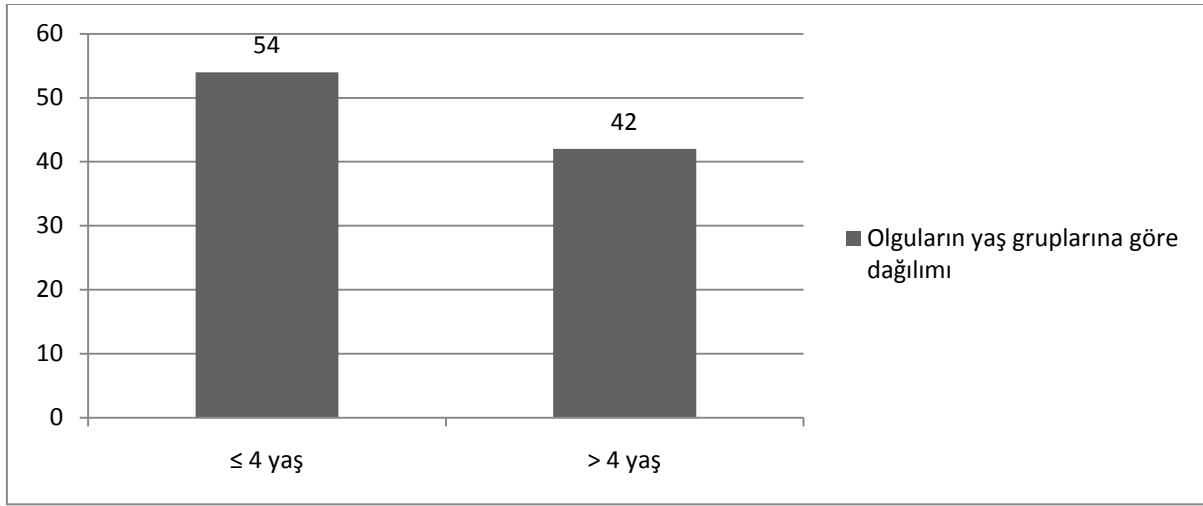
Şekil 4. Hastanede yatan hastalarda gözlenen reaksiyonların servislere göre dağılımları

Çalışmaya dahil edilen 96 hastanın 43 (%44.8)'ü kız, 53 (%55.2)'si erkekti (Tablo 14).

Tablo 14. İlaç reaksiyonu gözlenen olguların cinsiyete göre dağılımları

Cinsiyet	n	%
Kız	43	44.8
Erkek	53	55.2

Hastaların yaş ortalaması 4.59 ± 3.42 idi. Yaş dağılımı ise 0.25 ile 14 yaş arasında idi. Yaş grubu olarak 4 yaş ve altı ile 4 yaş üstü olarak iki gruba ayırdığımızda 54 olgu (%56.25) ≤ 4 yaş; 42 olgu (%43.75) > 4 yaş olarak saptanmıştır (Şekil 5).



Şekil 5. Olguların yaş gruplarına göre dağılımları

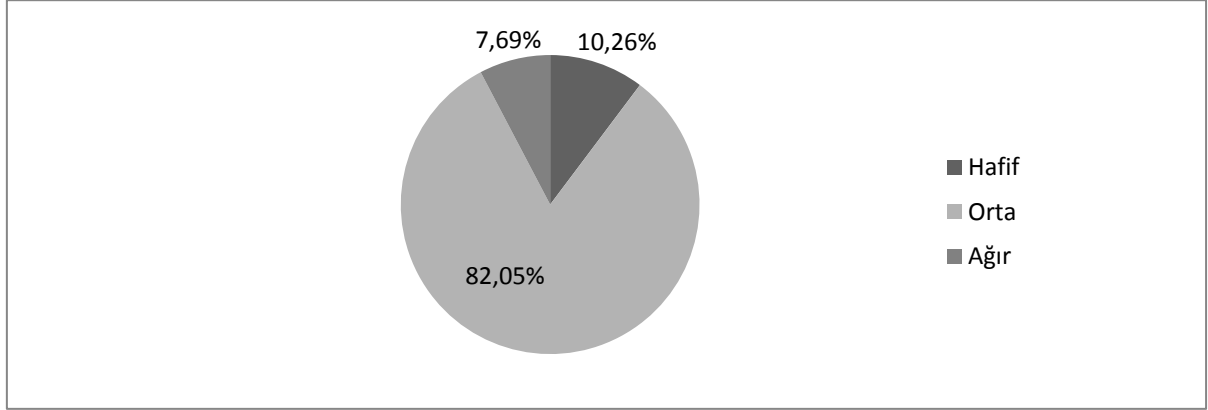
Reaksiyonlarda sorumlu ilacın son dozunun uygulanması ile reaksiyonun ortaya çıkması arasındaki süre 57 reaksiyonda (%48.71) belirlenebilmiş, 12 reaksiyon (%21.05)'un ilk 1 saat içinde (ani), 41 reaksiyonun (%71.92) 1-72 saat arasında (hızlı) ve 4 reaksiyonun (%7.01) ise 72 saatten sonra (geç) ortaya çıktığı saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Reaksiyonların ortaya çıkışı ile sorumlu ilaçların son dozlarının uygulanması arasındaki süreler

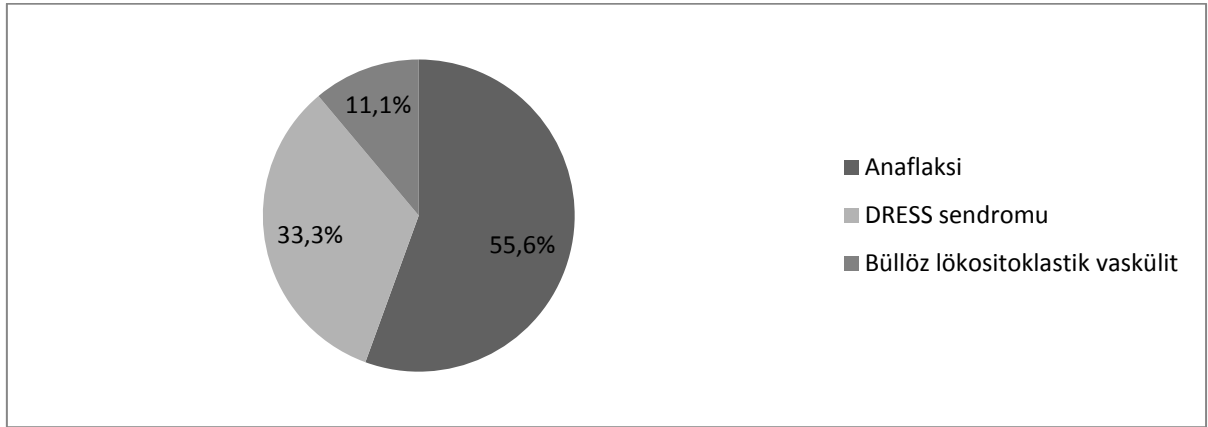
Süre	n	%
≤ 1 saat	12	21.05
1-72 saat	41	71.92
>72 saat	4	7.01
Toplam	57	100

Reaksiyonlar ciddiye açısından değeriendirildiğinde 12 reaksiyon (%10.26) hafif, 96 reaksiyon (%82.05) orta, ve 9 reaksiyon (%7.69) ağır olarak değeriendirildi.

Ağır olarak değeriendirilen reaksiyonlar içinde 5 reaksiyon (%55.6) anaflaksi, 3 reaksiyon (%33.3) DRESS sendromu ve 1 reaksiyonda (%11.1) büllöz lökositoklastik vaskülit olarak belirlendi (Şekil 6, Şekil 7).

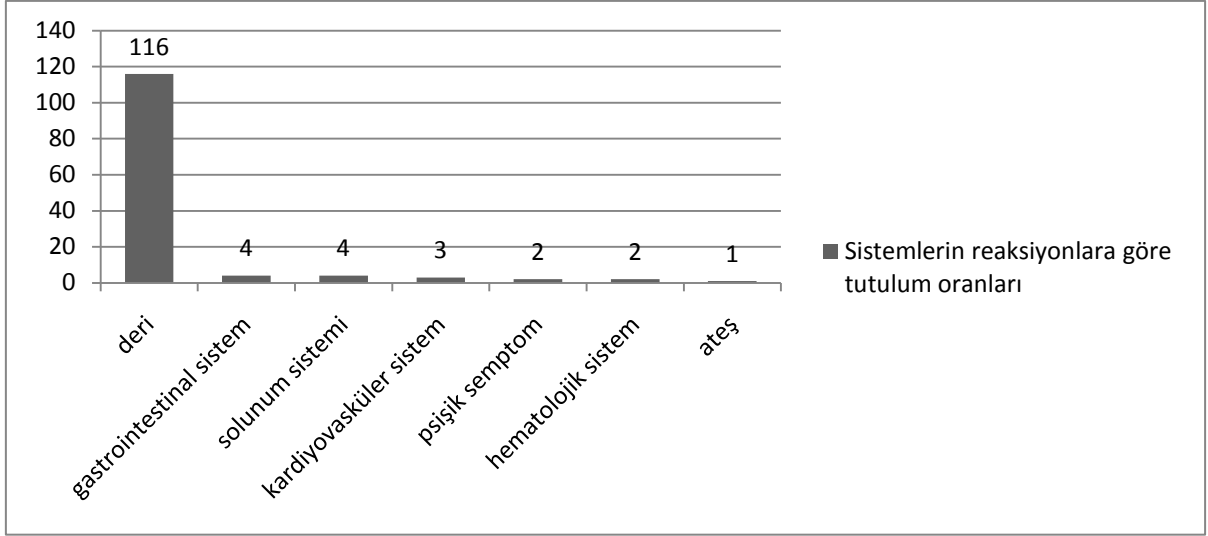


Şekil 6. Reaksiyonların ciddiye derecelerine göre dağılımları



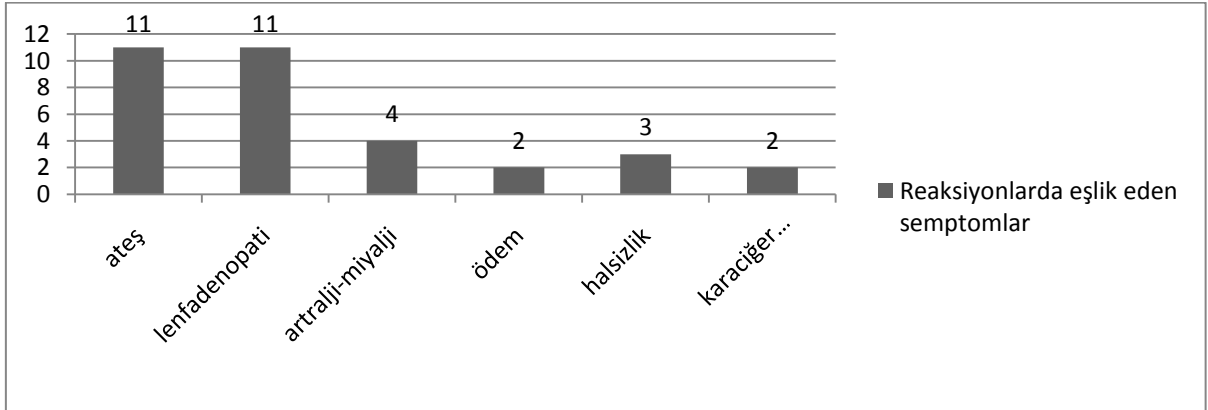
Şekil 7. Ağır olarak değeriendirilen reaksiyonların türlerine göre dağılımları

Reaksiyonlarda görülen klinik bulgular sistemlere göre değeriendirildiğinde toplam 117 reaksiyonun 116 (%99.14)'sında deri, 4 (%3.41)'ünde gastrointestinal sistem, 4 (%3.41)'ünde solunum sistemi, 3(%2.56)'ünde kardiyovasküler sisteme ait, 2 (%1.70)'sinde psikişik semptomlar görülürken, 2 (%1.70) reaksiyonda hematolojik sistem tutulumu gözlenmiştir. Yalnızca 1 reaksiyonda (%0.85) tek klinik bulgu olarak ateş belirtilmiştir. (Şekil 8).



Şekil 8. Sistemlerin reaksiyonlara göre tutulum oranları

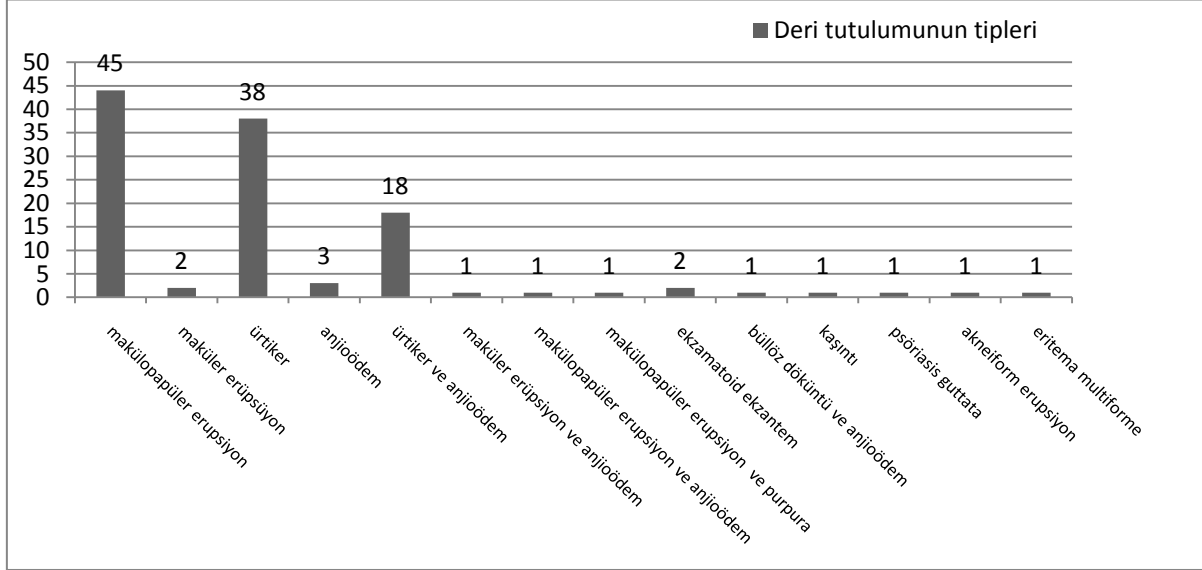
Hastalarda reaksiyonlara eşlik eden semptomlar ele alındığında toplam 23 reaksiyonda (%19.65) eşlik eden semptom tanımlanmış olup bu semptomların 11 (%47.82) 'i ateş, 11(%47.82)'i lenfadenopati, 4 (%17.39)'ü artralji-myalji, 2 (%8.69)'si ödem, 3 (%13.04)'ü halsizlik ve 2 (%8.69)'si karaciğer tutulumu olarak belirlenmiştir (Şekil 9).



Şekil 9. Reaksiyonlarda eşlik eden semptomlar

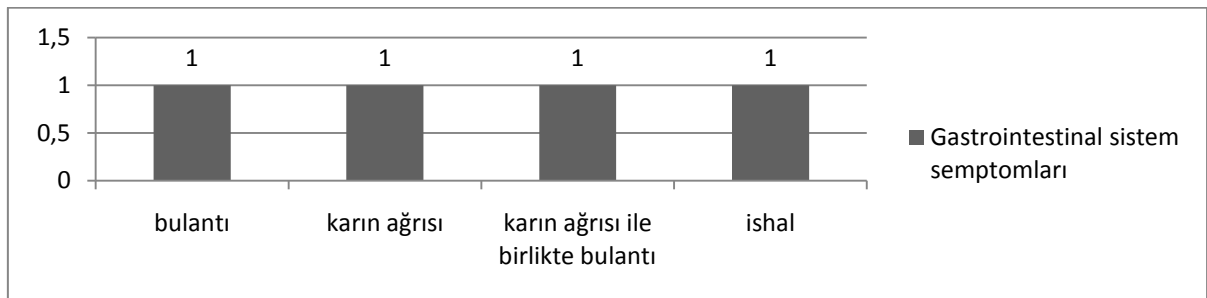
Deri tutulumu 116 reaksiyonda (%99.14) gözlenmiş olup, en sık gözlenen deri semptomları 45 reaksiyonda (%38.79) gözlenen makülopapüler döküntü ile 38 reaksiyonda (%32.75) gözlenen ürtiker idi. Ürtiker ile birlikte anjioödem 18 (%15.51), yalnız anjioödem 3 (%2.58), ekzamatoid ekzantem 2 (%1.72) reaksiyonda gözlenirken; maküler döküntü ile anjioödem, makülopapüler döküntü ile anjioödem, makülopapüler döküntü ile purpura, bullöz döküntü ile anjioödem, yalnız kaşıntı, psöriazis guttata, akneiform erüpsiyon ve

eritema multiforme 1'er (her birisi için %0.86) reaksiyonda gözlenmiştir. Deri tutulumunun tipleri Şekil 10'da sunulmuştur.



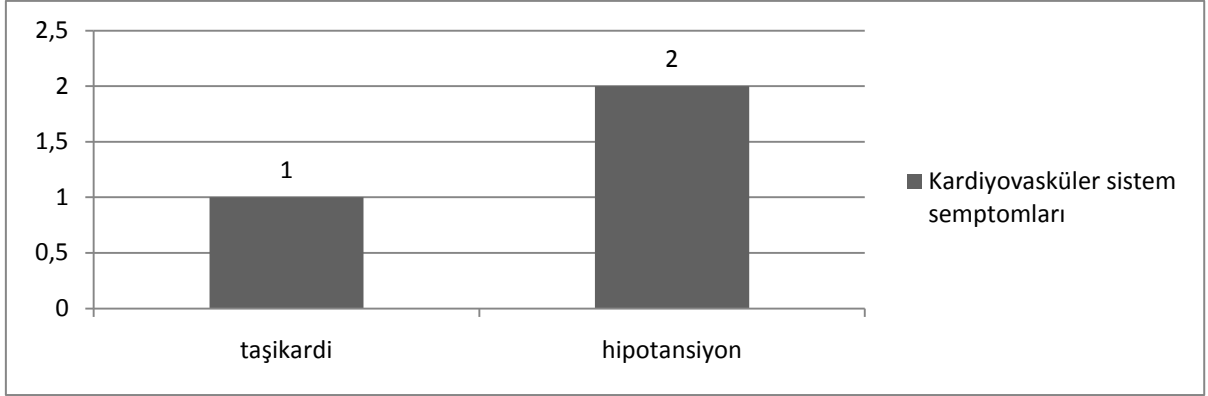
Şekil 10. Deri tutulumunun tipleri

Gastrointestinal sisteme ait semptomlar 4 reaksiyonda (%3.41) gözlenmiş olup, bu semptomlar 1 reaksiyonda (%25) bulantı, 1 reaksiyonda (%25) karın ağrısı, 1 reaksiyonda (%25) karın ağrısı ile birlikte bulantı ve 1 reaksiyonda (%25) ishal olarak ortaya çıkmıştır (Şekil 11).



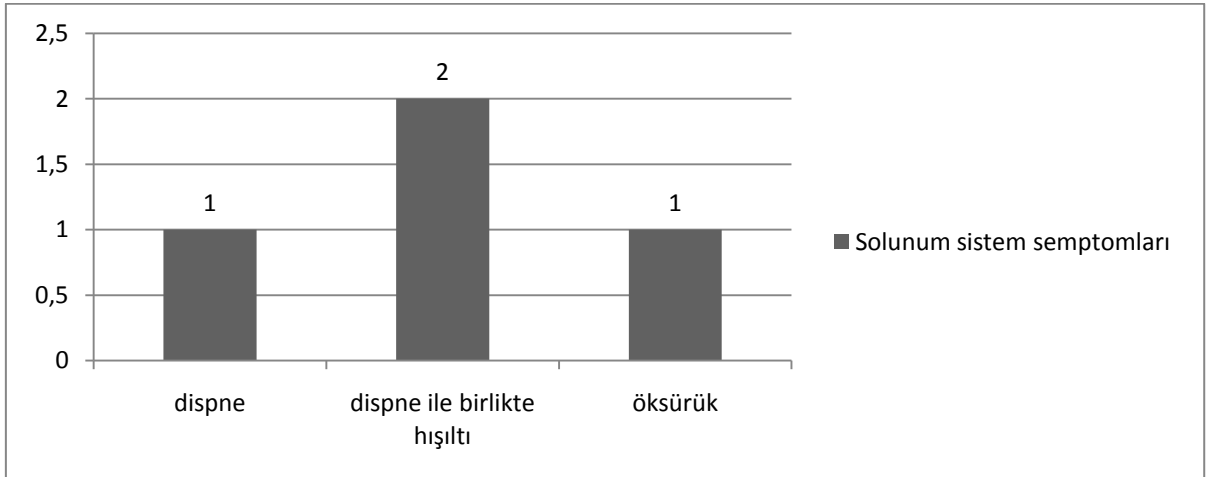
Şekil 11. Gastrointestinal sistem semptomları

Kardiyovasküler sistem semptomları 3 reaksiyonda (%2.56) gözlenmiş olup 1 reaksiyonda (%33.3) taşikardi, 2 reaksiyonda (%66.7) hipotansiyon olarak ortaya çıkmıştır (Şekil 12).



Şekil 12. Kardiyovasküler sistem semptomları

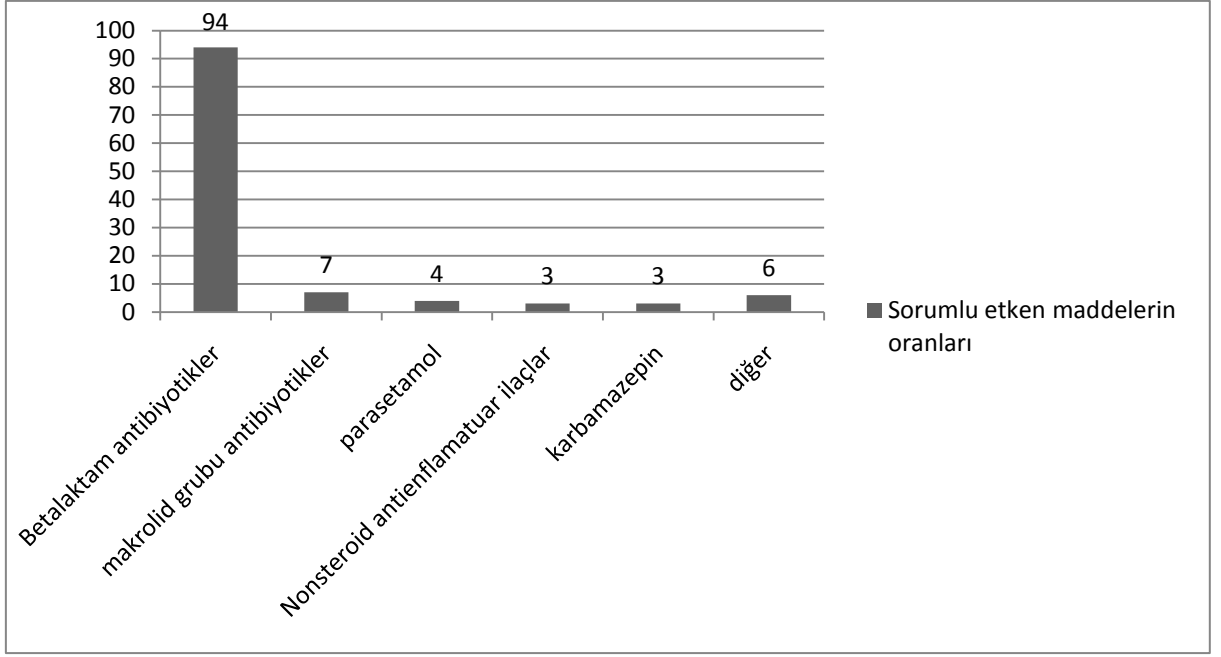
Solunum sistemine ait semptomlar 4 reaksiyonda (%3.41) gözlenmiş olup, 1 reaksiyonda (%25) dispne, 2 reaksiyonda (%50) dispne ile birlikte hışıltı ve 1 reaksiyonda (%25) öksürük olarak ortaya çıkmıştır (Şekil 13).



Şekil 13. Solunum sistem semptomları

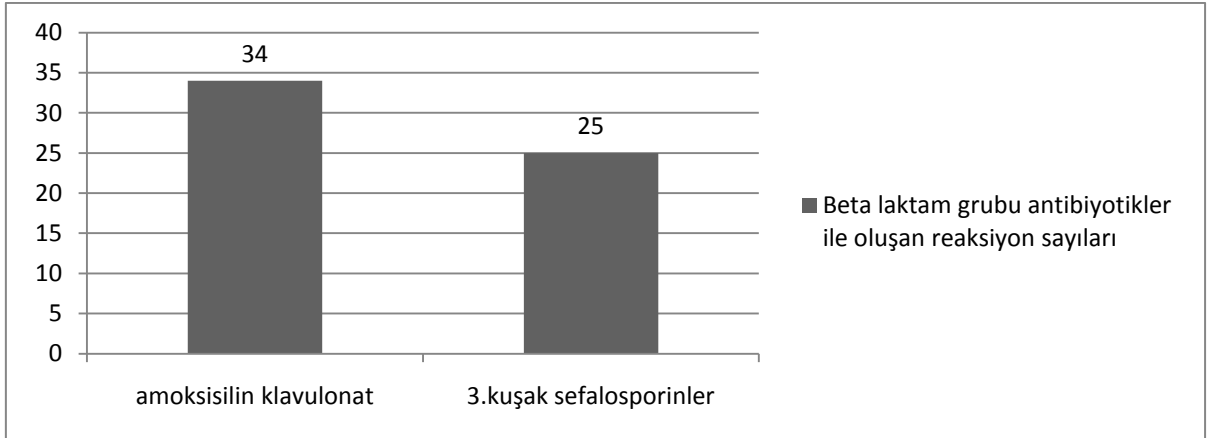
Reaksiyonlara neden olan ilaç etken maddelerini araştırdığımızda 117 reaksiyonda (%100) etken madde belirlendi.

Reaksiyonlara en sık neden olan ilaç grubu 94 reaksiyonda (%80.34) etken olarak belirlenen beta laktam antibiyotikler idi. 7 reaksiyonda (%5.98) makrolid grubu antibiyotikler, 4 reaksiyonda (%3.41) parasetamol, 3 reaksiyonda (%2.56) nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, 3 reaksiyonda (%2.56) karbamazepin, 6 reaksiyonda (%5.12) diğer ilaçlar (pirazinamid, trimetoprim sülfometaksazol, sülfasalazin, tropikamid, amikasin ve intravenöz radiokontrast madde) sorumlu etken maddeler olarak saptandı (Şekil 14).



Şekil 14. Sorumlu etken maddelerin oranları

Beta laktam antibiyotikler içinde en sık sorumlu 34 reaksiyon (%36.17)'da amoksisilin klavulonat kombinasyonu ve 25 reaksiyonda (%26.59) 3. kuşak sefalosporinler olarak saptandı (Şekil 15).



Şekil 15. Beta laktam grubu antibiyotikler ile oluşan reaksiyon sayıları

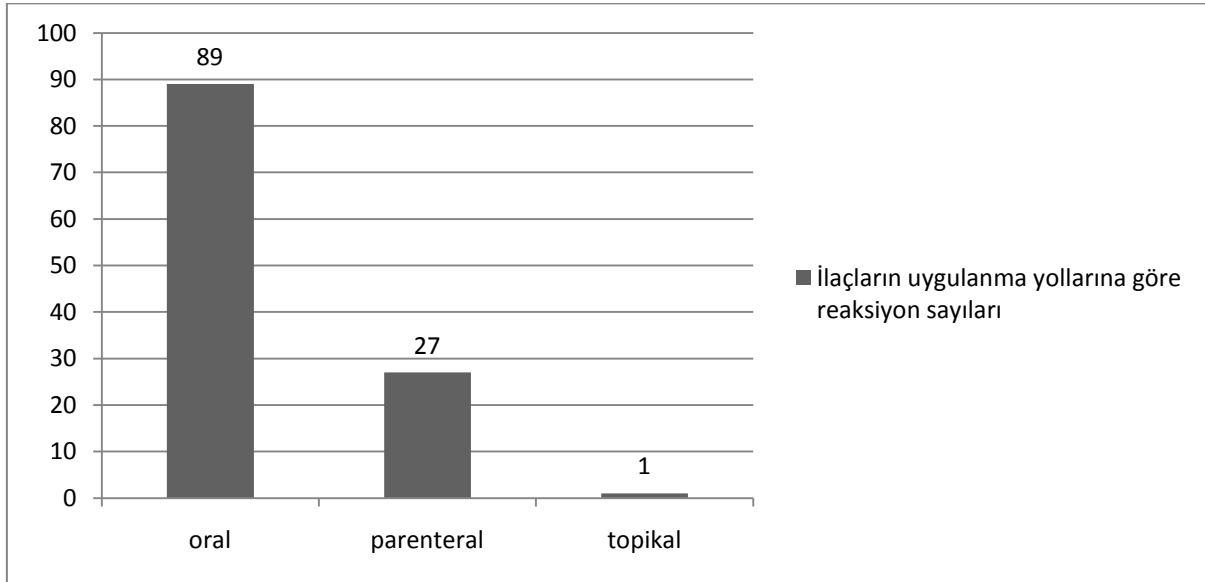
Ağır ilaç reaksiyonlarında 9 reaksiyonun 8'inde (%88.9) beta laktam grubu antibiyotikler, 1 reaksiyonda (%11.1) ise intravenöz kontrast madde sorumlu etken madde olarak saptanmıştır. 5 anafilaksi reaksiyonunun 3'ünde (%60) seftriakson, 1'inde (%20) sefazolin, 1'inde (%20) intravenöz kontrast madde; büllöz lökositoklastik vaskülit olgusunda

sefuroksim aksetil, 3 DRESS sendromlu olguda ise sefotaksim sorumlu etken maddeler olarak saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Ağır reaksiyonlardan sorumlu etken maddeler

Reaksiyon	Sorumlu etken madde (reaksiyon sayısı)
Anafilaksi	Seftriakson (3) Sefazolin (1) Radiokontrast madde (1)
Büllöz	Sefuroksim aksetil (1)
DRESS sendromu	Sefotaksim (3)
Toplam	9

Reaksiyonlardan sorumlu ilaçların uygulama yollarına baktığımızda; ilaçların 89 reaksiyonda (%76.1) oral, 27 reaksiyonda (%23.1) parenteral, 1 reaksiyonda (%0.9) topikal yol ile uygulandıkları saptandı. Ağır reaksiyonlarda ise 9 reaksiyonun 8'inde (%88.9) ilaçların parenteral, 1'inde (%11.1) ise oral yol ile uygulandıkları saptandı. İlaçların uygulanma yollarına göre reaksiyon sayıları Şekil 16'da sunulmuştur.



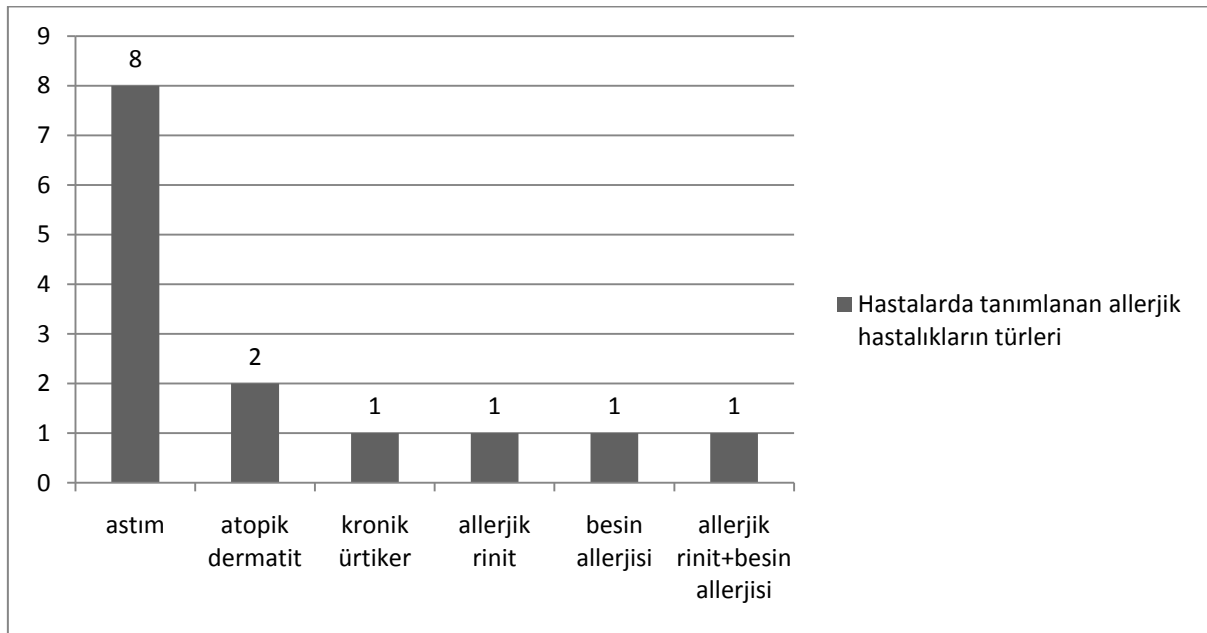
Şekil 16. İlaçların uygulanma yollarına göre reaksiyon sayıları

Çalışmamızda ilaç reaksiyonu gözlenen olguların 14'ünde (%14.58) öyküde allerjik hastalık, 13'ünde önceki ilaç reaksiyonu (%13.54) mevcuttu. Aile öyküsünde allerjik hastalık 21 olguda (%21.87), ebeveynlerde ilaç reaksiyonu ise 15 olguda (%15.62) saptandı (Tablo 17). Olgularda tanımlanan allerjik hastalıklar 8 olguda (%57.14) astım, 2 olguda (%14.28)

atopik dermatit, 1 olguda (%7.14) kronik ürtiker, 1 olguda (%7.14) allerjik rinit, 1 olguda (%7.14) besin allerjisi, ve 1 olguda (%7.14) allerjik rinitle birlikte ilaç allerjisi olarak ifade edilmiştir (Şekil 17).

Tablo 17. Öyküde allerjik hastalık ve ilaç reaksiyonu olan olgular

Öykü	n	%
Özgeçmiş		
Allerjik hastalık	14	14.58
Önceki ilaç reaksiyonu	13	13.54
Aile öyküsü		
Allerjik hastalık	21	21.87
İlaç reaksiyonu	15	15.62



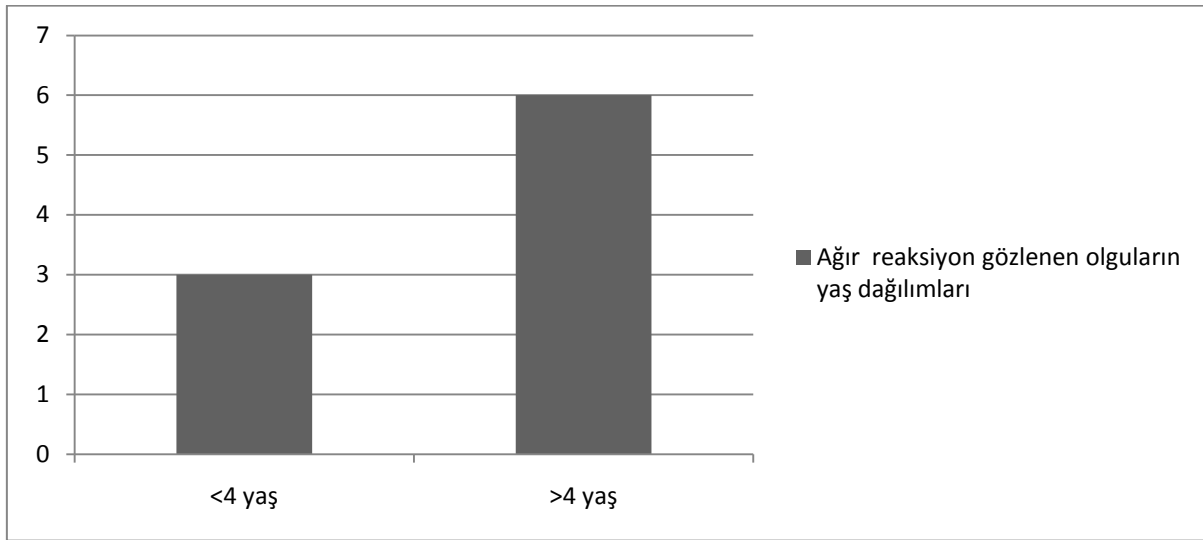
Şekil 17. Hastalarda tanımlanan allerjik hastalıkların türleri

Ağır reaksiyon gözlenen olgular arasında 4 olguda (%44.4) öyküde allerjik hastalık, 2 olguda (%22.2) önceki ilaç reaksiyonu, 2 olguda (%22.2) ebeveynlerinde allerjik hastalık saptanmıştır. Allerjik hastalıklar 3 olguda (%75) astım, 1 olguda (%25) allerjik rinit olarak tanımlanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Ağır reaksiyon gözlenen olgularda öyküde alerjik hastalık ve ilaç reaksiyonu

Öykü	n	%
Özgeçmiş		
Allerjik hastalık	4	44.4
Önceki ilaç reaksiyonu	2	22.2
Aile öyküsü		
Allerjik hastalık	2	22.2
İlaç reaksiyonu	0	0

Ağır olguların yaş dağılımlarını incelediğimizde 3 olgunun (%33.3) 4 yaşından küçük olduğu, 6 olgunun (%66.7) ise 4 yaşından büyük olduğu saptandı (Şekil 18).



Şekil 18. Ağır reaksiyon gözlenen olguların yaş dağılımları

Reaksiyonlarda katkıda bulunabilecek etkenler sorgulandığında 36 reaksiyonda (%30.76) viral enfeksiyon, 9 reaksiyonda (%7.69) ateş reaksiyonu tetikleyebilecek etkenler olarak saptanırken, 72 reaksiyonda (%61.55) herhangi bir etken saptanmadı. Tablo 19’da reaksiyonları tetikleyen etkenlerin reaksiyonlara göre dağılımları görülmektedir.

Tablo 19. Reaksiyonları tetikleyen etkenler

Etken	n	%
Viral enfeksiyon	36	30.76
Ateş	9	7.69
Yok	72	61.55
Toplam	117	100

Hastalarda görülen 117 reaksiyondan 78'i (%66.7) hastaların tarafımızca görülmesi ile, 39'u (%33.3) ise öykü ile geriye dönük olarak değerlendirilmiştir (Tablo 20).

Tablo 20. Reaksiyonların değerlendirilme şekli

Değerlendirme şekli	n	%
Görülerek	78	66.7
Öyküye dayalı	39	33.3
Toplam	117	100

Reaksiyonlardan sorumlu ilaçların hastalar tarafından daha önce kullanılıp kullanılmadığını araştırdığımızda 15 reaksiyonda (%12.82) sorumlu ilacın hasta tarafından daha önce kullanıldığı, 16 reaksiyonda (%13.67) sorumlu ilacın hasta tarafından daha önce kullanılmadığı, 86 reaksiyonda (%73.50) ise ilacın daha önce kullanılıp kullanılmadığına dair bilgi alınamadığı saptandı (Tablo 21).

Tablo 21. Reaksiyonlardan sorumlu ilaçların daha önce kullanımına ilişkin bilgiler

Önceden kullanım öyküsü	n	%
Evet	15	12.82
Hayır	16	13.67
Bilinmiyor	86	73.50
Toplam	117	100

Reaksiyonların tedavinin kaçınıcı gününde geliştiğine dair veriler incelendiğinde 114 reaksiyonda (%97.43) başlangıcın tedavinin kaçınıcı gününde başladığı belirlenebilmiş, bu reaksiyonların 107'si (93.85) ilk 10 gün içinde, 6'sının 10-20 gün arasında, 1'inin ise 365. günde geliştiği belirlenmiştir. İlk 10 gün içinde gelişen 107 reaksiyondan 54 tanesinin 72 saatten sonra; 53 tanesinin ise 1-72 saat arasında ortaya çıktığı belirlenmiştir. Üç reaksiyonda ise ilacın ilk dozundan reaksiyonun başlangıcına kadar geçen süre belirlenememiştir. Olgularımıza ait demografik veriler ile reaksiyonlara ait özellikler Tablo 22'de görülmektedir.

Tablo 22. Olgularımıza ait demografik veriler ile reaksiyonlara ait özellikler

Olgu No	Yaş	Cins	Reaksiyon No	Etken Madde	Semptomlar	İlk Dozdan Sonra OÇS*	Son Dozdan Sonra OÇS
1	5	Kız	1	Sefazolin	Dispne, hipotansiyon, dilde ve larinkste ödem	0-1s	0-1s
2	2	Erkek	2	Seftriakson	Ürtiker, hipotansiyon	0-1s	0-1s
3	1,5	Erkek	3	Sefuroksim	Makülopapüler ekzantem	0-1s	0-1s
4	5	Erkek	4	Seftriakson	Makülopapüler ekzantem	1-72s	?
5	10	Kız	5	Pirazinamid	Ürtiker	>72s	1-72s
6	4	Kız	6	İbuprofen	Anjioödem	1-72s	1-72
			7	Amoksisilin-klavulonat	Ürtiker	1-72s	1-72s
7	1	Kız	8	Amoksisilin	Ürtiker, anjioödem	>72s	?
			9	Amoksisilin-klavulonat	Makülopapüler ekzantem	1-72s	1-72s
8	3	Erkek	10	Benzatin Penisilin G	Ürtiker, anjioödem	1-72s	1-72s
9	0,25	Erkek	11	Amoksisilin-klavulonat	Makülopapüler ekzantem	?	?
10	6	Erkek	12	Klaritromisin	Ürtiker	1-72s	?
11	7	Kız	13	Seftriakson	Dispne, hışıltı, ürtiker, bulantı, anjioödem, karın ağrısı, taşikardi	0-1s	0-1
			14	Amoksisilin	Anjioödem	1-72s	1-72s
12	8	Erkek	15	Amoksisilin-klavulonat	Makülopapüler ekzantem	1-72s	1-72s
			16	Sefalekssin	Makülopapüler ekzantem	1-72s	1-72s
			17	Amoksisilin	Makülopapüler ekzantem	1-72s	1-72s
13	1	Erkek	18	Seftriakson	Ürtiker, anjioödem	>72s	1-72s
14	6	Erkek	19	Amoksisilin-klavulonat	Makülopapüler ekzantem	1-72	?
15	6	Erkek	20	Sefotaksim	Ateş	>72s	?
16	4	Erkek	21	Biprofenid	Maküler döküntü, anjioödem	1-72s	?
17	4	Kız	22	Sefaklor	Ürtiker, anjioödem	>72s	?
			23	Amoksisilin-klavulonat	Makülopapüler ekzantem	1-72s	1-72s
			24	Sefuroksim	Makülopapüler ekzantem, anjioödem	>72s	?
18	2	Kız	25	Amoksisilin-klavulonat	Makülopapüler ekzantem	1-72s	?
			26	Sefaklor	Makülopapüler ekzantem	1-72s	?
			27	Sefiksim	Makülopapüler ekzantem	1-72s	?
19	4	Erkek	28	Ampisilin-sülbaktam	makülopapüler ekzantem	1-72s	?
20	9	Erkek	29	Karbamazepin	Makülopapüler ekzantem, purpura, karın ağrısı, halsizlik	>72s	?
21	6	Kız	30	Naproksen sodyum	Ürtiker anjioödem	>72s	?
22	3	Kız	31	Seftriakson	Egzamatoid ekzantem, bulantı	>72s	?
23	12	Erkek	32	Seftriakson	Ürtiker	0-1s	0-1s
			33	Meropenem	Ürtiker	>72s	?
24	5	Kız	34	Azitromisin	Ürtiker	>72s	?
25	3	Erkek	35	Sefotaksim	Ürtiker	>72s	?
26	4	Erkek	36	Amoksisilin-klavulonat	Ürtiker	>72s	?
27	6	Erkek	37	Karbamazepin	Makülopapüler ekzantem, lenfadenopati	>72s	?
28	2	Erkek	38	Seftriakson	Ürtiker	?	?
29	14	Kız	39	Meropenem	Makülopapüler ekzantem	>72s	?
30	3	Erkek	40	Trimetoprim-sülfometaksazol	Makülopapüler ekzantem	1-72s	0-1s
31	10	Erkek	41	Sülfasalazin	Makülopapüler ekzantem	>72s	?
32	9	Kız	42	Ampisilin-sülbaktam	Ürtiker	>72s	0-1s
33	5	Kız	43	Sefuroksim	Ürtiker	1-72s	1-72s

*OÇS: ortaya çıkış süresi.

Tablo 22 (devamı). Olgularımıza ait demografik veriler ile reaksiyonlara ait özellikler

Olgu No	Yaş	Cins	Reaksiyon No	Etken Madde	Semptomlar	İlk Dozdan Sonra OÇS*	Son Dozdan Sonra OÇS
34	1	Kız	44	Amoksisilin-klavulonat	Maküler döküntü	>72s	?
35	5	Kız	45	Amoksisilin-klavulonat	Ürtiker	1-72s	1-72s
			46	Seftriakson	Ürtiker	>72s	1-72s
36	8	Kız	47	Sefotaksim	Makülopapüler ekzantem, ateş	>72s	>72s
37	3	Kız	48	Amoksisilin-klavulonat	Ürtiker	>72s	1-72s
38	1	Kız	49	Amoksisilin-klavulonat	Makülopapüler ekzantem	>72s	?
39	5	Kız	50	Karbamazepin	Ürtiker	>72s	?
40	10	Kız	52	Amoksisilin-klavulonat	Ürtiker, anjioödem	>72s	?
41	13	Erkek	53	Azitromisin	Ürtiker, anjioödem	>72s	?
			54	Sefiksim	Ürtiker, anjioödem	1-72s	1-72s
			55	Sefuroksim	Ürtiker, anjioödem	1-72s	1-72s
			56	Amoksisilin-klavulonat	Ürtiker, anjioödem, ishal	1-72s	1-72s
42	3	Kız	57	Amoksisilin	Ürtiker	1-72s	1-72s
43	2	Erkek	58	Sefaklor	Makülopapüler ekzantem	>72s	1-72s
44	9	Kız	59	Sefuroksim	Büllöz döküntü, anjioödem	>72s	>72s
45	1	Erkek	60	Amoksisilin-klavulonat	Makülopapüler ekzantem	1-72s	1-72s
46	1	Erkek	61	Sefuroksim	Makülopapüler ekzantem	1-72s	1-72s
47	7,5	Kız	62	Amoksisilin	Makülopapüler ekzantem	1-72s	1-72s
48	10,5	Erkek	63	Seftriakson	Deride soyulma	1-72s	1-72s
49	7	Erkek	64	Amoksisilin-klavulonat	Ürtiker	1-72s	1-72s
			65	Klaritromisin	Ürtiker	1-72s	0-1s
			66	Sefuroksim	Ürtiker	>72s	1-72s
50	1,5	Erkek	67	Sefuroksim	Ürtiker, anjioödem	>72s	1-72s
51	5	Kız	68	Seftriakson	Ürtiker	1-72s	1-72s
52	4	Erkek	69	Sefdinir	Makülopapüler ekzantem	1-72s	1-72s
53	12,5	Kız	70	Klaritromisin	Ürtiker, anjioödem	>72s	?
54	3,5	Kız	71	Amoksisilin-klavulonat	Ürtiker	>72s	?
55	1	Erkek	72	Sefaklor	Deride soyulma	1-72s	?
			73	Tropikamid	Ürtiker	1-72s	?
56	2	Erkek	74	Amoksisilin-klavulonat	Makülopapüler ekzantem	1-72s	?
57	4	Erkek	75	Seftriakson	Ürtiker	1-72s	?
58	5	Kız	76	Ampisilin- sülbaktam	Makülopapüler ekzantem	>72s	?
59	2	Erkek	77	Ampisilin-sülbaktam	Ekzamatoid ekzantem	>72s	?
60	1,5	Kız	78	Ampisilin-sülbaktam	Makülopapüler ekzantem	>72s	?
61	2	Erkek	79	Amoksisilin-klavulonat	Makülopapüler ekzantem	1-72s	1-72s
62	7,5	Erkek	80	Klaritromisin	Ürtiker	>72s	?
63	2	Kız	81	Amikasin	Ürtiker	>72s	?
64	1	Kız	82	Amoksisilin-klavulonat	Makülopapüler ekzantem	1-72s	1-72s
65	1,5	Erkek	83	Amoksisilin-klavulonat	Ürtiker	>72s	1-72s
66	10	Erkek	84	Seftriakson	Deride kaşıntı, rinore, öksürük	0-1s	0-1s
67	3	Kız	85	Amoksisilin-klavulonat	Ürtiker	>72s	1-72s
			86	Sefuroksim	Ürtiker	>72s	?
68	1	Kız	87	Seftriakson	Ürtiker	>72s	?
69	8	Erkek	88	Amoksisilin-klavulonat	Ürtiker, anjioödem	1-72s	1-72s
70	3,5	Kız	89	Amoksisilin-klavulonat	Ürtiker	1-72s	0-1s
71	1	Erkek	90	Seftriakson	Ürtiker, anjioödem	>72s	1-72s
			91	Paracetamol	Ürtiker	?	?
72	8,5	Erkek	92	Paracetamol	Makülopapüler ekzantem	1-72s	?

*OÇS: ortaya çıkış süresi.

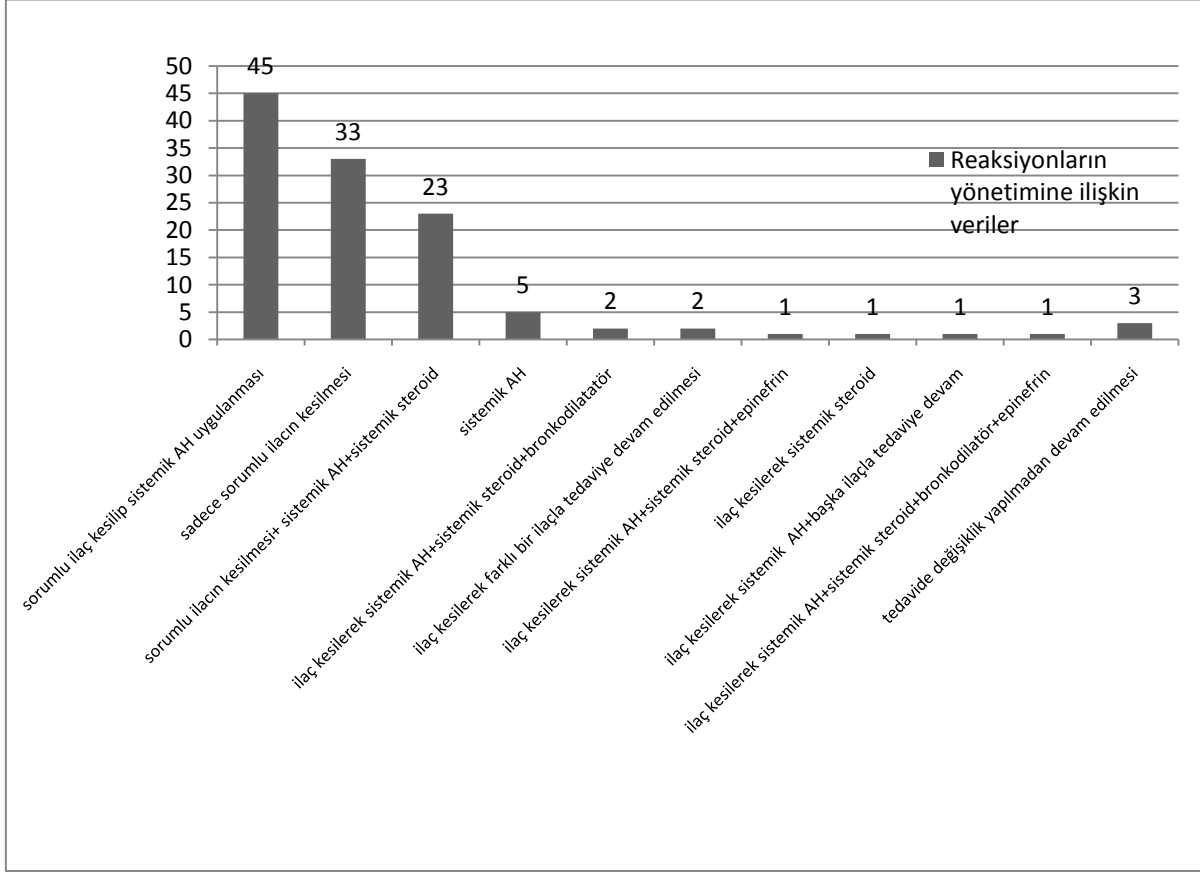
Tablo 22 (devamı). Olgularımıza ait demografik veriler ile reaksiyonlara ait özellikler

Olgu No	Yaş	Cins	Reaksiyon No	Etken Madde	Semptomlar	İlk Dozdan Sonra OÇS*	Son Dozdan Sonra OÇS
73	0,75	Erkek	93	Amoksisilin-klavulonat	Makülopapüler ekzantem	1-72s	?
74	2,75	Erkek	94	Amoksisilin-klavulonat	Makülopapüler ekzantem	>72s	?
			95	Radyokontrast madde	Dispne, hışıltı, baygınlık hissi	0-1s	0-1s
75	6	Kız	96	Klaritromisin	Psöriazis guttata	1-72s	1-72s
76	1	Erkek	97	Amoksisilin-klavulonat	Makülopapüler ekzantem	1-72s	?
77	6	Erkek	98	Sefotaksim	Makülopapüler ekzantem, ateş, Lenfadenopati	>72s	>72s
78	1	Erkek	99	Seftriakson	Makülopapüler ekzantem	1-72s	1-72s
79	8,5	Kız	100	Ampisilin-sülbaktam	Maküler döküntü	1-72s	1-72s
80	2	Kız	101	Sefiksim	Makülopapüler ekzantem	>72s	1-72s
81	3,5	Kız	102	Amoksisilin	Akneiform erüpsiyon	1-72s	?
82	2,25	Erkek	103	Sefotaksim	Makülopapüler ekzantem, ateş, halsizlik, lenfadenopati	>72s	>72s
83	1,25	Kız	104	Amoksisilin-klavulonat	Makülopapüler ekzantem	>72s	?
84	0,75	Erkek	105	İmipenem	Eritema multiforme	>72s	?
85	6	Kız	106	Sefaklor	Ürtiker, anjioödem	>72s	?
86	1,5	Kız	107	Amoksisilin-klavulonat	Ürtiker	>72s	?
87	0,75	Erkek	108	Parasetamol	Ürtiker	1-72s	?
88	0,75	Erkek	109	Sefiksim	Makülopapüler ekzantem	1-72s	?
89	8,5	Kız	110	Amoksisilin-klavulonat	Ürtiker	>72s	?
90	9	Erkek	111	Amoksisilin-klavulonat	Ürtiker, anjioödem	1-72s	?
91	5	Kız	112	Amoksisilin-klavulonat	Ürtiker, anjioödem	>72s	?
92	13	Kız	113	Amoksisilin-klavulonat	Ürtiker	1-72s	0-1s
93	1	Erkek	114	Amoksisilin-klavulonat	Makülopapüler ekzantem	>72s	1-72s
94	5,5	Erkek	115	Parasetamol	Ürtiker, anjioödem	1-72s	1-72s
95	1,5	Erkek	116	Sefaklor	Ürtiker	>72s	?
96	4	Erkek	117	Sefuroksim	Makülopapüler ekzantem	>72s	?

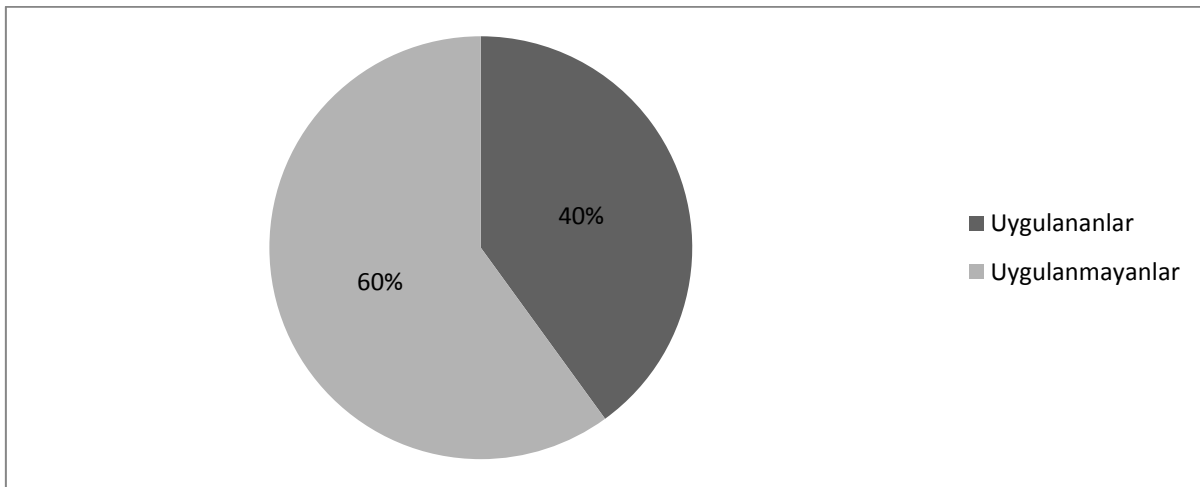
*OÇS: ortaya çıkış süresi.

Reaksiyonların yönetimine ilişkin veriler ele alındığında 45 reaksiyonda (%38.46) sorumlu ilacın kesilip sistemik AH ilaç uygulandığı, 33 reaksiyonda (%28.20) yalnızca sorumlu ilacın kesildiği, 23 reaksiyonda (%19.65) ilacın kesilmesinin yanısıra sistemik AH ve sistemik steroid uygulandığı, 5 reaksiyonda (%4.27) yalnızca sistemik AH uygulandığı, 2 reaksiyonda (%1.70) ilacın kesilerek sistemik AH ile beraber sistemik kortikosteroid ve bronkodilatör tedavi uygulandığı; 2 reaksiyonda (%1.70) sorumlu ilacın kesilmesinden sonra farklı molekül yapısına sahip ve çapraz reaksiyon ihtimali düşük olan başka bir ilaçla tedaviye devam edildiği, 1 reaksiyonda (%0.85) ilacın kesilmesinin yanısıra sistemik AH, sistemik steroid ve epinefrin uygulandığı; 1 reaksiyonda (%0.85) ilacın kesilmesinin yanısıra sistemik steroid uygulandığı; 1 reaksiyonda (%0.85) ilacın kesilmesinin yanısıra sistemik AH uygulanarak başka bir ilaçla tedaviye devam edildiği; 1 reaksiyonda (%0.85) ilacın kesilmesinin yanısıra sistemik AH, sistemik steroid, bronkodilatör ve epinefrin

uygulandığı; 3 reaksiyonda ise (%2.56) tedavide hiçbir değişiklik yapılmadan devam edildiği belirlendi. Epinefrin 5 anafilaksi olgusundan 2'sine (%40) uygulanmıştı (Şekil 19, Şekil 20).



Şekil 19. Reaksiyonların yönetimine ilişkin veriler



Şekil 20. Anafilaksi olgularında epinefrin uygulaması

TARTIŞMA

İlaç reaksiyonları bir tıbbi ürün kullanımı ile ilişkili müdahale sonucunda gelişen, sonraki uygulamada tehlike yaratacağı öngörülen, korunma veya spesifik tedavi veya doz rejiminin değiştirilmesi veya ilacın geri çekilmesini gerektiren hoş olmayan veya zararlı reaksiyon şeklinde tanımlanabilir (14). İR terimi etyoloji, mekanizma ve tipine göre ayırt edilmeksizin ilaca bağlı olarak ortaya çıkan tüm reaksiyonları kapsayan genel bir terimdir. İlaç hipersensitivitesi allerjik (tip I,II,III, IV reaksiyonlar ile) veya nonallerjik (örnek: aspirin hipersensitivitesinde tek dozla kulak çınlaması oluşması) olabilir. İlaç allerjisi: Bir ilaç ile antikor veya hücre aracılı immün mekanizmalarla reaksiyon oluşmasıdır (15).

İlaç reaksiyonları önemli morbidite ve mortalite sebepleri arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastanede yatan tüm hastalarda yapılan insidans çalışmalarını kapsayan bir meta analiz çalışmasında -ilaçlar doğru doz ve onaylanmış endikasyonlarda kullanılmış olsalar dahi- İR'nın ölüm sebepleri arasında 4 ve 6. sıralar arasında yer aldığı bildirilmiştir (8). Tüm hastane yatışlarının %4.7'sinin İR' na bağlı olduğu ve hastanede yatan hastaların %6.5'unda yatışları sırasında İR geliştiği tahmin edilmektedir (8,92,93). Pediatrik poliklinik başvurularında yazılan reçetelerin %16'sının İR'ndan sorumlu olabileceği gösterilmiştir (94). Çocuklar yaşla önemli ölçüde değişen fizyolojik fonksiyonları nedeni ile ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik etkileri açısından oldukça heterojen bir gruptur ve bu özellikleri sebebi ile ilaç reaksiyonları açısından artmış risk altındadırlar. Çocuk yaş grubunda etik, yasal ve ekonomik sebeplerden dolayı oldukça az sayıda faz III ve faz IV klinik çalışma olması, öte yandan pek çok ülkede İR'nın bildiriminin sağlık çalışanlarının gönüllü bildirimine esasına dayalı olması; bu reaksiyonların çocukluk çağındaki gerçek sıklığının saptanmasını oldukça zorlaştırmaktadır (2,10,26,27). Ancak literatürde konuyla

ilgili oldukça fazla sayıda epidemiyoloji çalışmasının olması ve bu çalışmalardaki İR'nın sıklığı ile ilgili verilerin geniş bir aralıkta dağılım göstermesi İR'nın en çok hastanede yatan çocuklarda olmak üzere çocuk yaş grubundaki tüm hastalarda oldukça önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda ayaktan bakılan ve yatan hastalardaki toplam insidans %0.47 (96/20365); ayaktan bakılan hastalarda İR insidansı %0.49 (78/15640) olarak belirlenmiştir. Literatürde çocuklarda İR'nı araştıran metaanaliz çalışmalarında ayaktan bakılan hastalardaki insidans %1 ile %14 arasında değişmektedir (10,29,30). Bourgeois ve ark. (40)'nın Amerika Birleşik Devletlerinde 1995-2005 yılları arasında 0-18 yaş arası hastaların İR nedeniyle ayaktan hastane başvurularını inceledikleri çalışmada tüm poliklinik başvurularının %0.3'ünün, acil servis başvurularının ise %0.5'inin İR nedeniyle olduğu saptanmış olup çalışmamızdaki ayaktan bakılan hastalarda İR sıklığına en yakın sonuç olarak dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda yatan hastalardaki İR insidansı %0.38 (18/4725) olarak saptanmıştır. Literatürde hastanede yatan çocuklarda İR'nı araştıran çalışmalarda bu oran %0.6 ile %42 arasında oldukça geniş bir dağılım göstermektedir (10,29-31). Haffner ve ark. (95)'nin 2005 yılında Almanya'da yaptıkları prospektif çalışmada hastanede yatan çocuklarda İR insidansı %14.1; konuyla ilgili olarak yakın zamanda yayınlanan çok merkezli uluslararası bir çalışmada ise %16.7 olarak bildirilmiştir (96). Literatür sonuçları ile çalışmamız arasında ayaktan bakılan ve yatan hastalardaki İR insidansındaki büyük farklılık; adı geçen çalışmalarda tip ve mekanizması ayırd edilmeksizin tüm reaksiyonların ele alınmasına ve çalışmaların metodundaki farklılıklara bağlı olabilir. Retrospektif olarak yaptığımız çalışmamızda ise bilim dalımıza başvuran, ya da konsülte edilen olgularda gözlenen reaksiyonlar tip A reaksiyonlar değil, immün mekanizmalar ile oluştuğu kabul edilen tip B reaksiyonlardır. Eğer çalışmamız prospektif olarak ve mekanizması ayırd edilmeksizin tüm İR'nın ele alındığı bir şekilde yapılmış olsaydı daha yüksek bir insidansla karşılaşmak söz konusu olabilirdi. Haffner ve ark. (95)'nin çalışmasında tüm reaksiyonlar içerisinde tip A reaksiyonların %80.2; tip B reaksiyonların ise %19.8 oranında olduğu saptanmıştır. Yalnızca tip B reaksiyonların ele alındığı ve hastanede yatmakta olan erişkin hastalardaki kutanöz İR'nın araştırıldığı bir çalışmada %0.36 prevalans belirlenmiş olup bizim çalışmamıza en yakın sonuç olarak dikkat çekmektedir (97). Öte yandan son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda allerjik reaksiyonların oranı önceki çalışmalara göre daha yüksek olarak verilmektedir (40,41). Cohen ve ark. (41)'nin çocuklarda İR nedeniyle acil servis

başvurularını inceledikleri çalışmada reaksiyonların %35'inin allerjik, %12.6'sının yan etki olduğu, %44.9'unun ise yüksek doza bağlı olarak ortaya çıktığı belirtilmiştir. Çocuklarda görülen İR'nın fizyopatolojik mekanizmalarına göre dağılımlarının doğru bir şekilde belirlenebilmesi için kayıtların titizlikle yapıldığı; çok merkezli prospektif çalışmalara ve iyi işleyen ulusal bir farmakovijilans sistemine ihtiyaç vardır.

Hastanede yatan çocuk hastalardaki İR sıklığının ayaktan bakılan hastalara göre daha fazla olduğu literatürden anlaşılmaktadır (10,29-31). Hatta bir metaanaliz çalışmasında bu riskin yatan hastalarda 5 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (29). Çalışmamızda ise ayaktan ve yatan hastalardaki İR sıklığında böyle bir farklılık gözlenmemiş olması çalışmamızda ele alınan olguların çoğunun (%81.2) mevcut ya da önceki ilaç reaksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla ayaktan polikliniğimize başvuran hastalardan oluşmasına bağlanabilir.

Literatürde hastane yatışına sebep olan İR insidansı değişik çalışmalarda %1.8 ile %9.5 arasında değişmektedir (10,29-31,41). Çalışmamızda ise hastaneye yatış gerektiren reaksiyonların insidansı %0.1 (17/15640) olarak belirlenmiştir. Bu farklılık bizim çalışmamızda yalnız tip B reaksiyonların ele alınmış olmasına ve diğer çalışmalardaki metodların farklılığına bağlı olabilir. Öte yandan çalışmamızda ayaktan tedavi almakta olan 78 hastadan 17'sinin (%21.8) İR nedeniyle hastaneye yatırıldığı belirlenmiştir. Çalışmamızda hastaneye yatış gerektiren reaksiyonların oranının yüksek olması; üçüncü basamak sağlık kuruluşu olmamızın yanısıra bilim dalımızın konuyla ilgili olarak çevredeki tek referans merkezi olmasına ve orta-ağır şiddette reaksiyonları olan hastaların tedavi ve araştırma amacıyla daha çok yönlendirilmesine bağlı olabilir.

Çalışmaya dahil edilen 96 hastanın 43 (%44.8)'ü kız, 53 (%55.2)'ü erkekti. İR erişkinlerde daha çok kadınlarda görülmesine rağmen çocuk yaş grubunu ele alan literatürlerde de bizim çalışmamıza benzer kız (%45) – erkek (%55) dağılımı bildirilmektedir (26,58,96,98). Ancak erkeklerde İR'nın daha az görüldüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur. Symth ve ark. (31)'nin 1964-2009 yılları arasındaki dönemi kapsayan metaanaliz çalışmasında cinsiyetin değerlendirildiği 19 çalışmanın 10 tanesinde İR'nın erkek çocuklarda daha az görüldüğü belirtilmektedir.

Hastalarımızın yaş ortalaması 4.5 yıl idi. Yaş dağılımı ise 0.25 ile 14 yaş arasında idi. Temple ve ark. (1)'nin çalışmasında ortalama yaş 9.6 yıl Le ve ark. (2)'nin çalışmasında ise 7 yıl olarak belirtilmektedir. Rashed ve ark. (96)'nin çok merkezli prospektif kohort çalışmasında ortalama yaş 2 yıl olarak saptanmıştır.

Çocuklarda tedavi hatalarının erişkinlerden 3 kat daha sık görüldüğü belirtilmektedir (64). Ghaleb ve ark. (99)'nın hastanede yatan çocuklarda görülen tedavi hatalarını ele aldıkları bir metaanaliz çalışmasında en sık görülen hataların yanlış dozajdan kaynaklandığı belirtilmektedir. Kaushal ve ark. (100)'nin ayaktan bakılan çocuk hastalardaki İR'nı ele aldıkları prospektif çalışmada ise İR'nın %70'inin ilacın uygulanmasındaki, %26'sının ise reçetelemedeki hatalara bağlı olduğu saptanmıştır. Literatürde yaş küçüldükçe İR açısından riskin arttığını destekleyen çalışmalar mevcuttur. Ayaktan bakılan, hastanede yatan ve İR nedeniyle acil servise başvuran tüm çocuk hastalarda İR'nın ele alındığı çalışmalarda en sık 5 yaş altındaki hastaların etkilenmekte olduğu dikkati çekmektedir (30,40,41,98). Haffner ve ark. (95)'nin çocuk servisleri ile pediatrik yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardaki İR'nı ele aldıkları çalışmada olguların %17.7'si < 1 yaş, %6'sı ise > 10 yaş olarak saptanmıştır. Ülkemizde Doğu Karadeniz Bölgesinde yapılan ve ailelerin bildirimine dayalı çalışmada ise İR için yaş grupları açısından fark saptanmamıştır (38). Benzer şekilde Edirne'de Sayar ve Yazıcıoğlu (39) tarafından yapılan çalışmada da yaş grupları açısından fark saptanmamıştır. Öte yandan Kidon ve ark. (101)'nin Singapur'da yaptığı çalışmada ise hastanede yatan çocuklarda İR görülenlerin görülmeyenlere göre yaş ortalamasının belirgin olarak yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda olgularımızı yaş grubu olarak 4 yaş ve altı ile 4 yaş üstü olarak iki gruba ayırdığımızda 54 olgu (%56.25) ≤ 4 yaş; 42 olgu (%43.75) > 4 yaş olarak saptanmıştır. Kimland ve ark. (58) da bizim sonucumuza benzer şekilde ayaktan bakılan hastalar arasında İR gözlenenlerin %60.5'inin ve ölümle sonuçlanan 8 reaksiyondan 5 tanesinde olguların 4 yaş altında olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda hastanede yatan hastalarda görülen reaksiyonların 2 (%11.1)'si Çocuk Enfeksiyon Servisinde, 6 (%33.3)'sı Çocuk Solunum ve Allerji Servisinde, 2 (%11.1)'si Çocuk Hematoloji Servisinde, 6 (%33.3)'sı Çocuk Nefroloji Servisinde, 2 (%11.1)'si ise Çocuk Cerrahisi Servisinde yatan hastalarda ortaya çıkmıştır. Temple ve ark. (1)'nin çalışmasında tüm reaksiyonların %59.8'inin hematoloji-onkoloji, solunum ve enfeksiyon servislerinde yatan hastalarda görüldüğü bildirilmekte olup bizim çalışmamızdaki sonuçlarla uyumludur. Albala ve ark. (97) cerrahi servislerde İR prevalansını %0.01, dahili bölümlerde ise %0.5 olarak, bu reaksiyonların %21'inin enfeksiyon servisinde; %15'inin ise dermatoloji servisinde yatan hastalarda gözlendiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da reaksiyonların çoğunun cerrahi dışındaki bölümlerde geliştiği dikkat çekmekte olup, bu durum hastaların cerrahi dışındaki servislerde daha uzun süre yatışlarına ve komorbid hastalıkları nedeniyle tedavilerinde daha fazla sayıda ilaç kullanılmasına bağlı olabilir.

Reaksiyonlarda sorumlu ilacın son dozunun uygulanması ile reaksiyonun ortaya çıkması arasındaki süre 57 reaksiyonda (%48.71) belirlenebilmiş, 12 reaksiyon (%21.05)'un ilk 1 saat içinde, 41 reaksiyonun (%71.92) 1-72 saat arasında ve 4 reaksiyonun(%7.01) ise 72 saatten sonra ortaya çıktığı saptanmıştır. İlacın uygulanmasından sonraki ilk 1saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlar en şiddetli reaksiyonlar olup İR ile ilişkili ölümlerin çoğundan sorumludur. İlacın uygulanmasından sonra 72 saatten daha sonra ortaya çıkan geç reaksiyonlar ise en sık görülen tip olup genellikle iyi seyirli morbiliform erüpsiyonlardır (18). Çalışmamızda tüm reaksiyonlar içinde en sık makülopapüler erüpsiyonlar olmasına rağmen 72 saatten sonra ortaya çıkanların sayısının daha az olması olguların çoğunda ilacın son dozunun uygulanması ile döküntünün ortaya çıkması arasındaki sürenin hatırlanmamasından kaynaklanabilir.

Le ve ark (2) şiddetine bakılmaksızın reaksiyonların çoğunun ilacın başlanmasından 1 gün sonra ortaya çıktığını saptamışlardır. Çalışmamızda da bununla uyumlu olarak 54 reaksiyonda tedavinin başlanması ile reaksiyon arasındaki süre >72 saat, 53 reaksiyonda ise 1-72 saat olarak belirlenmiştir.

Reaksiyonlar ciddiyet açısından değerlendirildiğinde 12 reaksiyon (%10.26) hafif, 96 reaksiyon (%82.05) orta, ve 9 reaksiyon (%7.69) ağır olarak değerlendirildi. Ağır olarak değerlendirilen reaksiyonlar içinde 5 reaksiyon (%55.6) anafilaksi, 3 reaksiyon (%33.3) DRESS sendromu ve 1 reaksiyon (%11.1) büllöz lökositoklastik vaskülit olarak belirlendi. Le ve ark. (2) hafif reaksiyonları % 89, orta-ağır reaksiyonları ise %11 olarak belirlemişler, antibiyotiklere bağlı reaksiyonların genellikle hafif reaksiyonlar olduğunu, ancak antikonvülzan ve antineoplastiklerle olan reaksiyonların genellikle ağır reaksiyonlar olduğunu belirtmişlerdir. Lieber ve Riberio Brezilya'da yaptıkları çalışmada acil servis başvurusuna neden olan reaksiyonların %2.4 ağır, %36.1 orta, %61.4 hafif şiddette olduğunu bildirmişlerdir (98). Haffner ve ark. (95) ağır reaksiyonları %2 sıklıkta bildirmişler, yapılan bir metaanaliz çalışmasında ise bu oran %12.3 olarak saptanmıştır (10). Yakın zamanda yayınlanmış olan bir başka metaanaliz çalışmasında ise ağır reaksiyonların sıklığı yatan hastalarda %0-66.7, yatışa sebep olan İR içinde %0-45.5, toplumda ise %0-32.6 arasında verilmiş olup, bu geniş dağılımın farklı çalışmalarda ağır reaksiyonların tanımındaki farklılıktan ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür (31). Ağır reaksiyonlarımızın tüm reaksiyonlar içindeki oranı literatür verileri ile uyumlu aralıkta olmasına karşın hasta sayımızın daha az olması göz önüne alınırsa; sözkonusu çalışmalara kıyasla daha yüksek olduğu sonucuna varılabilir. Öte yandan literatüre göre bizim çalışmamızda orta ağırlıktaki

reaksiyonların belirgin olarak daha fazla olmasının da nedeni olarak hafif reaksiyonları olan hastaların çoğunun birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvurması, hastaneye yatış ve ileri inceleme gerektirenlerin tarafımıza yönlendirilmiş olması düşünülebilir. Stevens-Johnson sendromu, toksik epidemal nekrolizis, multisistem organ hipersensitivite sendromu, hepatit gibi organ tutulumları anafilaksi dışında İR ile ilişkili mortalite nedenleri arasında sayılabilir (102). Çalışmamızda 5 anafilaksi, 3 de DRESS sendromu tanısı alan olgu olmasına rağmen hiçbir ağır reaksiyon mortalite ile sonuçlanmamış, bunun da zamanında tanı konulup doğru tedavi edilmelerine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Reaksiyonlarda görülen klinik bulgular sistemlere göre değerlendirildiğinde toplam 117 reaksiyonun 116 (%99.14)'sında deri, 4 (%3.41)'ünde gastrointestinal sistem, 4 (%3.41)'ünde solunum sistemi, 3(%2.56)'ünde kardiyovasküler sisteme ait, 2 (%1.70)'sinde psikişik semptomlar görülürken, 2 (%1.70) reaksiyonda hematolojik sistem tutulumu ve yalnızca 1 reaksiyonda (%0.85) tek klinik bulgu olarak ateş gözlenmiştir. Haffner ve ark. (95)'nin çoğunluğu tip A reaksiyonlardan oluşan çalışmasında %60.4 gastrointestinal sistem, %26.7 deri, %5.9 merkez sinir sistemi, %4 oranında da kardiyovasküler sistem tutulumu saptanmıştır. Kimland ve ark. (58) da benzer şekilde reaksiyonların %44.6'sında deri tutulumu saptamışlardır. Metaanaliz çalışmalarında da tüm reaksiyonlarda en sık deri tutulumu gözlenirken gastrointestinal sistem tutulumu ikinci sırada yer almaktadır (29-31). Antibiyotik tedavisi alan küçük çocukların %10 kadarında deri tutulumu görülebileceği belirtilmektedir (70). Ülkemizde Doğu Karadeniz Bölgesinde ve Edirne'de yapılan iki çalışmada da en sık tutulan sistemler sırasıyla deri ve gastrointestinal sistem olarak belirlenmiştir (38,39). Bizim çalışmamızda da en çok deri ve ikinci sıklıkta gastrointestinal sistem tutulumunun gözlenmiş olması literatürle uyumlu olup; solunum sisteminin gastrointestinal sistemle eşit oranda tutulumu ise olgularımızda görülen ağır reaksiyonların hasta sayısına oranla literatüre göre yüksek oluşuna bağlanabilir.

Deri tutulumu 116 reaksiyonda (%99.14) gözlenmiş olup, en sık gözlenen deri semptomları 45 reaksiyonda (%38.79) gözlenen makülopapüler döküntü ile 38 reaksiyonda (%32.75) gözlenen ürtiker idi. Ürtiker ile birlikte anjioödem 18 (%15.51), yalnız anjioödem 3 (%2.58), ekzamatoid ekzantem 2(%1.72) reaksiyonda gözlenirken; maküler döküntü ile anjioödem, makülopapüler döküntü ile anjioödem, makülopapüler döküntü ile purpura, bullöz döküntü ile anjioödem, yalnız kaşıntı, psöriazis guttata, akneiform erüpsiyon ve eritema multiforme 1'er (her birisi için %0.86) reaksiyonda gözlenmiştir. İlaçlara bağlı kutanöz reaksiyonların incelendiği bir metaanaliz çalışmasında bizim çalışmamıza benzer

olarak egzantömatöz döküntü %56 ile ilk sırada yer alırken, bunu %14 ile ürtiker, %13 ile jeneralize kaşıntının izlediği ve diğer reaksiyonların %16 ile dördüncü sırada yer aldığı belirtilmiştir (103). Albala ve ark. (97)'nin çalışmasında da deri tutulumu olan reaksiyonların %57'sinde ekzantem ve %15'inde ürtiker en sık rastlanan deri bulguları olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada sistemik ilaçlara bağlı allerjik kutanöz reaksiyonlar ele alınmış olup, olgularımızın çoğunun bilim dalımıza ilaç alerjisi ön tanısı ile yönlendirildiği çalışmamızla oldukça benzer niteliktedir.

Çalışmamızda reaksiyonlara neden olan ilaç etken maddeleri 117 reaksiyonda (%100) belirlenmiş olup, reaksiyonlara en sık neden olan ilaç grubu 94 reaksiyonda (%80.34) betalaktam antibiyotikler idi. Betalaktam antibiyotikler dışında 7 reaksiyonda (%5.98) makrolid grubu antibiyotikler, 4 reaksiyonda (%3.41) parasetamol, 3 reaksiyonda (%2.56) nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, 3 reaksiyonda (%2.56) karbamazepin, 6 reaksiyonda (%5.12) diğer ilaçlar (pirazinamid, trimetoprim sülfometaksazol, sülfasalazin, tropikamid, amikasin ve intravenöz radiokontrast madde) sorumlu etken maddeler olarak saptandı. Symth ve ark. (31)'nin metaanaliz çalışmasında hastanede yatan çocuk hastalarda ve İR nedeniyle yapılan yatışlarda en sık sorumlu ajanlar antienfektif ve antiepileptik ilaçlar; ayaktan tedavi alan hastalarda ise antienfektif ve steroid dışı antiinflatuar ilaçlar olarak saptanmıştır. Yapılan 2 ayrı çalışmada çocuklarda İR nedeniyle yapılan 10000 acil ve poliklinik başvurusunun 16'sının antibiyotiklere bağlı olduğu ve en çok 1 yaşından küçük çocuklarda görüldüğü belirtilmektedir (40,104). Rashed ve ark. (96) çok merkezli prospektif çalışmalarında en sık sorumlu ilaçların antibakteriyel ilaçlar olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde Doğu Karadeniz ve Edirne'de yapılan çalışmalarda da antibiyotikler en sık rastlanan sorumlu etken olarak belirlenmiştir (38,39). Çalışmamızda da en sık sorumlu etkenler antibiyotikler olup konuyla ilgili literatür bilgilerini desteklemektedir.

Cohen ve ark.(41) İR nedeniyle acil başvurusunda en sık antibiyotiklerin sorumlu olduğunu ancak İR nedeniyle yapılan yatışların yalnızca %2,4'ünün antibiyotiklere bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise yatış gerektiren reaksiyonların oranı %14,5 olup, bu yatışların büyük çoğunluğu antibiyotiklerle ilişkilidir. Antibiyotiklerle ilişkili yatış oranlarının düşüklüğüne rağmen antibiyotiklere bağlı anafilaksi ihtimali 1/5000 olarak belirtilmektedir (105). Çalışmamızda da 5 anafilaksi olgusunun 4'ünde ve 9 ağır reaksiyonun 8'inde etken madde olarak antibiyotikler saptanmış olup çocuk yaş grubunda en sık reçete edilen ilaçların başında yer alan antibiyotiklerin akılcı kullanımı konusunda uyarıcı nitelik taşımaktadır.

Olgularımızda reaksiyonlardan sorumlu antibiyotikler içinde en sık etken amoksisilin klavulonat kombinasyonu olarak saptanmıştır. Konuyla ilgili literatürde de antibiyotikler içinde birinci sırayı amoksisilin ve amoksisilin klavulonat kombinasyonu almaktadır (26,98,106). Çocuk hastalara sıklıkla reçete edilen bu antibiyotiklerden amoksisilin deri reaksiyonlarına yol açma ihtimali daha yüksek iken, amoksisilin klavulonat kombinasyonunun daha çok gastrointestinal, karaciğer ve hematolojik sistemi etkileyen daha ciddi reaksiyonlara neden olduğu belirtilmektedir (107). Olgularımızda amoksisilin klavulonat kombinasyonunun ilk sırada olması komplike olmayan enfeksiyonların tedavisinde risk-yarar durumunun göz önüne alınarak; kombinasyon yerine yalnız amoksisilin seçilmesi konusunda daha dikkatli davranılması gerektiğini düşündürmektedir.

Reaksiyonlardan sorumlu ilaçların uygulama yollarına baktığımızda; ilaçların 89 reaksiyonda (%76.1) oral, 27 reaksiyonda (%23.1) parenteral, 1 reaksiyonda (%0.9) topikal yol ile uygulandıkları saptandı. Ağır reaksiyonlarda ise 9 reaksiyonun 8'inde (%88.9) ilaçların parenteral, 1'inde (%11.1) ise oral yol ile uygulandıkları saptandı. Temple ve ark. (1)'nin hastanede yatan hastalardaki İR'nı inceledikleri çalışmada %53.6 reaksiyonda uygulama yolunun intravenöz yol olduğu belirtilmekte olup bizim çalışmamızda oral yolla uygulama sonrası reaksiyonların daha sık saptanmasının çalışmamızdaki reaksiyonların çoğunun ayaktan bakılan hastalarda görülmüş olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki İR'nda katkıda bulunan faktörler ele alındığında %30.76 reaksiyonda viral enfeksiyon, %7.69'unda ise ateş; %15.62 olguda ise ebeveynlerinde ilaç reaksiyonu olduğu belirlenmiştir. Enfeksiyonlar ve genetik yatkınlık ilaçların metabolizması ve immünolojik yanıtlarındaki değişiklikler yoluyla İR'na eğilim yaratabilir (70). Öyküde önceden İR olması da yeni ilaçlar veya aynı ilaçla reaksiyon açısından risk faktörüdür (16,61). Olgularımızın %13.5'inde öyküde önceki İR mevcuttu. Öyküsünde İR olan olguların ilaç allerjisi ve yeni reaksiyon riski açısından değerlendirilmek üzere ilgili merkezlere yönlendirilmesi reaksiyonların en azından bir kısmının önlenmesi için önemlidir. Olgularımızın %14.58'inde özgeçmişinde en sık astım olmak üzere allerjik hastalık olduğu saptanmış, ağır reaksiyon gözlenen olgularda ise bu oranın %44.4 olduğu ve bunların %75'indeki allerjik hastalığın astım olduğu görülmüştür. Bu durum öyküde astım bulunmasının reaksiyonların ağırlık derecesini artırdığı yönündeki literatür bilgisiyle uyumludur (16,25,60).

Çalışmamızda reaksiyonların yönetimine ilişkin veriler ele alındığında 117 reaksiyondan 109'unda (%93.1) sorumlu ilacın kesildiği görülmüştür. Tüm İR'nda en sık

gözlenen bulguların deride olması sorumlu ilaçların reaksiyonların başlangıç döneminde kesilebilmesi açısından avantaj olarak değerlendirilebilir. Sorumlu ilacın kesilmesi DRESS sendromu, Stevens Johnsons Sendromu ve toksik epidermal nekrolizis gibi ciddi mortaliteye sahip reaksiyonların önlenmesi açısından büyük öneme sahiptir (70). Olgularımızın %2,56'sı dışında sorumlu ilacın kesilmiş olması ağır reaksiyonlarda dahi mortalite görülmemesine katkıda bulunmuş olabilir. Le ve ark. (2) tüm reaksiyonların 2/3 ünün ilacın kesilmesi veya tedavi gerektirdiğini belirtmişlerdir. Temple ve ark. (1)'nin yatan hastalardaki reaksiyonları ele aldıkları çalışmada %72.9 reaksiyonda ilaç tedavisinin gerekli olduğu, en sık uygulanan tedavilerin ise AH ilaç uygulaması (%37.8), elektrolit dengesini düzeltmeye yönelik ve kardiyovasküler sistem üzerine etkili ilaç uygulaması olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da olguların %67.5'i sistemik AH ve/veya steroidle tedavi edilmiştir. Ancak bizim olgularımızın çoğunun ayakta bakılan hastalar olduğu göz önüne alınırsa bu oran Temple ve ark.(1)'nin çalışmasına göre yüksek olarak yorumlanabilir. Bunun sebebi ise olguların tarafımıza başvurmadan önce başvurdukları birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarında reaksiyonların ciddiyet derecelerinden bağımsız olarak AH ve sistemik steroid ile tedavinin daha sıklıkla uygulanması olarak düşünülebilir. Çalışmamızda reaksiyonların yönetimi ile ilgili olarak dikkati çeken diğer bir sonuç ise 5 anafilaksi olgusunun yalnızca 2 tanesinde (%40) epinefrin uygulanmış olmasıdır. Epinefrin uygulamalarındaki eksikliğin anafilaksi ile ilişkili mortalitede en önemli nokta olduğu bilinmektedir (108). Tüm anafilaksi olgularımızın hastane ortamında geliştiği düşünülecek olursa epinefrin uygulaması konusunda ciddi bir eksiklik olduğu ve özellikle birinci-ikinci basamaktaki acil servislerde çalışanlar başta olmak üzere hekimlerin bu konuda eğitimlerinin gerekli olduğu sonucuna varılabilir.

Sonuç olarak hastalarımızda gözlenen reaksiyonların çoğunun orta ağırlıkta olması üçüncü basamak sağlık kuruluşunda görevli olmamız nedeniyle olabilir. Hafif reaksiyonların daha az görülmesi çoğu reaksiyonun birinci basamak sağlık kuruluşlarında takip ve tedavi edilmesine ya da hastaların bir kısmının hekime başvurmamasına bağlanabilir. Reaksiyonlara neden olan ilaçların en çok beta laktam grubu antibiyotikler olması bu gruptaki ilaçların farmakolojik yapılarıyla ve sık reçete edilmeleri ile ilişkilidir. Reaksiyonlarımızın hiçbirinin tip A reaksiyonlardan olmaması bu türdeki reaksiyonların hastaları tedavi eden hekimler tarafından doz veya tedavi değişiklikleri ile çözümlenmesi ve allerji uzmanı ile konsülte edilme gereksinimi duyulmamasına bağlı olabilir. Ağır reaksiyon gözlenen olgularımızda astım öyküsünün hafif ve orta ağırlıkta reaksiyon gözlenen

hastalardan daha fazla oluşu astımı olan hastaların ağır reaksiyonlar açısından daha büyük risk altında olduğu konusundaki literatür bilgilerini desteklemektedir. Yatan ve ayaktan bakılan hastalarımızdaki İR insidansının literatüre oranla oldukça düşük olması yalnızca tip B reaksiyonların tarafımıza konsülte edilmesi sebebiyle olabilir. Hekimlerin konunun önemi ile ilgili bilgi ve farkındalık düzeyleri arttıkça, İR karşısında izlenecek yol, reaksiyonların bildirimi ve reaksiyonların en azından bir kısmının önlenmesi konularında önemli ilerleme sağlanabileceği kanısına varılmıştır. İlaçlarla ilgili pazarlama öncesi çalışmaların daha çok ilaçların etkinliği üzerine olması güvenlik profili ile ilgili bilgilerin kısıtlı olmasına yol açmaktadır, İR'nın bildiriminin artması güvenlikle ilgili bilgilerimizin artmasına katkıda bulunabilir. Çocukluk çağında da reaksiyonların önemli morbidite ve ekonomik yük getirebildiği literatür bilgilerinin yanısıra çalışmamızdan da anlaşılmakta olup konunun önemini bir kez daha vurgulamaktayız.

SONUÇLAR

Bu çalışmada Aralık 2009-Ağustos 2011 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı'na İR nedeniyle başvuran veya İR nedeniyle Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na ait diğer birimlerden konsülte edilen olgulara ait verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi yapılmış olup reaksiyonlara ait aşağıdaki epidemiyolojik ve klinik bilgiler elde edilmiştir.

1.Yatan hastalardaki İR insidansı %0.38 (18/4725); hastaneye yatış gerektiren reaksiyonların insidansı %0.1(17/15640) olarak saptanmıştır. Ayaktan bakılan hastalarda İR insidansı %0.49 (78/15640) ; toplam insidans %0.47 (96/20365) olarak belirlenmiş olup, bu oranların literatürde belirtilen oranlara göre oldukça düşük olmasının yalnızca tip B reaksiyonların tarafımıza konsülte edilmesine, hafif reaksiyonların çoğunun birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarında takip edilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür.

2. Ağır reaksiyon gözlenen olgular arasında 4 olguda (%44.4) en sık astım olmak üzere öyküde allerjik hastalık, 2 olguda (%22.2) önceki ilaç reaksiyonu, 2 olguda (%22.2) ebeveynlerinde allerjik hastalık saptanmıştır. Bu oranların hafif ve orta ağırlıktaki reaksiyonların gözlendiği hastalara kıyasla daha yüksek oluşu sebebiyle kendisinde veya ebeveynlerinde alerjik hastalık olan hastaların ağır reaksiyonlar için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür.

3. Anafilaksi gözlenen 5 olgunun yalnızca 2 tanesine (%40) adrenalin uygulanmış olması nedeniyle anafilaksin tanınması ve ağır reaksiyonların yönetimi konusunda hekimlerin bilgi düzeylerinin artırılması gerektiği inancındayız.

4.Reaksiyonlara neden olan ilaçların en çok beta laktam grubu antibiyotikler olmasının bu gruptaki ilaçların oldukça sık reçete edilmesi ve böylece duyarlanma periyodunu takiben sonraki karşılaşmalarda reaksiyon gelişmesi sebebiyle olabileceği inancındayız.

5. Hekimlerin ilaç reaksiyonları ile ilgili bilgi ve farkındalık düzeyleri arttıkça rasyonel tedavi ilkelerine uyum, İR karşısında izlenecek yol, reaksiyonların bildirimi ve reaksiyonların en azından bir kısmının önlenmesi konularında önemli ilerleme sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

İlaç reaksiyonları önemli morbidite ve mortalite sebepleri arasındadır. Çocuk yaş grubunda hastanede yatanlar içinde ilaç reaksiyonlarının insidansını araştıran çalışmalarda bu oran %0.6 ile %42 arasında değişmektedir. Ayaktan bakılan hastalarda ise insidans %1 ile %14 arasında değişmektedir.

Bu çalışmada Aralık 2009-Ağustos 2011 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı'na ilaç reaksiyonu nedeniyle başvuran veya ilaç reaksiyonu nedeniyle Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na ait diğer birimlerden konsülte edilen olgulara ait verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi yapılmış olup yatan hastalardaki ilaç reaksiyonu insidansı %0.38 (18/4725); olarak saptanmıştır. Ayaktan bakılan hastalarda ilaç reaksiyonu insidansı %0.49 (78/15640); hastaneye yatış gerektiren reaksiyonların insidansı %0.1 (17/15640); toplam insidans %0.47 (96/20365) olarak belirlenmiştir. İlaç reaksiyonları içerisinde hastaneye yatış gerektiren 17 (%14.5) reaksiyon gözlenmiştir. Reaksiyonlar ciddiyet açısından değerlendirildiğinde 12 reaksiyon (%10.26) hafif, 96 reaksiyon (%82.05) orta, ve 9 reaksiyon (%7.69) ağır olarak değerlendirildi. Ağır reaksiyon gözlenen olgularımızın %44.4'ünde öyküde allerjik hastalık saptanmış olup, bunların %75'inin astım olduğu belirlendi. Reaksiyonlara neden olan ilaç etken meddelerini araştırdığımızda 117 reaksiyonda (%100) etken madde belirlendi. Reaksiyonlara en sık neden olan ilaç grubu 94 reaksiyonda (%80.34) etken olarak belirlenen beta laktam antibiyotikler idi. Beta laktam antibiyotikler içinde amoksisilin klavulonat en sık sorumlu etken olarak saptandı.

İlaç reaksiyonları'nın çocuklarda neden olduğu morbidite, mortalite ve yattığı ekonomik kayıplara ilişkin veriler arttıkça konu ile ilgili çalışmaların gerekliliği daha iyi anlaşılmaktadır. Çocuklarda ilaç reaksiyonlarına ilişkin epidemiyolojik ve demografik özelliklerin belirlenmesi reaksiyonlarda izlenecek yaklaşımın yanısıra; önlenabilirliği açısından da yararlı bilgiler sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: İlaç reaksiyonu, çocuk, risk faktörleri

RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WHO ADMITTED TO OUR DEPARTMENT WITH DRUG REACTION

SUMMARY

Drug reactions are important causes of mortality and morbidity. The percentage in studies investigating incidence of drug reactions in hospitalized children changes between 0.6% and 42% . The incidence in outpatients is between 1% and 14%.

In this study, data of children who admitted, referred or consulted to our pediatric allergy immunology department due to drug reactions were evaluated retrospectively. The incidence of drug reaction in hospitalized patients is 0.38% (18/4725). The incidence of drug reaction in outpatients is 0.49% (78/15640), the incidence of drug reaction causing hospital admission is 0.1% (17/15640) and total incidence was 0.47% (96/20365). Seventeen drug reactions (14.5%) requiring hospitalization were observed. 12 reactions were evaluated mild, 96 reactions moderate and 9 reactions severe according to seriousness. 44.4 % of our patients who had severe reaction, had a history of allergic disease in their past. 75 % of them were reported as asthma. In 117 (100%) of drug reactions culprit drug were identified. The most common drug causing to reactions was beta-lactams that were identified in 94 (80.34%) reactions. Amoxicillin-clavulanic acid is the most common responsible agent in beta lactam antibiotics.

As the data related to the mortality, morbidity and economic burden of drug reactions in children increases, the need for studies on this subject is better understood. Identification of drug reactions' epidemiological and demographic characteristics can be helpful in determining the approach and preventability of drug reactions.

Key words: Drug reaction, child, risk factors

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics* 2006;118(2):555-62.
3. Gustafson SR, ed. *The Pediatric Patient*. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1971:112–5.
4. Carleton BC, Smith MA, Gelin MN, Heathcote SC. Pediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. *Can J Clin Pharmacol* 2007;14(1):45-57.
5. Menniti-Impolito G, Raschetti R, Da Cas R, Giaquinto C, Cantarutti L. Active monitoring of adverse drug reactions in children. Italian Paediatric Pharmacosurveillance Multicenter Group. *Lancet* 2000;355(9215):1613-4.
6. Jonville-Bera AP, Giraudeau B, Blanc Pascal, Beau-Salinas F, Autret-Leca E. Frequency of adverse drug reactions in children: A prospective study. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:207-10.
7. Conroy S, McIntyre J, Choonara I, Stephenson T. Drug trials in children: problems and the way forward. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:93-7.
8. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
9. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics* 2002;110(5):53.
10. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in pediatric in/out patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77-83.

11. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997;277:301-6.
12. WHO. International drug monitoring: the role of national centres. Tech Rep Serv WHO 1972;498:1-25.
13. Laurence D, Carpenter J. A dictionary of pharmacology and allied topics, 2nd edn. Amsterdam: Elsevier, 1998: 8–9.
14. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, classification, diagnosis, management, surveillance. *Lancet* 2000;356:1255-60.
15. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. A revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832–6.
16. Çelik G, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug Allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds.). *Allergy Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier Inc; 2009.p.1205-26.
17. Riedl M, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003;9:1781-90.
18. Rosario NA, Grumach AS. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82(5):181-8.
19. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:637-44.
20. Yazıcıoğlu M. İlaç allerjileri. *Güncel Çocuk Sağlığı* 2007;1(2):216-22.
21. Hertl M, Merk HF. Lymphocyte activation in cutaneous drug reactions. *J Invest Dermatol* 1995;105(1):95S-8S.
22. Yawalkar N, Egli F, Hari Y, Nievergelt H, Braathen LR, Pichler WJ. Infiltration of cytotoxic T cells in drug-induced cutaneous eruptions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:847-55.
23. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:250-7.
24. Pramatarov KD. Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 1998;16:367-77.
25. Cantani A. Allergic and pseudoallergic reactions to drugs. Cantani A (Ed). In: *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. Berlin: Springer-Verlag; 2008:1147-203.
26. Morales-Olivas FJ, Martinez-Mir I, Ferrer JM, Rubio E, Palop V. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol* 2000;53(10):1076-80.

27. Stewart D, Helms P, McCaig D, Bond C, McLay J. Monitoring adverse drug reactions in children using community pharmacies:a pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(6):677-83.
28. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329:15-9.
29. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child* 2009;94:724–728.
30. Aagaard L, Christensen A and Hansen E H (2010), Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 70: 481–491.
31. Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, Williamson P. Adverse drug reactions in children--a systematic review. *PLoS One* 2012;7(3):e24061.
32. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Hefele B, Tomlin S, Jackman J, Lee K, Hon KL, Ong J, Ghaleb M, Chua SS, Hui TM, Rascher W, Neubert A. Adverse Drug Reactions in Children--International Surveillance and Evaluation (ADVISE): a multicentre cohort study. *Drug Saf* 2012 Jun 1;35(6):481-94.
33. Telechea H, Speranza N, Lucas L, Giachetto G, Nanni L, Menchaca A. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Farm Hosp.* 2012 Aug 4. [Epub ahead of print]
34. 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.
35. 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.
36. Macy E, Poon KY. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med* 2009;122:178.e1-7.
37. Miller GC, Britth HC, Valenti L: Adverse drug events in general practice patients in Australia. *Med J Aust* 2006;184:321-324.
38. 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.
39. Sayar E. Edirne İl Merkezindeki İlk Öğretim Okulları 1-5. Sınıf Öğrencileri Arasında Ters İlaç reaksiyonlarının Prevalansı (Uzmanlık tezi). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
40. Bourgeois FT, Mandl KD, Valim C, Shannon MW. Pediatric Adverse Drug Events in the Outpatient Setting: An 11-Year National Analysis. *Pediatrics* 2009;124 (4);e744-750.

41. Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, Jernigan DB, Schroeder TJ, Shehab N, Pollock DA. National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events in Children and Adolescents. *J Pediatr* 2008;152:416-21.
42. McKenzie MW, Stewart RB, Weiss CF, Cluff LE. A pharmacist based study of the epidemiology of adverse drug reactions in pediatric medicine patients. *Am J Hosp Pharm* 1973;30:898-903.
43. Whyte J, Grenan E. Drug usage and adverse drug reactions in pediatric patients. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:767-75.
44. Mitchell AA, Goldman P, Shapiro S, Slone D. Drug utilisation and reported adverse drug reactions in hospitalised children. *Am J Epidemiol* 1979;110:196-204.
45. Choonara IA, Haris F. Adverse reactions in medical inpatients. *Arch Dis Child* 1984;59:578-80.
46. Vazques de la Villa A, Luna del Castillo JD, Galdo-Munoz G, Puche-Canas E. Reacciones adversas causadas por medicamentos en Pediatria. *An Esp Pediatr* 1989;31:49-53.
47. Gill AM, Leach HJ, Hughes J, Barker C, Nunn AJ, Choonara I. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Acta Paediatrica* 1995;84:438-41.
48. Gonzales-Martin G, Caroca CM, Paris E. Adverse drug reactions (ADRs) in hospitalized pediatric patients. A prospective study. *Int J Clin Pharm Ther* 1998;36:530-3.
49. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999;88:965-8.
50. Martinez-Mir I, Garcia-Lopez M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Olivas FJ. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:681-8.
51. McKenzie MW, Marshall GL, Netzloff ML, Cluff LE. Adverse drug reactions leading to hospitalization in children. *J Pediatr* 1976;89:487-90.
52. Yosselson-Supertimes G, Weiss T. Drug related hospitalization in pediatric patients. *J Clin Hosp Pharm* 1982;713:195.
53. Mitchell AA, Lacoutre PG, Sheehan JE, Kaufmann RE, Shapiro S. Adverse drug reactions in children leading to hospital admission. *Pediatrics* 1988;82:24-9.
54. Martinez-Mir I, Garcia-Lopez M, Palop V, Ferrer JM, Estan L, Rubio E, et al. A prospective study of adverse drug reactions as a cause of admission to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42: 319-24.
55. Easton KL, Parsons BJ, Star M, Brien J. The incidence of drug-related problems as a cause of hospital admissions in children. *Med J Austr* 1998;169:356-9.
56. Sanz E, Boada J. Adverse drug reactions in pediatric outpatients. *Int J Clin Pharm Res* 1987;7:169-72.

57. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admission to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *Br Med J* 2000;320:1036.
58. Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Pediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14(7):493-9.
59. Park J, Matsui D, Rieder MJ. Multiple antibiotic sensitivity syndrome in children. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7:38-41.
60. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:305-10.
61. Moseley EK, Sullivan TJ. Allergic reactions to antimicrobial drugs in patient with a history of prior drug allergy. *J Allergy Immunol* 1991;87:226.
62. Adkinson NF Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:567-72.
63. De Weck AL: Pharmacologic and immunochemical mechanisms of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991;11:461-474).
64. Napoleone E. Children and ADRs (Adverse Drug Reactions). *Ital J Pediatr* 2010;36:4.
65. Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Hostenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:158-67.
66. Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1999;159:2553-60.
67. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm* 1992;49:2229-32.
68. Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *Am J Health Syst Pharm* 1991;48:2611-16
69. Büyüköztürk S. İlaç Alerjileri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004:20-7.
70. Segal AR, Doherty KM, Leggott J, Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007;120:1082-96.
71. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 1999;S4:999-1003.
72. Carpenter GB, Gren DL, Moussavian PA. Review of 430 adverse drug reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:291A.
73. De Weck AL. Drugs as allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:1047-50.
74. Lisi P, Ottaviani M, Perno P. Le reazioni cutanee da farmaci: dati GIRDCA. *Boll Derm Allergol Prof* 1991;6:125.

75. Pastorello EA, Qualizza RM, Luraghi MT. Incidenza delle reazioni da farmaci. Boll Ist Sieroter Milan 1986;65:48-53.
76. Romano A, Di Fonso M, Papa G. Eruzioni cutanee da farmaci: problemi diagnostici ed osservazioni in 437 bambini. *Pediatra* 1993;24:6-12.
77. Schuval-Bonagura, Bonagura VR. Antibiotic allergy in HIV children. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:347A.
78. Gruchalla RS. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet* 2000;356:1505-11.
79. Arky RA. Physicians' Desk Reference, 53th Edition. Montvale (N.J.): Medical Economics Company; 1999.
80. Litt J, Pawlak WA. Drug eruption reference manual. New York: The Parthenon Publishing; 1997.
81. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004 Jun 15;140(12):1001-6.
82. Kaptan B. İlaç Allerjilerinde Deri Prik Testi ve İntradermal testlerin Tanısal Değerinin Araştırılması (Uzmanlık tezi). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
83. 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.
84. 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; 58:854–63.
85. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:43–61.
86. Macy E, Schatz M, Lin CK, Poon KY. The falling rate of positive penicillin skin tests from 1995 to 2007. *Perm J* 2009; 13:12–8.
87. Nagao-Dias AT, Barros-Nunes P, Celho HLL, Sole D. Allergic drug reactions. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(4):259-66.
88. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010 Oct;105(4):259-73.
89. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol* 2000;16:349.
90. Tristani-Firouzi P, Petersen MJ, Saffle JR, Morris SE, Zane JJ. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:548.

91. Lee A, Bateman N, Edwards C, Smith JM, Rawlins MD. Reporting of adverse drug reactions by hospital pharmacists: pilot scheme. *BMJ* 1997;315:520–3.
92. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274(1):29–34.
93. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, Goldmann DA. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;285(16):2114–20.
94. Kaushal R, Goldmann DA, Keohane CA, Christino M, Honour M, Hale AS, et al. Adverse drug events in pediatric outpatients. *Ambul Pediatr* 2007;7(5):383–9.
95. Haffner S, Von Laue N, Wirth S, Thürmann, PA. Detecting adverse drug reactions on paediatric wards: Intensified Surveillance Versus Computerised Screening of Laboratory Values. *Drug Saf* 2005;28(5):453–64.
96. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, Neubert A. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011 Dec 14.
97. Fiszenson-Albala F, Auzerie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, Descamps V. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003;149(5):1018–22.
98. Lieber NSR, Riberio E. Adverse drug reactions leading children to the Emergency Department. *Rev Bras Epidemiol* 2012;15(2):265–74.
99. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD, Yeung VW, Khaki ZF, Wong IC. Systematic review of medication errors in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2006;40:1766–76.
100. Kaushal R, Goldmann DA, Keohane CA, Christino M, Honour M, Hale AS et al. Adverse drug events in pediatric outpatients. *Ambul Pediatr* 2007;7(5):383–9.
101. Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J* 2004;45(12):574–7.
102. Demoly P, Viola M, Gomes ER, Romano A. Epidemiology and Causes of Drug hypersensitivity. In Pichler WJ(ed): *Drug Hypersensitivity*. Basel, Karger, 2007,pp2–17.
103. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001;137:765–70.
104. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic associated adverse events. *Clin Infect Dis* 2008;47(6):735–43.
105. Linder JA. Antibiotics for treatment of acute respiratory tract infections: decreasing benefit, increasing risk, and the irrelevance of antimicrobial resistance. *Clin Infect Dis* 2008;47:744–6.

106. Schirm E, Tobi H, van Puijenbroek EP, Monster-Simons MH, Jong-van den Berg LTW. Reported adverse drug reactions and their determinants in Dutch children outside the hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:159-65.
107. Salvo F, Polimeni G, Moretti U, Conforti A, Leone R, Leoni O et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. *J Antimicrob Chemoth* 2007; 60:121-6.
108. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2007;62:857-71.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU Edime, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜBADK 2011/194				
	PROTOKOL ADI	İlaç Reaksiyonu Nedeniyle Kliniğimize Başvuran Olguların Ait Venilerin Retrospektif Değerlendirilmesi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Ulusal	☐ Çok Merkez ☐ Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 16/ 10		Tarih: 17.08.2011			
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Uzm. Dr. Pınar GÖKMİRZA ÖZDEMİR'in yan dal tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜBADK Yönergesi						
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	☐ H ☐	☐ H ☐	<i>[İmza]</i>
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	☐ H ☐	☐ H ☐	<i>[İmza]</i>
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	☐ H ☐	☐ H ☐	<i>[İmza]</i>
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	☐ H ☒	☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	☐ H ☐	☐ H ☐	<i>[İmza]</i>
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	☐ H ☒	☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	☐ H ☐	☐ H ☐	<i>[İmza]</i>
Prof. Dr. Erhan TABAKOĞLU Üye	Göğüs Hastalıkları	T.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları A.D.	E	☐ H ☒	☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Doç. Dr. Figen KULOĞLU Üye	Enfeksiyon Hastalıkları	T.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları A.D.	K	☐ H ☒	☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	☐ H ☐	☐ H ☐	<i>[İmza]</i>
Prof. Dr. Yener YÖRÜK Üye	Göğüs Cerrahisi	T.Ü.T.F. Göğüs Cerrahisi A.D.	E	☐ H ☐	☐ H ☐	<i>[İmza]</i>
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	☐ H ☒	☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Doç. Dr. Ümit Nusret BAŞARAN Üye	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ H ☒	☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	☐ H ☐	☐ H ☐	<i>[İmza]</i>
Avukat Gülden ATILLA ÖZTÜRK Üye		T.Ü. Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğü	K	☐ H ☒	☒ H ☐	<i>[İmza]</i>

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENGLİ
Dekan

[İmza]

Ek 2

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

İLAÇ ALLERJİSİ: ANAMNEZ FORMU

ŞİKAYETİ:

.....
.....
.....

İLAÇ REAKSİYONU: (reaksiyonlar görülme sırasına göre numaralandırılabilir)

■ DERİ BULGULARI:

- ☐ Makülopapüler döküntü
- ☐ Maküler döküntü
- ☐ Ürtikeryal döküntü
- ☐ Akut generalize ekzantamöz püstüloz
- ☐ Ekzematoid ekzanem
- ☐ Eritema eksudativum multiforme
- ☐ Büllöz ekzanem
- ☐ 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 :

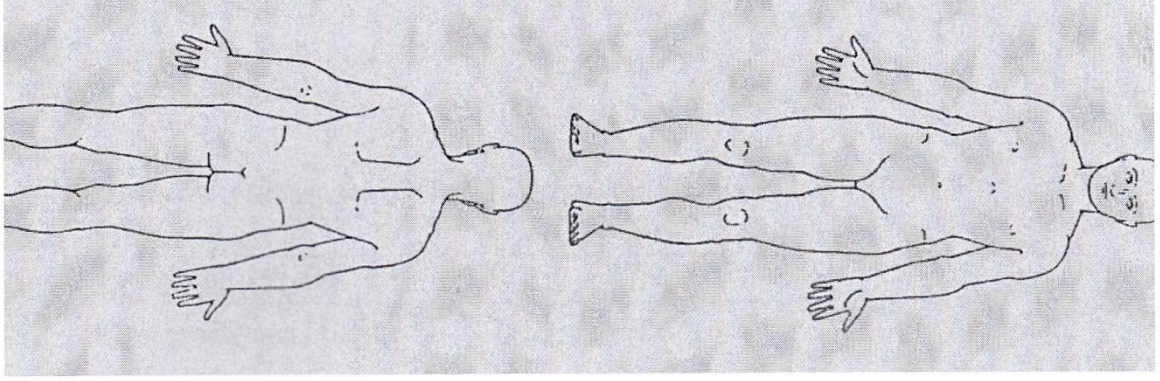
■ AYIRICI TANI :

- ☐
- ☐
- ☐

■ KATKIDA BULUNAN FAKTÖRLER :

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

■ LEZYONLARIN DAĞILIMI VE YERİ



■ GASTROİNTESTİNAL VE SOLUNUM SİSTEMİ SEMPTOMLARI:

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

■ EŞLİK EDEN SEMPTOMLAR:

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

■ KARDİOVASKÜLER 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:

☐ 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, Hypenoptera venom allerjisi, lateks allerjisi, vb.)

4) ÖNCEKİ İLAÇ REAKSİYONLARI:

☐ Local anestezikler ☐ Genel anestezikler

5) ÖNCEKİ AŞI REAKSİYONLARI: ☐ Hayır ☐ Evet

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

AİLE HİKAYESİ: Allerji / İlaç allerjisi:

.....
.....