



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BURSA İL MERKEZİNDEKİ İLKÖĞRETİM OKULLARI
ÖĞRENCİLERİ ARASINDA İLAÇ ALLERJİSİ SIKLIĞI

Dr. Kezban İPEK

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



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

BURSA İL MERKEZİNDEKİ İLKÖĞRETİM OKULLARI
ÖĞRENCİLERİ ARASINDA İLAÇ ALLERJİSİ SIKLIĞI

Dr. Kezban İPEK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Nihat SAPAN

BURSA - 2011

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	16
Bulgular.....	18
Tartışma ve Sonuç.....	25
Kaynaklar.....	33
Ekler.....	38
Teşekkür.....	46
Özgeçmiş.....	47

ÖZET

Günümüzde özellikle pediatrik populasyonda alerjik hastalıklar giderek artmaktadır. Çocuklarda kullanılmak üzere onay verilen ilaçların sayısı arttıkça, istenmeyen ilaç reaksiyonlarına daha sık rastlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ilacın tanı, tedavi veya profilaksi amacıyla uygun dozda kullanımı sırasında oluşan istenmeyen ve zararlı yanıtı ilaç reaksiyonu olarak tanımlamaktadır. Oluşumunda IgE veya T hücre aracılıklı hipersensitivite reaksiyonlarının yer aldığı ilaç reaksiyonları ilaç alerjisi olarak tanımlanmaktadır. Hafif bir ürtikerden şiddetli anafilaksiye kadar değişen farklı klinik tablolar ortaya çıkabilir.

Çocuklarda ilaç reaksiyonlarının sıklığını araştıran çalışmalar nadirdir. Çalışmamızda Bursa il merkezindeki ilköğretim okullarında 1-8. sınıf arası çocuklarda ilaç alerjisi sıklığını araştırdık. Bursa il merkezinde rastgele seçilmiş dört ilköğretim okulunda yaşları 6-15 arasında olan 4500 öğrenciye aileleri tarafından doldurulmak üzere anket formları dağıtılmış olup, bunlardan 3944'ü doldurulmuş bir halde toplanmıştır. Çalışmamızda kullanılan anket formu; çocuğun yaş ve cinsiyet bilgileri ile bugüne kadar ilaç alerjisi olup olmadığı, ilaç alerjisi olmuşsa hangi ilaca karşı alerji geliştiği, ne tür belirtiler görüldüğü ile ilgili sorular içermektedir.

Çalışmamızda, aileler tarafından herhangi bir zamanda ilaç allerjisi olduğu bildirilen öğrencilerin oranı %5.2 olarak bulundu. Doktor tarafından ilaç alerjisi tanısı konulan olgular ise %2.7 olarak bulundu. İlaç alerjisi nedeni olarak, ilaç grupları arasında antibiyotikler (%83) ilk sırada yer alıyordu. İlaç alerjisi bildirilen olgularda en fazla deri bulgularının görüldüğü (%94.1) saptandı.

İlaç alerjilerinin standart anket formları ile araştırıldığı çok merkezli çalışmaların yapılması, görülme sıklığını daha doğru bir şekilde

gösterilmesine olanak sağlayacaktır. Hekimlerin ve toplumun ilaç allerjileri konusundaki farkındalığının arttırılması daha akılcı ilaç kullanımını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: İlaç alerjisi, epidemiyoloji, anket.

SUMMARY

Prevalence of Drug Allergy among School Children in Bursa Province

The prevalence of allergic diseases tends to be rising among pediatric population. With the approval of new drugs in pediatric care, drug related reactions are seen more commonly. World Health Organization (WHO) describes drug reaction as “noxious or unintended reaction to a drug that is administered in standard doses by the proper route for the purpose of prophylaxis, diagnosis, or treatment”. Drug reactions mediated by IgE and T-Cell related hypersensitivity are called “drug allergy”. The clinical characteristics of drug allergy can vary and mimic all allergic diseases in a wide spectrum between mild urticaria and anaphylaxis.

There are only a few studies about prevalence of drug reactions among pediatric population. In our study we have investigated the prevalence of drug allergy among school children in Bursa Province. We have deployed questionnaire forms to 4500 students in four randomly selected primary schools in Bursa Centrum. 3944 questionnaire forms returned back. The questionnaire form includes questions about age, sex, presence of drug allergies and their characteristics.

In our study the percentage of children whose drug allergy recognized by their parents was 5.2%. The percentage of children whose drug allergy was diagnosed by a doctor was 2.7%. Antibiotic related allergies were the most common with 94.1% of all drug allergies. Skin lesions were most common symptom and were seen in 94.1% of drug allergies. Public awareness and sensitivity can be constituted by multicenter studies investigating this topic by using standard questionnaire forms.

Key words: Drug allergy, epidemiology, questionnaire.

GİRİŞ

Son yıllarda özellikle gelişmiş toplumlarda çocukluk çağı alerjik hastalıkları giderek artmaktadır (1). İlaç alerjileri, ilaçlarla ortaya çıkan immunolojik reaksiyonları tanımlar. Bu reaksiyonlar arasında Ig E ve T hücre aracılıklı hipersensitivite reaksiyonları gerçek ilaç reaksiyonlarını ifade eder (2). Günümüzde teşhis ve tedavi amacıyla kullandığımız ilaçların hızla artışına paralel olarak istenmeyen ilaç reaksiyonlarına daha sık rastlanmaktadır. Araştırmalar, ilaç alerjilerinin sık kullanılan ilaçlara bağlı olduğunu düşündürmesi ile birlikte ilaç güvenliği önem kazanmıştır (3). Günümüze kadar çocuklarda yapılan çalışmalarda ilaçların etkinliği ön plana çıkarılırken, ilaç güvenliğine daha az değinilmiştir (4).

İlaç alerjisi, diğer alerjik hastalıklar ile karşılaştırıldığında en ağır klinik tabloya sebep olabilen dolayısı ile ihmal edildiğinde hayatı tehdit edebilen bir durumdur. Bir meta-analize göre, erişkinlerde ve çocuklarda ölüme yol açan nedenler arasında ilaç alerjileri dördüncü sırada yer almaktadır (5). Bu veriler sonrası çocuklarda ilaç alerjilerinin sıklığı önem kazanmıştır. Çocuklarda ilaç alerjilerinin sıklığı daha çok hastaneye başvuran ve hastanede yatan hastalarda araştırılmıştır (6). Hastane dışında tedavi alanlarda benzer çalışmalar nadirdir. Ülkemizde bu konuda yapılan ilk çalışma 2008 yılında yayınlanmıştır. Doğu Karadeniz bölgesindeki 6 kentte yapmış çalışmada, okul çocuklarında ailelerin bildirdiği ilaç alerji prevalansı %2.8 olarak bulunmuştur (7).

Ülkemizde ilaç reaksiyonları ve alerjilerinin sıklığı ile ilgili detaylı veriler bulunmamaktadır. Çalışmamızda, Bursa il merkezindeki ilköğretim okullarında 1-8. sınıf arası çocuklarda ilaç alerjisi sıklığını ve risk faktörlerini saptamayı hedefledik. Ayrıca ilaçlarla görülen reaksiyonların daha çok hangi grup ilaçlarla ortaya çıktığı, daha sıklıkla hangi organ ve sistemleri tuttuğu ve bulguların ağırlığı konusunda veriler elde etmeyi planladık.

Bu çalışmada kullanılmak üzere bir anket formu hazırladık. Bu çalışma sonrasında elde ettiğimiz bulguların bölgemizde yaşayan çocuklarda

görülen ilaç alerjilerinin sıklığı ve ortaya çıkan klinik tablolar konusunda bilgi vereceği ve daha dikkatli ilaç kullanımı için yol göstereceğini düşünmekteyiz.

1. İlaç Alerjisi Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü bir ilacın tanı, tedavi ve profilaksi amacıyla uygun dozda kullanımı sırasında oluşan istenmeyen ve zararlı yanıtı ilaç reaksiyonu olarak tanımlamaktadır (8). İlaç reaksiyonları immun ve immun olmayan mekanizmalarla gelişir. Hipersensitivite reaksiyonlarının yer aldığı ilaç reaksiyonları ilaç alerjisi olarak tanımlamaktadır (2).

Çok değişik sınıflamalar olmasına karşın, genellikle ilaç reaksiyonları iki alt gruba ayrılır: Tip A (önceden tahmin edilebilen) ve Tip B (önceden tahmin edilemeyen) reaksiyonlar. Tip A reaksiyonlar ilaç toksitesi, ilaç etkileşimleri ve yan etkileri gibi öngörülebilir reaksiyonlar doza bağımlıdır, ilacın bilinen farmakolojik etkileriyle ilişkili olabilir ve kendine özgü yatkınlığı olan hastalarda görülür. Tip B reaksiyonlar ise dozdan bağımsızdır, genellikle ilacın farmakolojik etkileriyle ilişkili değildir. Bunlar arasında idiyosenkrazik reaksiyonlar, alerjik (hipersensitivite) reaksiyonları ve pseudo alerjik reaksiyonlar bulunmaktadır (9) (Tablo-1) .

Tablo-1: İlaç reaksiyonlarının sınıflaması

Tip A reaksiyonlar Örnekler
Yüksek doz Hepatik yetmezlik (acetaminophen)
Yan etkiBaşağrısı, bulantı (metilksantinler)
İndirek etkilerAntibiyotik kullanımı sonrası ishal gelişimi
İlaç etkileşimiMakrolidlerin teofilin düzeyini arttırması
Tip B reaksiyonlar
Intolerans Tek doz aspirin ile tinnitus gelişimi
İdiosenkrazi (farmakogenetik) G6PD eksikliğinde antioksidan ilaçlarla anemi
İmmunolojik ilaç reaksiyonları Beta laktamlar ile anafilaksi

2. Epidemiyoloji

İlaç reaksiyonlarının büyük çoğunluğu Tip A reaksiyonlarıdır (%80). Tip B reaksiyonlar daha az sıklıktadır, tüm ilaç reaksiyonlarının yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır. Bunlar arasında ilaç alerjisi doza bağımlı olmadan Ig E ve T hücre aracılığı ile gelişen, patogenezinde immun mekanizmaların rol oynadığı klinik tablolarıdır (10). İmmün-aracılıklı ilaç reaksiyonları ise tüm ilaç reaksiyonlarının yaklaşık %6-10'unu oluşturmaktadır. Çocukluk yaş grubunda ilaç reaksiyonları ile ilgili veriler çok kısıtlı olmakla birlikte, hastaneye başvuranların %2.09'unda, polikliniğe başvuranların %1.46'sında yatan hastaların ise %9.53'ünde ilaç reaksiyonlarının görüldüğü bildirilmiştir (6). Türkiye'de ilaç reaksiyonları sıklığı ile ilgili detaylı veriler olmamakla birlikte 6-9 yaş arası çocuklarda yapılan bir anket çalışmasında ilaç alerjisi sıklığı %2.8 olarak bulunmuştur (7).

Hipersensitivite reaksiyonlarına en sık yol açan ilaç grubu beta-laktam antibiyotikler ve non-steroid anti-enflamatuar ilaçlardır (NSAİ) (11). Hipersensitiviteye neden olan diğer sık sebepler arasında radyokontrast maddeler, nöromusküler blokan ajanlar, anti epileptik ilaçlar vardır (12).

Epidemiyolojik çalışmalar, makülopapüler döküntüler ve ürtiker gibi kütanöz reaksiyonların ilaç alerjilerindeki en sık klinik bulgular olduğunu göstermiştir (11). Nadir olarak, ilaçlar toksik epidermal nekrolizis, Steven-Johnson sendromu ve immün hepatit gibi daha ciddi ve potansiyel olarak hayatı tehdit edebilecek klinik tablolara neden olabilirler.

3. İmmunopatogenez

İmmün yanıtın oluşabilmesi için immun sisteme antijen sunumunun olması (duyarlanma) ve bunun immünopatolojik mekanizmaları aktive etmesi gerekmektedir. Farmakotik ajanların birçoğu sade bir yapıda ve küçük molekül ağırlığındadır, bu yüzden çoğunlukla alerjen niteliği yoktur. Genel olarak immunolojik reaksiyonları başlatan antijenler multivalan yapıdadır (10). Küçük kimyasalların (<1kDa) çok değerlikli olabilmesi için iki yol vardır.

Penisilin gibi ilaçlar fizyolojik şartlar altında, hücre yüzeyindeki ve plazmadaki makromoleküllere kovalent olarak bağlanıp çok değerlikli haptent-taşıyıcı kompleksleri oluşturur. Penisilin gibi Beta-laktam antibiyotiklerde kritik kimyasal yapı beta-laktam halkasıdır, bu yapı anstabil ve kolaylıkla proteinlerdeki lizin rezidülerini asetile eder. Bu da penisilin spesifik immün yanıtta sonuçlanır. Beta-laktam halkasına karşı oluşan spesifik IgE, anafilaksi ile ilişkili iken, penisiloin grubuna karşı oluşan IgE yanıtları klinik olarak ürtikeryal reaksiyonlardan sorumludur (13). Penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler bi-siklik çekirdeğe sahiptir. Bu da ilaçlara karşı oluşan immün yanıtlarda kolayca çapraz reaksiyona yol açabilmektedir. Diğer basit ilaçların reaktif olmayan makromolekülleri, ilaç metabolizması esnasında reaktif ara formlara dönüşebilir (14, 15). Metabolizma çoğunlukla karaciğerde sitokrom p-450 enzimleri ile gerçekleştirilir (16, 17).

Son zamanlarda ilaç immünojenitesinde başka olasılıklar da açığa çıkmıştır: Pichler ve meslektaşları bu teoriye 'ilaçların immün reseptörler ile farmakolojik etkileşimi', '*p-i* konsepti' (pharmacological interaction) adını vermişlerdir (18, 19). Bu konseptte göre, proteinlere kovalent olarak bağlanamayan bir ilaç, T hücrelerindeki hücre reseptörlerine direk olarak bağlanmadan immün sistemi aktive edemez. İlaç T hücre reseptörlerine yeterli oranda affinite gösterebiliyorsa, T hücrelerinde sitokin yapımı, proliferasyonu ve sitotoksinite için stimülasyonu ortaya çıkabilir. Bu durumda ilaçla daha önceden karşılaşma gerekli değildir. T hücreleri uyarılır, cildi ve diğer organları infiltre eder. Böylece gözlenebilen ilaç döküntüleri ve hepatit gibi T hücrelerinin rol aldığı enflamasyonlar görülür.

İlaç alerjisi için en büyük risk faktörü sistemik viral enfeksiyonlardır, çünkü viral enfeksiyonlar T hücrelerinin yanıt eşliğini düşürmektedir. İlaç alerjisinde özellikle etkilenen cilttir. Cilt, çok sayıdaki T hücresi için bir havuz özelliği taşır. Bunların bir kısmı hafıza-etkili hücreler olup, immünojenik bir madde cilt bariyerine penetre olduğu zaman reaksiyon gösterir (20). Bu durum ilaç alerjisindeki yaygın cilt tutulumunu açıklamaktadır.

Bir kısım genetik, metabolik ve çevresel faktörün ilaçlara karşı oluşan spesifik immün yanıtı arttırdığı bilinmektedir. İlaç alerjisi, belli HLA allelleri ile

ilişkilidir (21, 22). Mesela, karbamezapine karşı gelişen Stevens-Johnson sendromu ile Çin ırkındaki HLA-B1502 geni arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Fakat daha hafif, makülopapüler deri döküntüsü olan Çin'li hastalarında HLA-B1502 ilişkisi saptanmamıştır (23). Allerjenik ilaçlar immünopatolojik reaksiyonların tamamını indükleyebilir (Tablo-2).

Gell ve Coombs sınıflandırma sistemi (Tablo-2), ilaç aşırı duyarlılığı klinik semptomlarına yol açan immün mekanizmaları tanımlar (24-26). Bununla birlikte bazı ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında baskın immün mekanizmayı destekleyen kanıt olmadığından sınıflandırılmaları güçtür. Bunlar arasında bazı kutanöz ilaç reaksiyonları (makülopapüler raş, eritrodermi, ekfoliyatif dermatit) ve spesifik ilaç hipersensitivite sendromları (karbamazepin ile antikonvülzan hipersensitivite sendromu) sayılabilir (24).

Tablo-2: İlaç alerjisinde Gell ve Coombs sınıflandırması (24, 27).

Tip	Mekanizma	Klinik bulgular	Görülme zamanı
I	Anafaktik (IgE aracılı)	Akut anafaksi Ürtiker	Dakikalar veya saatler sonra
II	Kompleman aracılı sitolizis (IgG/IgM)	Hemolitik anemi, Tromositopni	Değişken
III	İmmün kompleks aracılı	Serum hastalığı İlaç ateşi Bazı cilt erüpsiyonları Vaskülitler	1-3 hafta sonra
IV	Gecikmiş veya hücresele Hipersensitivite	Kontakt dermaiti Molibiform erüpsiyonlar İntertisyel nefrit SJS/TEN Hepatit	2-7 gün sonra

İlaç alerjisinde Gell ve Coombs sınıflandırılması T hücre alt grup ve işlevlerinin detaylı analizinin yapılmadan önce kullanılıyordu. İmmünolojik araştırmalar artıkça, bütün alerjik reaksiyonlarda T hücrelerinin rol oynadığı

görülmüştür. Bu nedenle T hücre bağımlı immün patoloji tip IVa-IVd alt gruplarına dağıtılmıştır (28). Bu alt sınıflandırma T hücrelerinin farklı sitokin üretimine göre yapılmıştır

3.1. TİP IVa

Tip IVa reaksiyonları Th1 hücrelerine bağlı oluşan immün yanıttır. Th 1 hücreleri interferon γ salgılayarak makrofajları aktive eder, tip II ve tip III reaksiyonlardaki (IgG1,IgG3) antikor üretimini tetikler Ayrıca proinflamuar cevaplar (tümör nekroz faktör, Interlökin-12) ve CD8+ T hücre cevaplarında uyarıcıdır.

3.2. Tip IVb

Tip IVb reaksiyonlarında Th2 hücreleri rol oynar. B hücrelerinin IgE ve IgG4 üretimini, makrofaj aktivasyonunu, mast hücreleri ve eozinofillerin cevaplarını düzenleyen IL-4 , IL-13 ve IL-15 sitokinlerini salgılar (28). Böylece tip 4 reaksiyonlar bronşlarda ve nazal mukozada geç fazda alerjik reaksiyonlara yol açmaktadır.

3.3. Tip IVc

T hücrelerinin kendisi de sitotoksik etkili hücreler gibi davranabilir. Dokuya göçer ve dokudaki hepatositler veya keratinositler gibi doku hücrelerini perforin/granzim B ve Fas ligand bağımlı olarak öldürür (29,30). Bu gibi reaksiyonlar gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilir. Bu durum monosit, eozinofil veya PNL'lerin üretimi ve aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Sitotoksik hücreler, nötrofilik inflamasyonun görüldüğü makülopapüler ve büllöz deri lezyonlarında ve kontakt dermatitte önemli rol oynamaktadır. Tip 4 reaksiyonlarda, Stevens-johnson sendromunda olduğu gibi büllöz deri reaksiyonları ve toksik epidermal nekrolizis görülebilir.

3.4. Tip IVd

Nadiren T hücrelerinin steril nötrofilik inflamasyona yol açabilmektedir. Ciltteki steril inflamasyonun tipik örneği AGEp (akut jeneralize eritematöz püstülosis)'tir. İlacın tetiklediği bu reaksiyonda, CXCL8 ve GM-CSF üreten T hücreleri nötrofilik lökositleri aktive eder (31). AGEp'ten başka, Behçet hastalığı, püstüler psoriasis ve prokainamid, fenitoin, izoniazd, sulfasalazin, amiodaron, minosiklin, penisilamininde gibi birçok ilaçta görülen,

ilacın indüklediği lupus benzeri sendromda da T hücre reaksiyonları saptanmıştır (32).

4. Risk Faktörleri

İmmünolojik ilaç reaksiyonlarının klinik bulguları birçok risk faktörüne bağlı olarak değişmektedir. Bu ilacın kendisiyle, ilacın kullanıldığı hastalıkla veya ilacı alan hastanın durumu ile ilişkili olabilir. Özellikle tip 2 ve tip 3 reaksiyonlarda yüksek dozla, uzun sürede ve tekrarlayan ilaç kullanım önemli bir risk faktörüdür. Kronik hastalıklarda aynı ilaçlar ile sık ve tekrarlayan tedaviler veya çapraz reaksiyon veren ilaçlar alerjik reaksiyonlara yol açabilir (33, 34). Örneğin Allopurinol aminopenisilinler ile birlikte uygulandığında, ilaç alerjisine bağlı ekzematöz deri lezyonlarının görülme oranını belirgin olarak artmaktadır (35). Ayrıca hepatik ve renal yetmezlik varlığında ilacın metabolizması ve vücuttan atılımı bozulacağından alerji görülme olasılığı artar (36, 37).

Daha önce aynı ilaca veya başka bir ilaca karşı alerji hikayesi olan hastalar ilaç alerjisi açısından risk taşır. Örneğin penisilin dışı ilaçlara alerjisi olanlarda uygulanan penisilin testi negatif olsa da anaflaksi geçirme riski açısından daha dikkatli olunmalıdır (38). Çalışmalarda ilaç alerjisinde ailesel bir yatkınlık gösterilmiştir (39). Anne ya da babada ilaç alerjisi öyküsü olanlar, olmayanlara göre ilaç alerjisi açısından 15 kat fazla bir risk taşımaktadır (40, 41). Bu durumun en sık penisilin alerjisinde görüldüğü bildirilmiştir (41, 42). İlaçları metabolize eden enzimlerdeki ailesel genetik yatkınlık, immun yetmezlik, AIDS, EBV enfeksiyonu gibi bazı hastalıklar ilaç alerjisi riskini artırmaktadır.

5. Ayırıcı Tanı

Tip B reaksiyonlar; psödoalerjik, idyosinkrazik ve intoleran şeklinde sınıflandırılır. Psödoalerjik reaksiyonlar opiat, vankomisin veya radyokontrast madde gibi ilaçlara bağlı direkt mast hücre aktivasyonu ve

degranülasyonu sonucu gerçekleşir. Klinik olarak tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarından ayırt edilememekle birlikte ilaç spesifik IgE gerektirmezler, “anafilaktoid” olarak adlandırılır (43). Radyokontrast ilaç infüzyonunda bazofili ve mast hücrelerinden histamin salınımının hipertonsiteye bağlı olduğu düşünülmektedir (44, 45). İzotonik, özellikle iyonik olmayan kontrast madde infüzyonu ile ilaç reaksiyonları önemli derecede azaltılmıştır (46). Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda radyokontrast madde infüzyonundan önce kortikosteroid ve antihistaminik ile premedikasyon uygulanmasının anafilaktoid reaksiyon riskini 5-10 kat azaltılabildiği gösterilmiştir. İdyosinkrazik reaksiyonlar, ilacın bilinen farmakolojik etkisiyle açıklanamayan abartılmış reaksiyonlardır ve popülasyonun küçük bir kısmında ortaya çıkarlar. Klasik örneği, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan kişilerde ilacın tetiklediği hemoliz reaksiyonudur. Tek dozda aspirin sonrası kulak çınlaması ilaç intoleransı için örnek gösterilebilir. Ayrıca Aspirin ve NSAID’ler daha önceden astımı olan hastalarda akut bronkospazmı alevlenmesini indükleyebilir. Bu sendromda siklooksijenaz inhibisyonun (özellikle COX-1) neden olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalar bu sendromun genetik yatkınlığı olanlarda görüldüğünü öne sürmektedir. Alerjik olmayan ilaç hipersensivite cevapları gerçek ilaç alerjisinden kesinlikle ayrılmalıdır çünkü, yönetim seçenekleri, önemli tedavi sürecinin gidişatı değişir.

6. Klinik Bulgular

İlaç alerjilerinde en sık deri reaksiyonları gözlenir. Deri bulguları arasında en sık makülopapüler deri döküntüleri görülür, genellikle ilaç alımında birkaç gün sonra ortaya çıkar. Ürtiker, anjioödem gibi daha ciddi semptomlar ise genellikle saatler içinde ortaya çıkar. Deri bulgularının en ağır formları Stevens- Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis ve eksolyatif dermatittir. Hastanede yatan hastaları %96’sında deride döküntü, %30’unda sistemik belirtiler görülürken %5.2’ sinde Stevens-Jhonson gibi ciddi reaksiyonlar görülmüştür (47) .

DRESS sendromu, hayatı tehdit eden multiorgan inflamasyonu olan diğerk bir kutanöz ilaç reaksiyonudur, diğerk ilaç reaksiyonlarından farkı genellikle 2-8 hafta sonra başlaması ve ilaç kesildikten sonra bile haftalarca ya da aylarca devam edebilmesidir (48). Klinikte en çok korkulan durum ilaca bağılı anafilaksi gelişmesidir. Aylık benzatin penisilin G kullanan 1790 hastanın incelendiğı bir çalışmada hastaların %3.2'sinde penisiline bağılı reaksiyon, %0.2'sinde anafilaksi ve %0.05'inde ölüm gözlenmiştir.

İlaç alerjisinde klinik belirtilerin ortaya çıkış süresi immün mekanizmaya göre (Tablo-2) değışmekle birlikte, 'ani', 'hızlı' ve 'geç' şeklinde ayrılmıştır (49-50). Ani fazda reaksiyonlar 1 saate kadar ortaya çıkarlar. Ürtiker, larinks ödemi, kardiyak aritmi ve şok bu dönemde gözlenebilen reaksiyonlardır. Hızlı faz reaksiyonlarının 1-72 saat arasında gözlendiğı dönemdir. Ürtiker, bronkospazm, ateş, anjioödem görülebilir. Geç reaksiyonlar 72 saatten sonra ortaya çıkarlar. Ateş, makülopapüler döküntü, serum hastalığı, hemolitik anemi, trombositopeni, vaskülit, Stevens-Johnson sendromu bu dönemde gözlenirler.

'European Network of Drug Allergy' (ENDA) 1999 yılında 'İlaç aşırı duyarlılığı soru formu' ile ilaç alerjisi semptomlarını düzenlemiştir (51). Bunun dışında, ilaç alerjisinin sistemik veya organa yönelik etkilerine göre klinik sınıflandırması 2008 yılında, son düzenlenen şekliyle Tablo-3'de gösterilmiştir (27).

Tablo-3: Allerjik ilaç reaksiyonlarında klinik sınıflama (27).

Organ Spesifik Reaksiyonlar	Klinik Bulgular
Deri	Ekzantem, ürtiker/anjioödem, fiks ilaç erüpsiyonu, püstüller, büllöz lezyonlar, SJS, TEN, kutanöz lupus
Hematolojik	Hemolitik anemi, trombositopeni, granülositopeni
Hepatik	Hepatit, kolestatik sarılık
Pulmoner	Pnömonitis, fibrozis
Renal	İntertisyel nefrit, membranöz glomerulonefrit
Multiorgan Reaksiyonlar	
Anafilaksi	Ürtiker/anjioödem, bronkospazm, gastrointestinal semptomlar, hipotansiyon
DRESS	Deri döküntüleri, ateş, eozinofili, hepatik yetmezlik, lenfadenopati
Serum Hastalığı	Ürtiker, ateş, artralji
SLE	Artralji, myalji, ateş, halsizlik
Vaskülit	Kutanöz veya visseral

7. İlaç Alerjilerinde Tanı

İlaç reaksiyonlarının tanısı, ayrıntılı öykü ve fizik muayeneye dayanır. Bunun yanında bazı laboratuvar testleri de tanıda yardımcı olabilir, ancak bunların katkıları genellikle sınırlıdır. İlaç alerjisinden şüphelenmek tanıda ilk adımdır (52). İkinci adım olan öyküde, kullanılan tüm ilaçlar ve dozları, ilk temastan reaksiyon oluşuncaya kadar geçen süre ve ilaç metabolizmasını etkileyebilecek bir hastalık varlığı sorgulanmalıdır (53). Çocukluk çağında birçok viral enfeksiyon döküntüye neden olarak ilaç alerjisi ile karışabilmektedir, döküntüye kaşıntının eşlik etmemesi ve boğaz ağrısı lenfadenopati ateş gibi belirtilerin görülmesi sıklıkla enfeksiyonu gösterir Fizik muayenede en sık deri reaksiyonları görüldüğünden deri dikkatle incelenmelidir (54). Hastada oluşan reaksiyonun bilinen hipersensitivite reaksiyonlarından hangisi ile uyumlu olduğuna karar verdikten sonra tanı için yapılacak teste karar verilir.

8. Laboratuvar testleri

Laboratuvar incelemelerinde eozinofili, proteinüri veya trombositopeni gibi bulgular ilaç alejisini destekleyebilir (27, 49). Vakaların az bir kısmında, spesifik testlerden yararlanılır. Bunlar, in vivo (deri testleri, yama testi ve

provokasyon testi), in vitro (ilaç spesifik IgE, ilaç spesifik IgG ve IgM, lenfosit proliferasyon testi) ve diğer testleri (mediyatör salınımı, kompleman aktivasyonu, immünkompleks aranması) içerirler (52). Nadiren doku biyopsisinden yararlanılabilir.

8.1 Deri testleri

Epidermal ve intradermal testler spesifik bir antijene karşı Ig E antikollarının varlığını göstermenin en hızlı ve güvenilir yoludur (46, 55, 56). Yabancı antiserum, hormonlar, enzimler ve toksoidler gibi yüksek molekül ağırlıklı bileşikler için yapılabilir. Bunun dışında penisilin alerjisini saptamak için de kullanılabilir fakat diğer antibiyotiklerin çoğu için yapılamaz. İlaç alerjilerinin çoğu ana bileşikten çok metabolite bağlıdır ya da stabil değildir ve alerjik olması için proteinlere bağlanması gerekir. Penisilin dışında çoğu ilaç için metabolitler belirlenememiştir. Penisilin ile yapılan deri testinin hipersensitivite için pozitif prediktif değeri %60'tır, deri testi negatif ise hastaların %97-99'u hızlı bir reaksiyon riski olmadan ilacı tolere eder (9). Penisilin dışındaki antibiyotiklerin pozitif ve negatif prediktif değerleri tam olarak belirlenememiştir, örneğin pozitif selafosporin deri test anlamlı kabul edilirken, negatif test hipersensitiviteyi dışlamamaktadır (57). Erken başlangıçlı Ig E aracılı hipersensitivite reaksiyonlarında prick testi ve intradermal testler yapılmalıdır. Geç başlangıçlı makülopapüler döküntüler, ilaç alerjisinin en yaygın formudur, ve genelde T hücre aracılıdır (31,58). Son zamanlardaki çalışmalar hem yama testi hem de geç okunan intradermal testlerin gecikmiş yanıtla tanı koymada fayda sağlayabildiğini göstermektedir (59).

8.2 In Vitro Testler

Erken tip ilaç alerjisinde Ig E antikoru ölçümü pozitif deri testlerinin doğrulanmasında faydalı olmuştur (60). Penisilinler, insulin, kas gevşeticiler ve kinolonlar gibi sınırlı sayıda ilaçta kullanılabilir. Penisilin majör determinant (PPL) için bakılan Ig E için duyarlılık, cilt testi ile karşılaştırıldığında %65-85; cilt testi ve ilaç provakasyonu ile karşılaştırıldığında %32-59 olduğu bildirilmiştir.

Flow sitometri ile bazofil uyarı testi (FAST), penisilin, aspirin/NSAID'ler ve nöromusküler blokör ajanlar gibi ilaçların hipersensitivitesi araştırılmak için flow sitometrisi ile CD63, CD203c, CD69 yüzey antijenleri ölçülerek bazofil aktivasyonunun ölçülmesidir (61, 62). İlaç alerjisi değerlendirilmesinde duyarlılığı %36-97.7, özgüllüğü %90-95 olarak bildirilmiştir.

İlaç uygulandıktan sonra lökositlerden salınan sistenil lökotrien ölçümü ile flow sitometrisinin tanı değerinin artırılması önerilmiştir (63). Alerjik reaksiyonun ilk 4 saati içinde alınan β triptaz (>1 ng/mL) veya plazma histamin (>10 nmol/mL) düzeyleri, mast hücresi ve bazofil aktivasyonunu gösterir (64).

İlaç alerjenlerine karşı oluşan IgG, IgM veya IgA ölçümünün klinik olarak kullanışlı olduğu hala kanıtlanamamıştır. Penisilol determinantına karşı IgG antikoru, yüksek doz tedavi gören hastaların yarısında yüksektir, ama IgG cevabı ilaç alerjisi değerlendirilmesi için uygun değildir (65, 66). Total hemolitik kompleman (CH50) ve kompleman proteinleri (C3 ve C4) immün kompleks bozukluklarında (serum hastalığı sendromu gibi) kompleman aktivasyonu ve şiddetini göstermede kullanışlı belirteçlerdir. Ancak bu tanı testleri spesifik ilaç alerjisinde tanı koymak için yeterli değildir (9).

8.3 İlaç Provakasyon Testleri

İlaç alerjisi için en duyarlı tanı testi ilaç provakasyon testidir (DPT). Provakasyon testi ilacın belli oranda arttırılan dozlarla ve çeşitli yollarla (oral, parenteral, konjonktival) verilmesidir (67). Eş zamanlı ve çoklu ilaç verilirken reaksiyon oluştuğunda sorumlu ajanı doğru bir şekilde tanımlamak çok önemlidir. İlaç provakasyon testi hastanın bireysel kar-zarar oranı belirlendikten sonra düşünülmesi ve sadece tecrübeli personelle ve uygun şartlarda yapılmalıdır. Prosedürün önceliği hastanın onamının alınmasıdır. Toksik epidermal nekrolizis, Stevens-Johnsons ve mukozal membran tutulumu gibi yaşamı tehdit eden reaksiyonlarda provakasyon testleri kontraedikedir.

Deri testi negatif ise şüphelenilen ilaç dozunun 1:10000 ve 1:10'u arasında başlanarak provakasyon yapılır. Seri dozlar en az 30-60 dakikalık

aralıklarla 3 kat arttırılmalıdır. Tip 1 reaksiyon hikayeli hastalar için en fazla 4-5 kat artan dozlar ile genellikle bir gün içinde tamamlanır. Hızlı olmayan tipte reaksiyonlar için, DPT günler ya da bazen haftalar sürebilir. Placebonun dahil edilmesi yalancı negatifliği engellemek amacıyla gereklidir. Gell ve Coombs sınıflandırmasında (Tablo-4) belirtilen immün mekanizmaya göre uygulanabilecek testler Tablo-4'te görülmektedir (49).

9. Tedavi

Allerjik ilaç reaksiyonlarının tedavisi alerjiye neden olan ilacın tanımlanması ve tedavinin durdurulmasını kapsar. Tip 1 reaksiyonlarda H1 antistamikleri semptomları baskılamada kullanılabilir. Eizonofili, proteinüri, artralji, lenfadenopati, ve hepatit gibi ciddi bulguların görüldüğü durumlarda dikkatli takip gereklidir. Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi mukozal yüzeyleri tutan şiddetli sendromlarda genellikle hastaneye yatış gerekir. Yüksek doz steroidler etkili bir ajan olmasına rağmen kullanımı tartışmalıdır. Intravenoz immünglobulin (IVIG) tedavisi bazı hastalarda başarılı sonuçlar göstermiştir.

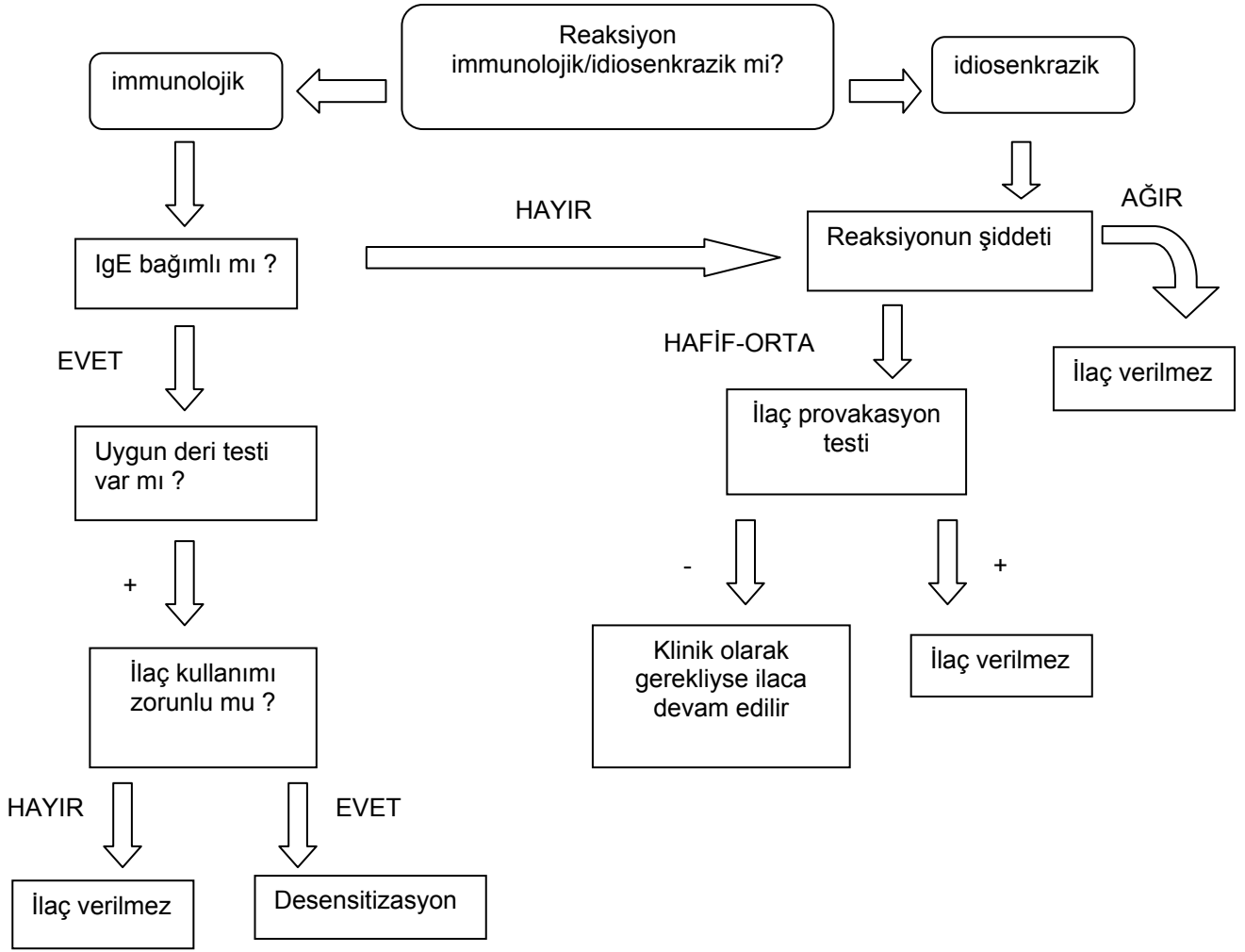
Tanı testleri anaflaktik ataktan iki hafta sonrasına kadar ertelenmelidir. Hangi ilacın alerjiye neden olduğu anlaşılınca, hastanın ilaçtan kaçınması sağlanmalıdır, çapraz reaksiyon yapabilecek ilaçların listesi hastaya verilmeli ve her sağlık kurumuna başvurduğunda ilaç alerjisini bildirmesi yönünde eğitilmelidir. Çapraz reaksiyon genellikle aynı sınıf ilaçlarda görülür. B laktam antibiyotiklerde çapraz allerjik reaksiyon riski düşük olsa da (<%25), tip I mekanizmayla ortaya çıktığı için, deri testleri ve yavaş doz artışı ile (örneğin; genellikle 4-6 saate artan i.v. dozlarda) gözlem altında verilmelidir. Steven-Johnson sendromlu ya da toksik epidermal nekrolizis görülen hastalara çapraz reaksiyon oluşturabilecek ilaçlar verilmemelidir, düşük dozları bile semptomları ortaya çıkarabilir (68).

Tablo-4:Gell ve Coombs sınıflandırmasına göre alerjik reaksiyonların mekanizmalarını belirlemede kullanılan testler (49).

Tip	Mekanizma	Labaratuar testleri
I	IgE aracılı	Deri prick testi RAST FAST
II	Kompleman aracılı sitoliz	İndirek/direk coombs
III	İmmun kompleks aracılı	Kompleman C3/C4 Doku biyopsisi İmmunohistokimyasal testler
IV	Gecikmiş veya hücresele hipersensitivite	Patch (yama) testi Lenfosir proliferasyonu Sitokin ölçümü

10. Desensitizasyon

İlaç alerjisine neden olan hücreleri daha az reaktif hale getirmek için alerjenin artan dozlarda uygulanmasıdır. Belirli bir ilaca karşı spesifik IgE antikor cevabı olan ve başka tedavi alternatifi olmayan hastalarda kullanılır. Desensitizasyona tedavi edici dozun 1/100000 – 1/ 10000'u dozunda başlanarak teropatik dozlara ulaşana kadar her 30-60 dakikada ilaçların artan dozları uygulanır. Çalışmalar penisilin alerjik hastaların %30-80'inde hafif alerjik reaksiyon riskine yol açtığını göstermektedir, riskler hastaneye yatırılmayı ve aydınlatılmış onam almayı gerektirmektedir. Desensitizasyon sonrası IgG ve IgE düzeyleri artar, artan IgG titresi ilaç epitoplarnı etkisizleştirerek IgE'ye bağımlı ilaç reaksiyonları bloke eder (69). İşlem öncesi antihistaminik ve kortikosteroidlerle premedikasyon önerilmemektedir. Premedikasyon öncül semptomları maskeleyebilir ve tavsiye edilenden daha hızlı doz arttırmaya neden olabilir. İlaç alerjisine yaklaşım Şekil 1'de algoritma şeklinde verilmiştir (54, 70).



Şekil-1: İlaç reaksiyonlarına genel yaklaşım (45, 64).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Bursa il merkezinde rastgele seçilmiş 4 ilköğretim okulunda yapılmıştır. Çalışma öncesi Bursa İl Milli Eğitim Müdürlüğünden yazılı izin belgesi alınmış ve seçilen okulların yönetici ve öğretmenleri çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. Çalışmamız Mart-Mayıs 2010 tarihleri arasında yapıldı. Seçilen dört okulda da Anasınıfı, ilköğretim 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8. sınıflarındaki yaşları 6-15 arasında olan 4500 öğrenciye anketler dağıtıldı, bunların 3944'ünden anketler toplandı. Çalışmamızda kullanılan anket formu ekte sunulmuştur.

Anket formunda yer alan sorularda :

- Çocuğun yaş ve cinsiyet gibi kimlik bilgileri
- Bugüne kadar ilaç alerjisi olup olmadığı
- İlaç allerjisi var ise hangi ilaçlara karşı geliştiği
- Hangi reaksiyonların görüldüğü
- Ailede ve çocuktaki alerjik hastalıklar

ile ilgili sorulara cevap verilmesi istendi.

Anketler okullarda çocukların aileleri tarafından doldurulmak ve 3 gün sonra geri toplanmak üzere dağıtıldı. Anket formu dağıtılmadan önce öğrencilere ve öğretmenlere çalışmanın ve amacı ile ilgili kısaca bilgi verildi. Anketi getirmeyen çocuklar için 3 gün sonra okullar tekrar ziyaret edildi.

Çalışma planlandıktan sonra UÜTF Etik Kurul Komitesi'nden onay alındı (08/04/2009 tarih ve 2009-6/29 Nolu karar). Ayrıca ankete katılan öğrencilerin velilerinden yazılı olarak aydınlatılmış onam alındı. Ankette kullanılan onam formu ekte sunulmuştur.

Toplanan anketlerdeki cevaplar bilgisayara girilerek kayıt edildi; istatistiksel analiz Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS 16 paketi ile yapıldı. Çalışmadaki veriler için tanımlayıcı istatistikler (frekans, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler) kullanıldı, veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Ortalamalarla birlikte standart sapma hesaplandı, p değeri < 0.05 olan değerler anlamlı olarak kabul edildi. Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki dağılım

student's t testi, normal dağılım gstermeyenlerde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar Pearson ki-kare ve oran testi ile araştırıldı.

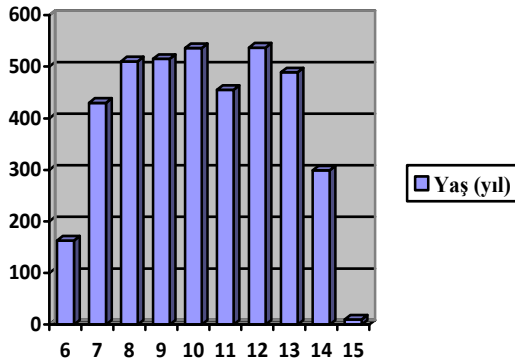
BULGULAR

Toplam 4500 anket dağıtıldı, dağıtılan anketlerin 3944'ü çocukların aileleri tarafından dolduruldu, cevaplanan anketlerin oranı %87.6 idi. Dağıtılan anketlerin 556'sı (%12.3) geri getirilmediği için çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma grubuna alınan olguların yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo-5'de ve Şekil-2'de gösterilmektedir.

Tablo-5: Olguların cinsiyet ve yaşa göre dağılımları.

n (3944)%oranı		
Cinsiyet		
Erkek	1978	50.2*
Kız	1966	49.8
Yaş (yıl)		
6	163	4.1
7	430	10.9
8	510	12.9
9	515	13.1
10	536	13.6
11	455	11.5
12	537	13.6
13	489	12.4
14	299	7.6
15	10	0.3

*p = 0.861



Şekil-2: Olguların yaşa göre dağılımı *p=0.052.

Tablo-5’de görüldüğü gibi çalışma grubundaki olguların 1978’i erkek, (%50.2) ve 1966 ‘sı kız, (%49.8) olarak bulundu. Cinsiyet dağılımına bakıldığında anlamlı bir fark gözlenmemektedir (p=0.861). Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 10.1 ± 2.3 yıl, yaş aralığı 6-15 yıl olarak saptandı. Yaş dağılımına bakıldığında %0.3 ile %13.6 arasında değişmektedir, en fazla katılımın 12 yaş grubunda (537 olgu) ve 10 yaş grubunda (536 olgu) en az katılımın ise 15 yaş grubunda (10 olgu) olduğu görülmüştür. Çalışma grubunda yaş dağılımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.052).

Çalışma grubuna alınan olgularda ilaç allerjisi sıklığı ile ilgili sorulara alınan yanıtlar Tablo-6’da gösterilmiştir.

Tablo-6: İlaç allerjisi ile ilgili sorulara ‘evet’ yanıtı alınan olguların sıklığı

	n (3944)	%oranı
İlaç allerjisi oldu mu? Evet	206	5.2
Son bir yılda ilaç allerjisi oldu mu ? Evet	52	1.3
İlaç allerjisi nedeniyle doktora başvurdu mu ? Evet	140	3.5
Doktor tarafından ilaç allerjisi tanısı konuldu mu? Evet	108	2.7

Tablo-6’da görüldüğü gibi çalışma grubunda yer alan 3944 olgudan 206’sı (%5.2) hayatları boyunca en az bir kez ilaç allerjisi olduğunu belirtmişlerdir. Son bir yılda ilaç allerjisi olduğu belirtilen olguların sayısı 52 (%1.3) olarak bulunmuştur. İlaç allerjisi nedeni ile 140 olgu (%3.5) doktora başvurduğunu belirtmiştir. İlaç allerjisi ile ilgili yakınmalarıyla doktora başvuran 140 olgudan 108’inde (%77.1) doktor tarafından ilaç allerjisi tanısı konulduğu bildirilmiştir. Doktor tarafından ilaç allerjisi olarak kabul edilen 108 olgunun tüm çalışma grubuna oranı ise %2.7 olarak bulunmuştur.

İlaç allerjisi görüldüğü bildirilen olgularda ortaya çıkan klinik bulguların sistemlere göre dağılımı Tablo-7’de görülmektedir. Deri bulguları olarak ciltte döküntü, kaşıntı, kızarıklık, şişlik, solunum sistemi bulguları olarak öksürük, hırıltı, nefes darlığı, ses kısıklığı, göğüs ağrısı, kardiyovasküler sistem bulguları olarak çarpıntı, morarma, bayılma, tansiyon düşüklüğü, göz

bulguları olarak gözde yaşarma, kaşıntı, kızarıklık ve gastrointestinal sistem bulguları olarak bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal ile ilgili sorular soruldu.

Tablo-7: İlaç alerjisi görüldüğü bildirilen olgularda ortaya çıkan klinik bulguların sistemlere göre dağılımı

Klinik bulgular	Görülen olgu sayısı n (206)	%oranı
Tek sisteme ait bulgusu olanlar	147	71.3
Birden fazla sisteme ait bulgusu olanlar	59	28.6
Deri bulguları	194	94.1
Solunum bulguları	48	23.3
GIS	15	7.2
KVS	1	0.4
Göz	12	5.8

Tablo-7’de görüldüğü gibi sadece bir sistemin etkilendiği bildirilen olguların sayısı 147 (%71.3) olup, birden fazla sistemin etkilendiği bildirilen olguların sayısı 59 (%28.6) olarak bulundu.

Sistemler incelendiğinde en fazla deriye ait bulguların görüldüğü ve deri bulguları görülen olguların sayısının 194 (%94.1) olarak bulundu. İkinci sıklıkta solunum sistemi belirtilerinin görüldüğü saptanmış olup, olguların sayısı ise 48 (%23.3) olarak bulundu. Gastrointestinal sistem, kardiovasküler sistem ve göz ile ilgili bulguların ortaya çıkma sıklığı ise daha düşük olarak bulundu. Çalışma grubunda yer alan olgulardan ilaç alerjisi görülen 206 olguda alerji bulgularına neden olduğu bildirilen ilaçların dağılımı Tablo-8’de gösterilmiştir.

Tablo-8: İlaç alerjisi görülen olgularda bulgulara neden olduğu bildirilen ilaçların dağılımı.

İlaçlar	n(206)	% oranı
Antibiyotikler	171	83
Ateş düşürücüler	39	18.9
Dekonjestanlar	30	14.5
Antikonvülzan ilaçlar	6	2.9
Çocukluk çağı aşıları	4	1.9
İsmi bilinmeyen ilaçlar	5	2.4
Çoklu ilaç alerjisi olanlar	45	21.8

Çalışma grubunda yer alan olgulara hangi ilaçlara karşı alerji geliştiği sorgulandı (antibiyotikler, ateş düşürücü ağrı kesiciler, dekonjestanlar, antikonvülzanlar ve çocukluk çağı aşıları). En sık antibiyotiklere karşı alerji geliştiği bildirildi. Çalışma grubunda antibiyotik kullanımı sonucu alerji gelişen olguların sayısı 171 (%83), ateş düşürücüler 39 (%18.9), dekonjestanlar 30 (%14.5), antikonvülzanlar 6 (%2.9), çocukluk çağı aşıları 4 (%1.9) olarak bulunmuş olup, 5 olguda bulgulara neden olan ilacın isminin hatırlanmadığı belirtilmişti. Ayrıca çalışma grubunda birden fazla ilaca karşı alerjisi bildirilen olguların sayısı 45 (%21.8) olarak saptandı.

İlaç alerjisi görüldüğü bildirilen yaş aralıkları Tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: İlaç alerjisi görüldüğü bildirilen yaş aralıkları.

İlaç alerjisinin görüldüğü yaş dağılımı	n(206)	%oranı
0-1 yaş	32	15.5
2-4 yaş	71	34.5
5-7 yaş	63	30.6
8-11 yaş	32	15.5
12-15 yaş	8	3.9

Tablo-9'da görüldüğü gibi çalışma grubunda ilaç allerjisi görüldüğü bildirilen 206 olgu yaş aralıklarına göre değerlendirildiğinde, en sık 2-4 yaş aralığındaki çocuklarda alerjik bulguların görüldüğü bulunmuştur. Toplam 71

olgu 2-4 yaş aralığında ve bu aralıktaki olguların oranı %34.5 olarak bulundu. Diğer yaş gruplarının dağılımına bakıldığında 5-7 yaş aralığında 63 olgu (%30.6) , 0-1 yaş ve 8-11 yaş aralığında 32 olgu (%15.5) ve 12-15 yaş aralığında 8 olgu (%3.9) yer almıştır.

Çalışma grubuna yer alan olgularda yaşamları boyunca bildirilen ilaç alerjisi sayısının dağılımı Tablo-10'da görülmektedir.

Tablo-10: Çalışma grubundaki olgularda yaşamları boyunca bildirilen ilaç alerjisi sayısının dağılımı.

İlaç alerjisi sıklığının dağılımı	n (206)	%oranı
1 kez	130	63.1
2 kez	38	18.4
3 kez	22	10.7
4 kez	9	4.4
5 veya fazlası	7	3.4

Tablo-10'da görüldüğü gibi çalışmaya alınan olguların 130'unda (%63.1) yaşamları boyunca bir kez ilaç alerjisi olduğu bulunmuştur. Olguların 76'sında (%36.9) ise yaşamları boyunca bir kereden fazla ilaç alerjisi olduğu görülmüş, oranı olarak saptanmıştır.

İlaç alerjisi olduğu bildirilen olgularda alerji bulgularına neden olan ilacın alınış yolu, ilaç alımından sonra bulguların ortaya çıkma süresi ve aynı ilacın tekrar alındığında benzer bulguların görülme durumu ile ilgili bilgiler Tablo-11'de gösterilmektedir.

Tablo-11: İlaç alerjisi olduğu bildirilen olgularda alerji bulgularına neden olan ilacın alınış yolu, ilaç alımından sonra bulguların ortaya çıkma süresi ve aynı ilacın tekrar alındığında benzer bulguların görülme durumu.

Allerji yapan ilacı hangi yolla aldı ?	n (206)	%oranı
Oral	178	87.2
SC veya IM enjeksiyon	24	11.3
IV enjeksiyon	4	1.5
Belirtiler ilaç alımından kaç saat sonra ortaya çıktı ?	n (206)	%oranı
0-1 saat	29	14.1
1-2 saat	53	25.7
3-24 saat	82	39.8
25-72 saat	29	14.1
72 saatten sonra	13	6.3
Aynı ilacı tekrar alan olgularda belirtiler tekrarladı mı ?	n (64)	%oranı
Evet	31	48.4
Hayır	33	51.5

İlaç alerjisi olduğu bildirilen olgularda alerji bulgularının en sık oral yolla alınan ilaçlarda geliştiği bulunmuştur. Çalışma grubunda ilaç alerjisi olan olgularda ilacı oral yolla alanların sayısı 178 (%87.2) olarak bulunmuştur. Oral yolla alınan ilaçlar dışında 24 olguda SC ya da IM yolla alınan ilaçlara, 4 olguda ise IV olarak alınan ilaca alerji geliştiği saptanmıştır.

İlaç alerjisi ile ilgili bulguların en sık ilaç alımından 3-24 saat sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir. İlaç alerjisi olan 82 olguda (%39.8) bulguların ilacı aldıktan 3-24 saat sonra ortaya çıktığı saptanmıştır. Elli üç olguda (%25.7) ise ilaç alımından 1-2 saat sonra alerji bulguları görülmüştür.

Aynı ilacın tekrar alınması durumunda benzer belirtilerin olup olmadığı sorulduğunda; olguları 142'sinin (%69) ilacı tekrar kullanmadığı bildirilmiş olup 64 olgunun (%31) ise alerji yapan ilacı tekrar kullandığı görülmüştür. Alerjiye neden olan ilacı tekrar kullanan 64 olgunun 31'inde (%48.4) öncekine benzer bulguların görüldüğü bildirilmiştir. Aynı ilacı tekrar kullanan 33 olguda ise (%51.5) öncekine benzer alerji bulguları görülmediği bildirilmiştir.

İlaç alerjisi nedeniyle doktora başvuran 140 olgunun 108'ine (%77.1) doktor tarafından ilaç alerjisi tanısı konulduğu saptandı, doktor tanısı alan olgulara uygulanan tedavilerin sıklığı Tablo-12'de gösterilmiştir.

Tablo-12: Doktor tarafından ilaç alerjisi tanısı konulan hastalara uygulanan tedavilerin sıklığı

Tedavi	n (108)	% oranı
Oral antihistaminik	86	79.6
Topikal antihistaminik	24	22.2
Steroid	6	5.5

İlaç alerjisi nedeniyle doktora başvuran olgulara hangi tedavilerin uygulandığı sorulduğunda ; 86 olguya (%79.6) oral antihistaminik, 24 olguya (%22.2) topikal antihistaminik ve 6 olguya (%5.5) steroid tedavisi verilği bildirilmiştir.

Çalışma grubunda ilaç alerjisi olan olguların ailesinde ilaç alerjisi sıklığı Tablo-13'de gösterilmiştir

Tablo-13: Çalışma grubunda ilaç alerjisi olan olguların ailesinde ilaç alerjisi sıklığı.

Ailede ilaç alerjisi varmı ?	n (206)	%oranı
Evet	46	22.3
Kimde var ?	n (46)	%oranı
Anne	26	47.8
Baba	2	4.3
Kardeş	22	39.1

Çalışma grubunda ilaç alerjisi görülen çocukların 46'sında (%22.3) ailede ilaç alerjisi olduğu bildirildi. Ailede ilaç alerjisi saptanan 46 olgunun 26'sinde annede, 2'sinde babada, 22'sinde ise kardeşlerde ilaç alerjisi olduğu bulunmuştur, oranları sırasıyla %47.8, %4.3 ve %39.1 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışma grubumuzu oluşturan olgularda ailelerin ilaç alerjisi görüldüğünü belirttiği çocukların oranı %5.2 olarak bulunmuştur. İlaç alerjisi görüldüğü bildirilen 206 olgunun sadece 140 'ı yakınmaları nedeniyle aileler tarafından doktora götürülmüştür. Olguların yaklaşık üçte birinin ilaç alerjisi ile ilgili bulgularının olmasına rağmen doktora götürülmemesi bulguların hafif şiddette olması ile ilgili olabilir. İlaç alerjisi düşünülerek doktora götürülen 108 olgudan, doktor tarafından ilaç alerjisi tanısı konulan olguların oranı ise %2.7 olarak bulunmuştur. Bu iki oran arasındaki fark aileler tarafından çocuğun ilaç kullanmasını gerektiren primer hastalığı nedeniyle ortaya çıkmış olan bulguların, o sırada kullanılmakta olan ilaçlara bağlı olarak görülüyor olması şeklindeki yorumları ile ilgili olabilir. Bu durumda ilaç alerjilerinin ailelerin tahmininden daha az görüldüğü ileri sürülebilir. Aslında bu gibi durumlarda ortaya çıkan bulguların çocuğun geçirmekte olduğu primer hastalığa mı yoksa ilaçlara mı bağlı olduğunun anlaşılabilmesi çok kolay olmamaktadır, bu konuda kesin tanı koyulmasında zorluklar bulunmaktadır. Sonuç olarak bölgemizdeki çocuklarda doktor tanılı ilaç alerjilerinin görülme sıklığı toplumda %2.7 olarak bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyonda kullanılan ilaçların sayısı arttıkça ilaç reaksiyonları giderek daha fazla fark edilmektedir. Literatürde ilaç reaksiyonları konusunda yayınlanmış olan çalışmaların çoğu, olgu sunumu şeklinde olup, bir ilacın etkisine yönelik iken, 1990'lı yıllardan sonra ilaç alerjisi sıklığını belirlemeye yönelik çalışmaların sayısı artış göstermiştir. Özellikle Lazarou ve ark.'ın (5) yaptığı Amerika Birleşik Devletleri'nde hastanede yatan hastalarda ilaç alerjisi insidansını saptayan çalışmaları derleyen bir meta-analizde, ölümcül reaksiyonların insidansının %0.32 olarak saptanması ve ilaç alerjilerinin hastanede yatan hastalar için dördüncü ölüm nedeni arasında gösterilmesi, konuyla ilgili epidemiyolojik çalışmalarını arttırmıştır. Bununla birlikte, ilaç alerjisinin önemli bir bölümünü oluşturan hafif reaksiyonların bile hastanın tedaviye uyumunu ve yaşam kalitesini

bozabileceği, hastanede yatan hastalar için yatış süresini ve maliyeti arttırdığı unutulmamalıdır (71, 72). İlaç allerjisi sıklığını araştırmaya yönelik yapılan çalışmaların çoğu erişkinleri hedef seçerken, çocukluk yaş grubundaki çalışma sayısı yetersizdir (6).

Çocuklarda ilaç allerjisi sıklığını saptamaya yönelik çalışmaların çoğu insidans çalışmasıdır. Yapılan çalışmalarda hastaneye başvuru nedeni olarak ilaç alerjisi olanların insidansı ve ayaktan tedavi alan çocuklarda ilaç allerjisi insidansı araştırıldığı dikkati çekmektedir. Bu çalışmaları derleyen Impicciatore ve ark.'ın (6) yapmış olduğu bir meta-analiz çalışmasında çocukluk yaş grubunda hastaneye başvuranların %2.09'unda, polikliniğe başvuranların %1.46'sında, yatan hastaların %9.53'ünde ilaç reaksiyonlarının sorumlu olduğu belirtilmektedir. Gomes ve ark. (73)'ün yaptığı bir başka çalışmada, Portekiz'de 4 aylık dönemde bir çocuk hastanesinin polikliniğine başvuran hastalarda ilaç allerjisi prevalansını saptamaya yöneliktir. Bu çalışmada ilaç allerjisi prevalansının %10.2 olarak bulunduğu bildirilmektedir (73). Toplumda ilaç allerjisi prevalansını saptamaya yönelik olan çalışmalardan biri olan Tan ve Van Bever'in (74) Singapur'da çocukluk yaş grubunda yaptığı 2007'de yayınlanan anket yöntemi ile yapılan çalışmada aileler tarafından bildirilen yaşam boyu ilaç alerjisi prevalansı %5.4 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda aileler tarafından bildirilen ilaç alerjisi sıklığı da %5.2 olarak bulunmuş olup benzer oranlar elde edilmiştir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Edirne ilinde 6 yaş altındaki kreş ve anaokulu çocuklarında astım ve allerjik hastalıkların prevalansını araştıran bir çalışmada değerlendirilen 863 anket formunda 'Çocuğunuzda herhangi bir ilaca karşı ilaç allerjisi var mı ?' sorusuna pozitif yanıt veren olguların oranı %3.4 olarak verilmiştir (75). Orhan ve ark. 'ın (7) Doğu Karadeniz bölgesindeki 6 kentte yapmış olduğu çalışmada, çocuklarda ilaç allerjisi prevalansı %2.8 olarak bulunmuştur. Dağıtılan anketlerin toplanması şeklinde yapılan bu araştırmaların hepsi "aileler tarafından" bildirilen ilaç allerjisi prevalansını saptamaya yöneliktir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada, aileler tarafından bildirilen yaşam boyu ilaç alerjisi prevalansı %5.2 olarak bulundu. Çalışmamızda bulunan ilaç alerjisi prevalansı

Türkiye’de yapılan çalışmalarda bildirilen ilaç alerjisi prevalansından yüksek saptanmıştır. Özellikle Doğu Karadeniz Bölgesinde yapılan çalışmaya göre bizim olgularımızda elde edilen oranlara bakıldığında aileler tarafından ilaç alerjisi görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık Bursa ve çevresinin sanayi bölgelerine sahip olması ve çevre kirliliğine daha uygun olmasına bağlı olabilir. Ayrıca bölgeler barasındaki kültür farkı nedeniyle bulguların farklı şekilde yorumlanması bu iki bölge arasındaki oranların değişik çıkmasına neden olmuş olabilir. Doğu Karadeniz bölgesindeki çalışmada doktor tanımlı ilaç alerjisi oranları da verilebilmiş olsaydı iki çalışma arasında daha iyi bir karşılaştırma yapılması mümkün olabilirdi.

İlaç allerjisi için yüksek yaşın bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Ancak çocuklarda bunu destekleyen yeterli sayıda veri yoktur. Pouyanne ve ark.’ın (76) yapmış olduğu, 2000 yılında yayınlanan, erişkinlerde ilaç allerjisi nedeni ile hastane başvurularını değerlendiren bir çalışmada ileri yaşlarda ilaç alerjisi insidansının anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Kidon ve See ’nin (77) Singapur’da yaptığı bir çalışmada, hastanede yatan çocuklarda ilaç allerjisi görülenlerin görülmeyenlere oranla yaş ortalaması belirgin derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Doğu Karadeniz’de yapılan çalışmada ise yaş grupları arasında bir fark saptanmamıştır (7). Bizim çalışmamızda da ilaç alerjisi olduğu bildirilen çocuklarda yaş grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.057$) İlaç alerjisi en sık 2-4 ve 5-7 yaş gruplarında görülmüştür. Bu durum belirtilen yaş grubunda okul ve kreş gibi eğitim birimlerine başlanmasıyla çocuklarda enfeksiyon sıklığındaki artışa paralel olarak ilaç kullanımının artmasına bağlı olabilir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda kadınlarda genel olarak immün ve immün olmayan ilaç reaksiyonlarının daha sık görüldüğü bildirilmektedir (24). Ancak çocuklarda cinsiyet farkını ortaya koyan bir çalışma yoktur. Pouyanne ve ark.’ın (76) erişkinlerde, hastaneye başvuru nedeni olarak ilaç allerjisi prevalansı araştırdığı çalışmada, kadınlarda riskin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fattinger ve ark.’ın (78) yaptığı çalışmada 1996-1998 yılları arasında İsviçre’de iki hastanenin dahiliye servisinde yatmış olan hastalarda

ilaç allerjisi insidansının kadınlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kidon ve See'nin (77) Singapur'da yaptığı bir çalışmada, hastanede yatan çocuklarda ilaç allerjisi insidansını erkeklerde anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Kimland ve ark.'nın (79) yapmış olduğu, 14 yıl boyunca İsveç İlaç Bilgi Sistemi'ne bildirilmiş olan 16 yaş altı vakaları inceleyen başka bir çalışmada, erkeklerde 0-4 yaş arasında ilaç allerjisi insidansında anlamlı derecede yükseklik olduğu, ancak bu farkın ilerleyen yaşlarda gerilediği saptanmıştır.

Portekiz'de erişkinlerde yapılan çalışmada kadınlardaki sıklık anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (80). Singapur'da ve ülkemizin Doğu Karadeniz bölümünde yapılan çalışmalarda ise kız ve erkek çocuklar arasında ilaç allerjisi prevalansı bakımından istatistiksel bir anlamlılık saptanmadığı bildirilmiştir (7, 74). Aynı şekilde bizim yapmış olduğumuz çalışmada da kız ve erkek çocuklardaki ilaç allerji prevalansında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0.643$).

İlaçlarla ortaya çıkan klinik tabloları incelediğimizde en sıklıkla deri bulgularının ortaya çıktığı görüldü. Gomes ve ark. tarafından Portekiz'de erişkinlerde ilaç allerjisi prevalansını saptayan bir çalışmada, %63.5 deri tutulumu, %35.9 kardiyovasküler sistem tutulumu ve %14.4 solunum sistemi tutulumu gözlenmiştir (80). Singapur'da çocuklarda yapılan prevalans çalışmasında %58.6 olguda deri bulguları saptandığı bildirilmiştir (74). Doğu Karadeniz'de yapılan çalışmada klinik bulguların %93.8 'inde deri, %21 'inde gastrointestinal sistem, %9.9 'unda solunum sistemi semptomları şeklinde dağıldığı bildirilmiştir (7). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak en sık deri bulguları (%94.1) gözlenirken olguların %23.3'ünde solunum sistemi, %7.2'sinde GIS, %5.8'inde göz, %0.48'inde KVS semptomları gözlenmiştir. Çalışmamızda birden fazla sistemin etkilendiği olguların oranı %28.6 olarak bildirilmiştir. Bu durumda ilaç allerjilerinin en sık deri bulgularıyla seyrettiğinin bilinmesi, ilaç kullanımı sırasında hastalara yapılacak olan uyarılarda ilk bulguların fark edilmesi durumunda, sürüle doktora başvurmalarını ve tedavinin süratle yapılması sağlayabilecektir. Ayrıca bu sonuç deri bulgularının gözle görülür bir bulgu olduğu için aileler

tarafından daha kolay fark edildiğini düşündürmektedir. Bununla beraber deriyi tutmayan ilaç reaksiyonların bildirilmemesi, yani aileler tarafından ilaç allerjisi olarak değerlendirilmemesi söz konusu olabilir.

Reaksiyonlara sebep olan ilaç gruplarını incelediğimizde, uygulama metodu değişiklik gösterse de birçok çalışmada antibiyotiklerin ilaç allerjisi nedenleri arasında ilk sırada yer aldığı görülmektedir (71, 73, 77, 80-82). Schirm ve ark.'nın (86) yapmış olduğu çalışmada doktor ve eczacıların bildirdiği ilaç allerjilerini değerlendiren Hollanda Farmakovijilans Merkezi'nin verileri incelenmiştir. Buna göre sorumlu etken olarak ilk sırayı salbutamol, budesonid gibi solunum sistemi ilaçlarının (%25.6), ikinci sırayı antibiyotiklerin (%24.5), üçüncü sırayı sinir sistemi ilaçlarının (%17.5) aldığı saptanmıştır. Singapur'da yapılan bir çalışmada, ilaçların %56.7'sinin antibiyotik, %24'ünün non-steroid antiinflatuar (NSAİ) grubunda yer aldığı görülmüştür (74). Ülkemizde Doğu Karadenizde yapılan çalışmada ise, %70.4 antibiyotikler, %9.9 aspirin ve NSAİ ilaçlar sorumlu olarak saptanırken, reaksiyonların %13.5'inde sorumlu ilaç ve ilaç grubu tanımlanamamıştır (7).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ilaç alerjisi nedeni olarak antibiyotikler (%83) ilaç grupları arasında ilk sırada yer aldı. Bunun sebebi, bu ilaçlarının yaygın kullanımı ve farmakolojik özellikleri olabilir. Ülkemizde antibiyotiklerin sık ve bilinçsiz kullanımı konusunda dikkatli olmamız gerektiği açıktır. İkinci sırada üst solunum yolu enfeksiyonlarında sıkça kullanılan ağrı kesici ateş düşürücü ilaçlar (%18.9) yer almaktadır. İlaç alerjisinde üçüncü sırada dekonjestan ilaçlar (%14.5) sorumlu olarak bulunmuştur. Bu grup ilaçların çocuklarda kullanım endikasyonunu belirlerken hem ciddi yan etkileri, hem de ilaç alerjisine neden olma ihtimalleri düşünülerek dikkatli olunmalıdır.

Birden fazla ilaca karşı alerji geliştirme sıklığı, Orhan ve ark. (7) yapmış olduğu çalışmada değerlendirilmiş olup %2.4 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise birden fazla ilaca karşı alerji görülme oranı %21.8 olup daha yüksek olarak bulunmuştur. Yapılacak geniş çaplı araştırmalarda bu konunun da araştırılması, ilaç alerjisinde risk faktörü olarak genetiğin rolü

hakkında bize fikir sağlayabilir (84).

Çalışmamızda ilaç alerjisi saptanan olgularda aynı ilacı tekrar kullandığında aynı belirtilerin görülüp görülmediği ve yaşam boyunca kaç kez ilaç reksiyonu görüldüğü araştırıldı. Çalışma grubundaki 64 olgunun aynı ilacı tekrar kullandığı, bunların %48.4'ünde aynı belirtilerin tekrar görüldüğü saptandı. Ayrıca ilaç alerjisi doğrulanan vakaların %63.1'inde bir kez, %18.4'ünde iki kez, %18.5'inde ise ikiden fazla ilaç alerjisi görüldüğü saptandı. Yaşam boyu görülen ilaç alerjisi sayısı ve aynı ilaç tekrar alındığında gözlenen semptomlarla ilgili daha önce yapılmış çalışmaya rastlanmadı.

Literatürde, reaksiyonlara neden olan ilaçların uygulanma yolu hakkında çok fazla veri yoktur. Erişkinlerde yapılan prevalans çalışmasında ilaçların %56'sının oral, %40'ünün parenteral yolla kullanıldığı saptanmıştır (80). Ülkemizde Doğu Karadenizde yapılan prevalans çalışmasında ise %87.2 oral, %11.1 parenteral kullanım belirtilmiştir (7). Biz çalışmamızda, %87.2 oral, %11.3 SC veya IM enjeksiyon ve %1.5 parenteral uygulama saptadık. Genel görüş olarak paranteral uygulanan ilaçların alerji riski daha yüksektir. Çalışmamızda ilaç alerjisinin oral yolla alınan ilaçlarda daha fazla görülmesi oral ilaç kullanımının daha yaygın olmasına bağlı olabilir. Hastanede yatan olgularda ise parenteral ilaçlara karşı daha yüksek oranda alerjik bulguların görülmesi beklenir.

İlaç uygulanması ile reaksiyonların ortaya çıkış süresi arasındaki değerlendirmeye, sadece iki çalışmada rastladık. Bu çalışmalarda ilacın son uygulanma dozu ile reaksiyonun gözlenmesi arasındaki süre araştırılmıştır. Portekiz'de erişkin grupta yapılan bir çalışmada, reaksiyonların %43.1'i ilk 1 saat içinde, %35.4'ü 1-24 saat arasında, %21.5'i ise 24 saatten sonra gözlenmiştir (80). Ülkemizde çocukluk yaş grubunda yapılan bir çalışmada reaksiyonların %43.2'si ilk 2 saat içinde, %55.6'sı 2-24 saat arasında, %1.2'si ise 24 saatten sonra gözlenmiştir (7). Fransa'da yapılan bir çalışmada β -laktam antibiyotiklere alerjisi bildirilen çocuklarda, reaksiyonların %11'i ani, %39.4'ü hızlı ve %49.6'sı geç olarak bildirilmiştir (85).

Araştırmamızda ilacın uygulanması ile reaksiyonun gözlenmesi arasındaki süreyi incelediğimizde, ortaya çıkış süresini 5 grupta topladık. İlk uygulanma dozundan sonra reaksiyonların %39.8'i 3-24 saat içinde, %25.7'si 1-2 saat arasında ortaya çıktığını saptadık. Bulgularımız literatürle uyumlu idi. Bu durum ilaç alerjilerinde IgE aracılı erken reaksiyonların, T hücre aracılı geç reaksiyonlara göre daha fazla olduğunu göstermektedir.

Az sayıda çalışmada, ilaç allerjisinde tedavi gereksinimi ve tedavide kullanılan ilaçlar hakkında veri vardır. Temple ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada, bir çocuk hastanesinde yatan çocuklarda gözlenen reaksiyonların %72.9'u tedavi gerektirmiştir (71). Bu tedavide en sık kullanılan (%37.8) ilaçlar antihistaminik ilaçlardır. Portekiz'de erişkinlerdeki prevalans çalışmasında ilaç allerjisi bildiren hastaların %62.6'sının tedavi aldığı saptanmış ancak tedavide kullanılan ilaçlar araştırılmamıştır (80). Doğu Karadeniz'de yapılan çalışmaya göre tedavi uygulanan ilaç allerjisi oranı %58'dir (7). Bu reaksiyonların hepsinde antihistaminik kullanıldığı, sadece 1 reaksiyonda (%2.1) epinefrin uygulandığı saptanmıştır

Bizim bulgularımıza göre ise ilaç allerjisi nedeniyle doktora başvuran 140 olgunun 108'ine doktor tarafından ilaç allerjisi tanısı konulmuş ve tedavi uygulanmış. Uygulanan tedavilerin oranına bakıldığında %79.6'sında oral antihistaminik, %22.2'sine topikal antihistaminik kullanımı mevcut iken, sadece 6 olguda (%5.5) reaksiyon steroid uygulanmasını gerektirmişti. Kısıtlı sayıda çalışma olmasına rağmen, semptomların görülme oranının da etkisiyle, antihistaminik ilaçlar tedavide en sık kullanılan ilaç grubunu oluşturmaktadırlar (27).

Reaksiyon doğrulanan çocukların aile öyküsü sorguladığımızda, anne ve baba ve kardeşlerde bildirilen ilaç allerjisi prevalansını %22.3 olarak saptadık. Bu vakaların %47.8'inde annede, %4.3'ünde babada ve %39.1'inde kardeşlerde ilaç allerjisi öyküsü bildirildi. Çocuklarda ilaç reaksiyonları konusunda yapılan epidemiyolojik çalışmalardan olan Tan ve Van Bever 'ın (74) Singapur'da çocukluk yaş grubunda yaptığı 2007'de yayınlanan çalışmada ilaç allerjisi doğrulana vakaların %34.2'sinde babada, %29'unda

annede ilaç alerjisi olduğu bulunmuştur. Çocuklarda gözlenen ilaç alerjisi ile ailedeki ilaç alerjisi ve alerjik hastalık ilişkisini saptamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çocuklarda ilaç alerjisi sık olarak gözlenir ve reaksiyonların çoğunda cilt bulguları görülür. Bölgemizdeki çocuklarda ilaç alerjisinin yaşam boyu prevalansı %5.2 olup, doktor tanılı ilaç alerjilerinin sıklığı %2.7'dir. Çalışmamızda ilaçlarla ilgili reaksiyonlara en sık antibiyotiklerin neden olduğu görülmüştür. Gereksiz ilaç kullanımının azaltılması ile ilaç alerjilerinin sıklığının da azalacağı bir gerçektir. Ülkemizde aynı konuda yapılmış fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Standart anket sorularıyla ileride bu konuda çok merkezli çalışmaların yapılması ve şüpheli ilaç alerjisinin bildirilmesi ile hekimlerin, sağlık personelinin ve ailelerin konu hakkında bilgi ve duyarlılıkları artırılabilir.

İlaç alerjisini göstermenin kesin yolu şüpheli ilaç ya da ilaçlarla provakasyon testi yapılmasıdır, ancak komplikasyonları nedeniyle kolayca yapılabilecek bir uygulama değildir. Populasyon çalışmalarında anket yönteminin kullanılması ile yararlı sonuçlar elde edilebilir. Bu durumda da standart anketlerin kullanılmasıyla daha doğru sonuçlara ulaşmak, çalışmalar arasında karşılaştırmalar yapmak mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Warner JO. The early life origins of asthma and related allergic disorders. *Arch Dis Child* 2004; 89: 97-102.
2. Johansson SG, Bleber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
3. Lawson DH. Pharmacovigilance in the 1990s. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 109-10.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital. Geneva: The Organization,1996.
9. Boguniewicz M. Advers reactions to drugs. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 18th edition. Philadelphia: Saunders Elseviers; 2007. 783-6.
10. Demirsoy S. İlaç allerjileri. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (editörler). *Temel Pediatri*. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2010. 1456-61.
11. Fiwzenson-Albala F, Auzerie V, Mahhe E, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in hospital setting. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1018-22.
12. Berkun Y, Ben-Zvi A, Levy Y, et al. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 342-45.
13. Gorevic PD, Levine BB. Desensitization of anapylactic hypersensitivity specific fort he penicilate minor determinant of penicilin and carbanicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 267-72.
14. Riley RJ, Leeder JS. In vitro analysis of metabolic predisposition to drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Immunol* 1988; 82: 213-6.
15. Kearns GL, Wheeler JG, Childress SH, et al. Serum sickness-like reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *J Pediatr* 1994; 125: 805-11.

16. Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. The role of cytochrome P 450 enzymes in hepatic and extrahepatic human drug toxicity. *Pharmacol Ther* 1995; 68: 385-424.
17. Wilson RA. The liver: its role in drug biotransformation and as a target of immunologic injury. *Immunol Allergy Clin North Am* 199; 11: 555.
18. Zanni MP, von Greyerz S, Schnyder B, et al. HLA-restricted, processing- and-metabolism independent pathway of drug recognition by human alpha beta T lymphocytes. *J Clin Invest* 1998; 102: 591-8.
19. Pichler WJ. Direct T cell stimulations by drugs-bypassing in innate immune system. *Toxicology* 2005; 209: 95-100.
20. Schaerli P, Ebert L, Williman K, et al. A skin- selective homing mechanism for human immune surveillance T cells. *J Exp Med* 2004; 199: 1265-75.
21. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428: 486.
22. Mallal S, Nakan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B 5701, HLA-DR7 and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359: 727-32.
23. Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. Regiscar Group. A marker for Stevens-Johnson syndrome ethnicity markers. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 265-8.
24. Riedl M, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003; 9: 1781-90.
25. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:637-44.
26. Yazıcıoğlu M. İlaç allerjileri. *Güncel Çocuk Sağlığı* 2007;1:216-22.
27. Cantani A. Allergic and pseudoallergic reactions to drugs. Cantani A (ed). *Pediatric allergy, asthma and immunology*. Berlin: Springer-Verlag; 2008. 1147-203.
28. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139: 683-93.
29. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, et al. Drug specific cytotoxic T cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 728-33.
30. Schnyder B, Frutig K, Mauri-Hellweg D, et al. T-cell mediated cytotoxicity against keratinocytes in sulfamethoxazol-induced skin reaction. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1412-7.
31. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, et al. T cell involvement in drug-induced acute generalized exanthem. *J Clin Invest* 2001; 107: 1433-41.
32. Keller M, Spanou Z, Schaerli P, et al. T cell-regulated neutrophilic inflammation in autoinflammatory diseases, *J Immunol* 2005;175:7678-86.
33. Moss RB, Babin S, Hsu Y-P, et al. Allergy to semisynthetic penicilins in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1984; 104: 460-6.
34. Avila PC, Kishiyana JL. Allergic manifestations in AIDS. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996; 14: 433-49.

35. Hoigne R, Sonntag MR, Zoppi M, et al. Occurrence of exanthema in relation to amino- penicilin preparations and allopurinol. *N Engl J Med* 1987; 316: 1217.
36. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicilin allergy. *Allergy* 2001; 56: 862-70.
37. Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, et al. Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy* 2006;61:1028-39.
38. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, et al. Nature and extend of penicilin side-reactions with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull WHO* 1968; 38: 159-88.
39. Kurtz KM, Beatty TL, Adkinson NF Jr. Evidence for familial aggregation of immunologic drug reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 184
40. Sullivan TJ. Management of patients allergic to antimicrobial drugs. *Allergy Proc* 1992; 12: 361-4.
41. Attaway NJ, Jasin HM, Sullivan TJ. Familial drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 227-9.
42. Sullivan TJ, Ong R, Gilliam LK. Studies of the mutiple drug allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 270-82.
43. Riedl M, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003;9:1781-90.
44. Eggleston PA, Kagey-Sobotka A, Schleimer RP, et al. Interaction between hyperosmolar and IgE- mediated histamine release from bazophils and mast cells. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 86-91.
45. Stellato C, de Crescenzo G, Patella V, et al. Human bazophil/mast cell releasability. XI. Heterogeneity of the effects of contrast media on mediator release. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 838-50.
46. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration oj contrast media. *AJR Am Roentgenol* 2001; 176: 138-50.
47. Thong BU, Leong KP, Tang CY et al. Drug allergy in a general hospital: Result of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 342-7.
48. Peyriere H, Dereure O, Breton H et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exists?. *Br J Dermatol* 2006; 155: 422-8.
49. Nagao-Dias AT, Barros-Nunes P, Celho HLL, Sole D. Allergic drug reactions. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:259-66.
50. Rosario NA, Grumach AS. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82 (suppl 5):181-8.
51. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 1999;S4:999-1003.
52. Çolakoğlu B. Clinics and diagnosis in drug allergies. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:5-12.
53. Gruchalla RS. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet* 2000;356:1505-11.

54. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
55. Sogn DD, Ewans R, Shepherd GM, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1025-32.
56. Sulallivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, et al. Skin testing to detect penicillin allergy. *Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 171-80.
57. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, et al. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 629-30.
58. Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. ENDA, EAACI. Diagnosis of non immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59: 1153-60.
59. Romano A, Quaratino D, Di Fonso, et al. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicilins. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1186-90.
60. Adkinson NF Jr. Tests for immunological reactions to drugs and occupational allergens. In: Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD (eds). *Manual of clinical laboratory immunology*. Washington DC: American Society of Microbiology; 1997. 893.
61. Kvedariene V, Kamey S, Ryckwaert Y, et al. Diagnosis of neuromuscular blocking agent hypersensitivity reactions using cytofluorimetric analysis of basophils. *Allergy* 2006; 61: 311-5.
62. Malbran A, Yeyati E, Rey GL, et al. Diclofenac induces basophil degranulation without increasing CD63 expression in sensitive patients. *Clin Exp Immunol* 2007; 147: 99-105.
63. Sanz ML, Gamboa P, de Weck AL. A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidolekotiens is useful for in vitro drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 58-72.
64. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, et al. Tryptase levels an indicator of mast cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987; 36: 1622.
65. Stejskal VD, Olin RG, Forsbec M. The lymphocyte transformation test for diagnosis or drug-induced occupational allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 411-26.
66. Gruchalla RS, Sullivan TJ. In vivo and in vitro diagnosis of drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991; 11: 595.
67. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-63.
68. Vaillant L, Camenen I, Lorette G. Patch testing with carbamazepine reinduction of an exfoliative dermatitis. *Arch Dermatol* 1989; 125: 299.
69. Naclerio R, Mizrahi EA, Adkinson NF Jr. Immunologic observations during desensitization and maintenance of clinical tolerance to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 294-301.

70. Gruchalla RS. Drug metabolism, danger signals and drug-induced hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:475-88.
71. Temple ME, Robinson RF, Miller JC, Hayes JR, Nahata MC. Frequency and preventability of adverse drug reactions in pediatric patients. *Drug Saf* 2004;27:819-29.
72. 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.
73. Gomes ER, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:191-8.
74. Tan T, Van Bever H. Prevalence of self-reported adverse drug reaction/drug allergy in a Singaporean pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (Suppl 1):125.
75. Yolsal GE. Edirne İl merkezinde kreş ve anaokullarına devam eden çocuklarda astım ve alerjik hastalıkların prevalansının ve alerjik duyarlılığın araştırılması (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi; 2005.
76. 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.
77. Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J* 2004;45:574-7.
78. Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Holenstein 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.
79. Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Pediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:493-9.
80. 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.
81. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10- year period. *Pediatrics* 2006;118:555-62.
82. Kramer MS, Hutchinson TA, Flegel KM, Naimark L, Contardi R, Leduc DG. Adverse drug reactions in general pediatric outpatients. *J Pediatr* 1985;106:305-10.
83. Schirm E, Tobi H, van Puijenbroek EP, Monster-Simons MH, de Jong-van der Berg LTW. Reported adverse drug reactions and their determinants in Dutch children outside the hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:159-65.
84. Wilke RA, Lin DW, Roden DM, Watkins PB, Flockhart D, Zineh I, et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges (abstract). *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:904-16.
85. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to β -lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999;104:45-53.

EKLER

EK-1: Anket Formu

İL MİLLİ EĞİTİM MÜDÜRLÜĞÜ ve ULUDAĞ ÜNİV. TIP FAKÜLTESİ
TARAFINDAN DÜZENLENEN ALLERJİK HASTALIKLAR TARAMASI

ANKETİ

(Lütfen bu formu evde anne ve babanızla birlikte dikkatle doldurunuz, çocuğunuzun durumuna uyan seçeneklere çarpı (x) işareti koyunuz. Bilgileriniz gizli tutulacaktır, sorulara verdiğiniz cevaplar sonrasında çocuğunuzda bir allerjik hastalık varlığı düşünülürse size eğer isterseniz yönlendirici bilgi verilecektir)

1-Adı Soyadı: 2-Cinsiyet:Erkek ()1Kız ()2
Doğum Tarihi (Ay/Yıl) :/..... 3-Yaş (Doldurduğu Yaş) :.....
Okulu : Sınıf ve Şubesi :.....
Gereğinde Görüşülecek Velinin Adı Soyadı :
Telefon No (Ev Veya İş): Cep Tel:
.....

4. Çocuğunuzda doğumdan bugüne dek doktor tarafından tanısı konmuş aşağıdaki allerjik hastalıklardan biri var mı? (birden çok cevabı işaretleyebilirsiniz)

Astım veya allerjik bronşit ()1 Allerjik nezle (allerjik rinit)()2
Allerjik göz nezlesi ()3 Allerjik egzema (atopik dermatit) ()4
Ürtiker (kurdeşen) ()5 Besin allerjisi ()6 İlaç allerjisi ()7

5. Çocuğunuzun anne, baba ve kardeşlerinde aşağıdaki allerjik hastalıklardan biri var mı? Yanına kimde olduğunu (anne, baba veya kardeş) belirtiniz.

Astım veya allerjik bronşit ()1 Allerjik nezle (allerjik rinit)()2
Allerjik göz nezlesi ()3 Allerjik egzema (atopik dermatit) ()4
Ürtiker (kurdeşen) ()5 Besin allerjisi ()6 İlaç allerjisi ()7

6. Çocuğunuza daha önce daha önce hiç allerji testi (allerji deri testi veya allerji kan testi) yapıldı mı?

Evet ()1 Hayır ()2

7. Allerji testi yapıldıysa nelere karşı allerjisi saptandı?

Allerji testi yapılmadı ()1
Hiçbir şeye karşı alerjisi saptanmadı ()2
Bitki polenleri ()3

- Ev tozu akarı ()4
Küf, mantar sporlar ı()5
Kedi, köpek ()6
Besin ()7
Lateks (kauçuk maddeler ile) ()8
Diğer (belirtiniz)(.....) 9

İLAÇ ALERJİSİ TARAMA ANKETİ

(Lütfen bu formu evde anne ve babanızla birlikte doldurunuz, Çocuğunuzun durumuna uyan seçeneklere çarpı (x) işareti koyunuz, boşlukları doldurunuz)

Adı Soyadı:

23. Çocuğunuzda doğumdan bu güne dek herhangi bir zamanda ilaç kullanımı sonucu alerji (deride kızarıklık, kaşıntı, nokta nokta kırmızı döküntüler, veya kurdeşen(ürtiker), şişlik, veya baygınlık, nefes almada güçlük v.b. şikayetlerden en az birisi) gelişti mi?

Evet () 1Hayır ()2

24. Çocuğunuzda son 1 yıl içinde ilaç kullanımı sonrası alerji gelişti mi?

Evet ()1 Hayır ()2

25. İlaç alerjisi nedeniyle hastaneye ya da doktora başvurmanız gerekti mi?

Evet ()1 Hayır ()2

26. Doktor tarafından çocuğunuza ilaç alerjisi tanısı konuldu mu?

Evet ()1 Hayır ()2

Eğer buraya kadar olan ilaç alerjisi ile ilgili tüm sorulara (23.-26. arası tüm sorular) ‘Hayır’ cevabı verdiyseniz, bundan sonraki soruları (27.-37. arası tüm sorular) cevaplamayınız (boş bırakınız). 23.-26. arası bazı sorulara bile cevabınız EVET ise tüm soruları cevaplayınız.

27. İlaça bağlı alerji olduğu sırada hangi tür belirtiler görüldü? (Birden fazla cevabı işaretleyebilirsiniz)

- | | |
|--|-------------------------|
| Ciltte döküntü ()1 | Tansiyon düşmesi ()14 |
| Ciltte kaşıntı ()2 | Bayılma ()15 |
| Ciltte kızarıklık ()3 | Hapşırık ()16 |
| Deride şişlik ()4 | Burun akıntısı ()17 |
| Dudaklarda, dilde, damakta şişlik ()5 | Burun kaşıntısı ()18 |
| Yutma güçlüğü ()6 | Burun tıkanıklığı ()19 |
| Ses kısıklığı ()7 | Göz yaşarması ()20 |
| Öksürük ()8 | Göz kızarıklığı ()21 |
| Hırıltı ()9 | Bulantı ()22 |
| Nefes darlığı ()10 | Kusma ()23 |
| Göğüs ağrısı ()11 | Karın ağrısı ()24 |
| Morarma ()12 | İshal ()25 |

Çarpıntı ()13

28. Hangi tür ilaçlara karşı alerji geliştirdi? (tablet, şurup, iğne şeklinde olduğunu belirtiniz)

1 Hiçbir ilaca karşı alerji olmadı ()

2 Antibiyotik ilaçlar:

Augmentin () Amoklavin () Klamoks () Amoksilav ()

Bioment () Croxileks () Cefaks () Zinnat () Suprax () Oraceftin () Zimax ()

Bactrim () Trimoprim () Kemoprim () Diğer () Hatırlayamadım ()

3 Penisilin grubu antibiyotikler:

Penadur iğne () Penos Şurup () İecillin iğne () Pronapen iğne ()

4 Ateş düşürücü, ağrı kesici ilaçlar;

Calpol () Minoset () Vermidon () Peditus () Diğer ()

Dolven () İbufen () Pedifen () Aspirin () Novalgin ()

Diğer () Hatırlayamadım ()

5 Grip ilaçları:

Actifed () Sudafed () Tylol () Diğer () Hatırlayamadım ()

6 Havale ilaçları:

Luminaletten () Epdantoin () Lamiktal () Convuleks () Karbaleks ()

Diğer () Hatırlayamadım ()

7 Aşı ()

8 Diğer (alerji gelişen ilacın adını yazınız) (.....)

29. Çocuğunuz alerji yapan alacı hangi yolla aldığında ilaç alerjisi gelişmişti.

Ağızdan ()1 İğne (deri veya kas içine) ()2 Damar Yoluyla ()3

30. Çocuğunuzda ilaç alerjisi bulguları ilaç alımından ne zaman sonra ortaya çıktı?0-

1 saat içinde ()1 1-2 saat içinde ()2 3-24 saat içinde ()3

25-72 saat içinde ()5 72 saatten sonra ()6

31. İlk kez ilaç alerjisi geliştiğinde çocuğunuz kaç yaşındaydı?

0-1 yaş ()1 2-4 yaş ()2 5-7 yaş ()3 8-11 yaş ()4 12-15 yaş ()5

32. Çocuğunuz aynı ilacı daha sonra aldığı zaman da aynı belirtiler tekrarladı mı?

Evet ()1 Hayır ()2 Tekrar almadı ()3

33. İlaç alerjisi çocuğunuzun tüm yaşamı boyunca kaç kez oldu?

1 kez ()1 2 kez ()2 3 kez ()3 4 kez ()4 5 ve fazlası ()5

34. Çocuğunuzun anne, baba, kardeşlerinden herhangi birisinde hayatları boyunca hiç ilaç allerjisi oldu mu?

Evet ()1 Hayır ()2

35. Aile bireylerinden herhangi birisinde ilaç allerjisi var ise kimlerde ve hangi ilaca karşı allerjisi oldu? Yazınız.

İLAC

Hayır ()1


Anne ()2

Baba ()3

- Kardeş ()4.....
36. Doktor tarafından ilaç alerjisi için çocuğunuza hangi ilaçlar önerildi?
- 1 () Antihistaminik (Zyrtec, Allerset, Avil v.b.)
 - 2 () Kaşıntı giderici (Stileks, Ovdron v.b.)
 - 3 () Kortizon (Deltakortil, Prednol v.b.)
 - 4 () Diğer (Açıklayınız

37. Sorulara verdiğiniz cevapların değerlendirilmesi sonucunda çocuğunuzda ilaç alerjisi olduğunun düşünülmesi halinde sizinle bağlantı kurmamızı ister misiniz?
Evet ()1 Hayır ()2

EK-2: Onam Formu

	UÜ-SK ANKET İNCELEMESİNE DAYALI TIBBİ ARAŞTIRMALARA KATILIM İÇİN AYDINLATILMIŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU		
	Dok.Kodu : FR-HYH-15	İlk Yay.Tarihi : 04 Nisan 2008	Sayfa 42 / 53
	Rev. No : 00	Rev.Tarihi :	

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Sayın VELİ

Sizi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yürütülen “Çocukluk Çağında İlaç Alerjisi Görülme Sıklığı” başlıklı ankete dayalı bir araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, bu anket çalışmasının niçin yapıldığını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurulan bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Ankete dayalı bu araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Size verilen anket formlarındaki soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu

Prof. Dr. Nihat Sapan

1- YAPILACAK ARAŞTIRMANIN

1.1- **BAŞLIĞI:** Çocukluk Çağında İlaç Alerjisi Görülme Sıklığı

1.2- **İÇERİK VE AMACI:** Günümüzde özellikle çocukluk çağında alerjik hastalıklar giderek artmaktadır. İlaç alerjisi çocuklarda karşılaşılan sağlık problemlerinden birisidir. Genel çocuk popülasyonunda ilaç alerjisi görülme sıklığı hakkında veriler kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı Bursa'da okul çağı çocuklarda ilaç alerjisi sıklığını, hangi ilaçlara bağlı alerjik reaksiyonların hangi bulgularla görüldüğünü araştırmaktır.

1.3- **İZLENECEK OLAN YÖNTEM VE YAPILACAK İŞLEMLER:** İlaç alerjisi sıklığını, görülen şikayetleri, diğer alerjik hastalıklarla birlikteliğini öğrenmeye yönelik anket soruları ailelere verilecektir.

2- YAPILACAK ARAŞTIRMANIN:

2.1- **SÜRESİ:** 8 ay

2.2- **KATILMASI BEKLENEN GÖNÜLLÜ SAYISI:** 4500

2.3- **SİZE GETİREBİLECEĞİ OLASI FAYDA ve RAHATSIZLIKLAR:** Çocuğunuzda bu zamana dek ilaç alerjisi olup olmadığı, olduysa hangi ilaçlara karşı geliştiği araştırılacaktır. Çocuğunuza kan alma vs gibi herhangi başka bir işlem yapılmayacaktır. Çalışmanın çocuk üzerinde herhangi bir zararı olmayacaktır.

3- **KATILMA VE ÇIKMA :** Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

4- **GİZLİLİK:** Doldurduğunuz anket formlarından elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Ben,[gönüllünün adı, soyadı **Kendi el yazısı ile**] yukarıdaki metni okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek

zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım zaman tedavimi üstlenenlerin herhangi bir ters tutumu ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-

Soyadı:.....

...

İmzası

:.....

Adresi:

.....

(varsa Telefon No, Faks No):

.....

Tarih (gün/ay/yıl) :/...../.....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı

:.....

İmzası

:.....

Adresi:

.....

(varsa Telefon No, Faks No):

.....

Tarih (gün/ay/yıl) :/...../.....

Açıklamaları Yapan Araştırmacı Doktorun

Adı-Soyadı

:.....

İmzası

:.....

Tarih (gün/ay/yıl) :/...../.....

**Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş
Görevlisinin**

Adı- Soyadı :.....

İmzası:.....

Görevi:.....

Tarih (gün/ay/yıl) :/...../.....

Bu çalışma U.Ü. Tıp Fakültesi "Tıbbi Araştırma Etik Kurulu" tarafından onaylanmıştır.

Onay Tarihi: 08.04.2009

Onay No: 2009-6/29

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi sunarken, baŐta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Baskanı Sayın Prof. Dr. Nihat Sapan olmak üzere Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesinde geçen asistanlık dönemimde eğitimime katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman her konuda yanımda ve yardımcıml olan sevgili dostlarım Dr. Meliha Demiral, Dr. Őenay Yapıcı, Dr. Latife Ceylan'a,

Tez çalıŐmamın her aŐamasında yanımda olan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Yakup Canitez ve değerli arkadaşlarım Dr. Gönül Bayram ve Dr. Mustafa Özel'e,

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalıŐtıėım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Zor çalışma dönemimde bana her zaman destek olan, varlıklarıyla her zaman yanımda hissettiğim, sevgilerini ve yardımlarını asla esirgemeyen canım annem, babam ve tüm aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Kezban İpek

ÖZGEÇMİŞ

31 Ocak 1980 yılında Ankara'da doğdum. İlkokul öğrenimimi 1990 yılında Kızılcahamam Orhangazi İlkokulu'nda tamamladım. Ortaokulu 1993 yılında Kızılcahamam Lisesinde bitirdim. Lise öğrenimime 1994 yılında Kızılcahamam Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi'nde başladım, 1998 yılında mezun oldum. Aynı yıl Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazanarak tıp öğrenimime başladım, 2004 yılında mezun oldum. Kastamonu Küre ilçesinde 6 ay süre ile pratisyen hekim olarak çalıştım. 2005 Eylül TUS'unda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım. Ocak 2006 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak uzmanlık eğitimime başladım.