



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN

ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ AŞIRI
DUYARLILIK REAKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Müge Merve AKKİTAP YİĞİT
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Kasım, 2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ
AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Müge Merve AKKİTAP YİĞİT
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özlem CAVKAYTAR

İSTANBUL
Kasım, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Müge Merve AKKİTAP YİĞİT'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Özlem CAVKAYTAR
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler:

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/__/2021

Yazar Bildirimi

“ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Müge Merve AKKİTAP YİĞİT

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Kasım, 2021

İmza:

- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Özlem CAVKAYTAR katkıda bulunmuştur.
- Bu tez kabulünden önce hiçbir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezle ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Müge Merve AKKİTAP YİĞİT



Uzmanlık eğitimim sırasındaki kıymetli katkıları ve desteklerinden dolayı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI başta olmak üzere Çocuk Kliniğinin tüm değerli hocalarına,

Pediatric Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, çalışmamızın fikir aşamasından sunum aşamasına kadar her adımda beni destekleyen ve yol gösteren değerli danışman hocam Sn. Doç. Dr. Özlem CAVKAYTAR'a,

Tez çalışmam sırasında yardımcı araştırmacı olarak desteğini esirgemeyen Çocuk Alerji Yan Dal Araştırma Görevlisi Sn. Dr. Leman Tuba KARAKURT ve Dr. Hayrunnisa Belkis Bozkurt'a ve Çocuk Alerji Bilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Mustafa ARGA'ya,

Eğitimim süresince bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen, her kararında ve attığım her adımda yanımda olan babam Dr. Hüseyin Servet AKKİTAP, annem Mine AKKİTAP, kardeşim Dt. Melda Pelin AKKİTAP ve sevgili meslektaşım ve hayat arkadaşım Dr. Ramazan Emre YİĞİT'e,

Teşekkür ederim.

Dr. Müge Merve AKKİTAP YİĞİT
merveakkitap@gmail.com

Özet

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Antibiyotik ilişkili ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (İADR) çocukluk yaş grubunda yüksek oranda bildirilmesine rağmen gerçek antibiyotik alerjisi sanılanın aksine oldukça nadirdir. Çalışmamızın amacı çocukluk çağında antibiyotik alerjisi sıklığını saptamak, antibiyotik alerjisine neden olan ilaç ve ilaç gruplarını belirlemek, bireysel ve ailesel risk faktörlerini ortaya koymak ve tanısal süreçte deri testleri ve ilaç provokasyon testlerinin önemini vurgulamaktır.

Metod: 01 Eylül 2017-15 Ocak 2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk alerji polikliniklerine antibiyotik alerjisi şüphesi ile başvuran 223 çocuk hastanın 286 antibiyotik ilişkili şüpheli İADR incelenmiştir. Hastanenin otomasyon yazılım hekim kayıtları incelenerek hastaların demografik özellikleri, reaksiyonların semiyolojisi, deri ve ilaç provokasyon testleri bilgileri edinilmiş ve her hasta için “ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu anamnez formu” (Ek 1) doldurulmuştur.

Bulgular: 1 Eylül 2017 - 15 Ocak 2021 tarihleri arasında antibiyotik ilişkili ADR şüphesiyle 223 hasta 286 reaksiyon ile başvurmuş, 183 hasta [5(3-8)yaş, %50,2’si erkek] ve 241 reaksiyon tanısal yönden değerlendirilmiştir. Değerlendirilen ve değerlendirilemeyen hastalarda demografik özellikler, alerjik hastalıklar ve atopi yönünden farklılık saptanmamıştır. 30 hastada (%16.4), 38 reaksiyonda (%15.8) gerçek ADR saptanmıştır. Bu 30 hastadan 28’inde beta-laktam ilişkili ADR ve 2’sinde beta-laktam olmayan antibiyotik-ilişkili ADR vardır. En sık başvuru şüpheli amoksisilin-klavulonat ilişkili (%57) ADR nedeniyle olmasına rağmen en sık seftriakson (%54.2) alerjisi saptanmıştır. 3 reaksiyon antibiyotik ilişkili SJS/TEN, 25 reaksiyon tıbbi kayıtlarla dökümanate edilmiş antibiyotik ilişkili anafilaksi, 3 reaksiyon DPT ile ve 7 reaksiyon İPT ile tanı almıştır. Gerçek antibiyotik ilişkili ADR riskini kronik hastalık varlığı (OR:3.21, %95GA:1.27-8.08, p=0.013), reaksiyonun

ilaç alımını takiben ilk 1 saatte olması (OR:7.39, %95GA:1.17-46.51, p=0.033), gastrointestinal sistem bulgularının (OR:13.1, %95GA:2.27-76.12, p=0.004), solunum sistemi bulgularının (OR:15.48, %95GA:2.81-85.22, p=0.002) ve kardiyovasküler sistem bulgularının eşlik etmesi (OR:54.65, %95GA:2.38-1252.63, p=0.012), İADR-ilişkili hastanede yatış öyküsünün (OR:23.7, %95GA:5,03-11,70, p<0,001) arttırdığı bulunmuştur.

Sonuçlar: Gerçek antibiyotik ilişkili ADR'nın, şüpheli reaksiyon sıklığına göre çok daha düşük bulunması bu hastalarda rasyonel tanısal değerlendirmenin önemini ortaya koymaktadır. Seftriakson, bir beta-laktam ilaç olarak en sık antibiyotik ilişkili gerçek ADR nedeni olarak tespit edilmiştir. Antibiyotik ilişkili ADR'ında hikayede sistemik tutulum, hastaneye yatış gereksinimi ve hastanın kronik hastalığı olması gerçek ADR riskini artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, antibiyotik alerjisi, beta-laktam antibiyotik alerjisi, beta-laktam dışı antibiyotik alerjisi, anafilaksi, risk faktörleri.

Abstract

‘EVALUATION OF SUSPECTED ANTIBIOTIC-INDUCED HYPERSENSITIVITY REACTIONS IN CHILDHOOD

Objective: Although suspected antibiotic-associated drug hypersensitivity reactions (DHRs) are reported at a high rate during childhood, proven antibiotic allergy is quite rare. The aim of our study is to determine the frequency of actual antibiotic allergy in childhood, to identify culprit drugs and drug groups, to reveal individual and familial risk factors, and to emphasize the importance of skin tests and drug provocation tests in the diagnostic process.

Method: Between September 01, 2017 and January 15, 2021, 286 suspected antibiotic-induced DHRs of 223 pediatric patients referred the Department of Pediatric Allergy, Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital were included. By examining the hospital's software physician records, the demographic characteristics of the patients, the semiology of the reactions, the skin and drug provocation tests' results were obtained, and the "drug hypersensitivity reaction history form" (Appendix 1) was filled for each patient.

Results: Between September 1, 2017 and January 15, 2021, 223 patients with 286 suspected antibiotic-induced DHRs were referred, 183 patients [5(3-8) years old, 50.2% male] and 241 reactions were evaluated diagnostically. There was no difference in terms of demographic characteristics, allergic diseases and atopy between the evaluated and unevaluated patients. Proven DHRs was detected in 30 patients (16.4%) and 38 reactions (15.8%). Of these, 28 patients had beta-lactam-associated DHRs and 2 had non-beta-lactam antibiotic-associated DHRs. Although the most common referral was due to amoxicillin-clavulanate (57%), the most common actual antibiotic allergy was due to ceftriaxone (54.2%). 3 reactions were diagnosed as antibiotic-associated SJS/TEN, 25 reactions were documented in medical records as antibiotic-associated anaphylaxis, 3 reactions were diagnosed with skin-prick tests (SPT), and 7 reactions were diagnosed with drug provocation

tests (DPT). The risk factors for actual antibiotic-induced DHRs is the coexistent chronic disease (OR:3.21, 95%CI:1.27-8.08, $p=0.013$), the index reaction occurring during the first hour after drug intake (OR:7.39, 95%CI:1.17-46.51, $p=0.033$), gastrointestinal system findings (OR:13.1, 95%CI:2.27-76.12, $p=0.004$), respiratory system findings (OR:15.48, 95%CI:2.81-85.22, $p=0.002$) and cardiovascular system findings (OR:54.65, 95%CI:2.38-1252.63, $p=0.012$) during index reactions and history of DHR-related hospitalization (OR:23.7, 95%CI:5.03-11.70, $p<0.001$).

Conclusions: The rate that the proven antibiotic-induced DHRs was much lower than the suspected reaction frequency that confirmed the importance of rational diagnostic evaluation in these patients. Ceftriaxone was identified as the most common cause of antibiotic-induced DHRs. The involvement of systemic findings, the need for hospitalization during index reaction, coexistent chronic disease increased the risk of actual antibiotic-induced DHR.

Keywords: Children, drug hypersensitivity reactions, antibiotic allergy, beta-lactam antibiotic allergy, non-beta-lactam antibiotic allergy, anaphylaxis, risk factors.

İçindekiler

Şekil Listesi	x
Resim Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
Kısaltmalar	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI TANIMI	4
2.2 İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI SINIFLAMASI	5
2.3 İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARININ PATO FİZYOLOJİSİ	8
2.4 İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARINDA EPİDEMİYOLOJİ	11
2.5 İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI RİSK FAKTÖRLERİ	12
2.6 İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI TANISI	14
2.6.1 Anamnez.....	14
2.6.2 Fizik Muayene	15
2.6.3 Tanısal Testler	16
2.7 İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI TEDAVİ VE İZLEMİ	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
4. BULGULAR	29
4.1 ANTİBİYOTİK ALERJİSİ ŞÜPHESİ NEDENİYLE BAŞVURAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	29
4.2 ANTİBİYOTİK ALERJİSİNE NEDEN OLAN REAKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	39
4.2.1. Beta-Laktam İlişkili Reaksiyonların Değerlendirilmesi	51
4.3 REAKSİYON ÖZELLİKLERİNE GÖRE ANTİBİYOTİK ALERJİSİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ.....	54
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	59
5.1 TARTIŞMA VE SONUÇ	59
5.2 SONUÇLAR	69
Kaynaklar	72
Ek 1: İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu Anamnez Formu (İAL Formu)	80
Ek 2. Etik Kurul Onay Formu	84

Şekil Listesi

2.1:	İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının immün patomekanizmalarına göre sınıflaması	8
2.2:	Penisilin majör determinant yapısı.....	9
2.3:	BL antibiyotiklerin yapısı	20
4.1:	Antibiyotik ilişki aşırı duyarlılık reaksiyonu hasta verileri değerlendirilmesi akış şeması	32
4.2:	Antibiyotik ilişkili erken ve geç aşırı duyarlılık reaksiyonları hasta verileri tanısal değerlendirme akış şeması.....	33
4.3:	a) BL alerjisi şüphesi ile başvuranlarda gerçek BL alerjisi b) BL dışı antibiyotik alerjisi şüphesi ile başvuranlarda gerçek antibiyotik alerjisi.....	36
4.4:	Antibiyotik ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonu hasta ve reaksiyon değerlendirilmesi akış şeması	39
4.5:	Antibiyotik ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısal değerlendirilme akış şeması.....	40
4.6:	Şüpheli ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olan antibiyotikler	41
4.7:	BL ve BL dışı antibiyotikler ile ilişkili şüpheli reaksiyonların ortaya çıkış süresi	42
4.8:	a) BL ilişkili reaksiyonlar, b) BL dışı antibiyotikler ile ilişkili reaksiyonlar.....	46
4.9:	Antibiyotik alerjisi olan ve olmayanlarda reaksiyon gerçekleşme zamanı.....	48
4.10:	İndeks reaksiyonlarda sistemik bulgular	49
4.11:	Gerçek İADR'na neden olan antibiyotikler.....	51

Resim Listesi

2.1:	Makülopapüler döküntü	16
2.2:	Penisilin alımı sonrası ürtikeryal plaklar	16
2.3:	Amoksisilin alımı sonrası eritemli papüller ve ürtiker	16
2.4:	İyileşme döneminde SJS	16
2.5:	Süt çocuğunda her iki yanakta simetrik fiks ilaç erüpsiyonu (FİE)..	16
2.6:	Amoksisilin alımı sonrası steril püstüller ve püstüllerin birleşim alanlarında yüzeysel ayrışma	16

Tablo Listesi

2.1:	İstenmeyen ilaç reaksiyonlarının sınıflaması.....	5
2.2:	Gell ve Coombs sınıflaması	7
4.1:	Hastaların demografik verileri.....	30
4.2:	Tanısal test yapılan ve yapılamayan hastaların karşılaştırılması.....	31
4.3:	Antibiyotik alerjisi olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri	35
4.4:	BL alerjisi olan ve olmayan katılımcıların klinik ve demografik özellikleri	37
4.5:	Klinik özelliklere göre antibiyotik alerjisi gelişimi için risk faktörleri	37
4.6:	Klinik özelliklere göre BL alerjisi gelişimi için risk faktörleri.....	38
4.7:	BL ve BL dışı antibiyotikler ile ilişkili şüpheli İADR'nın süresi	43
4.8:	BL ve BL dışı antibiyotikler ile ilişkili reaksiyonlarda ilaç kullanım yolu ve klinik özellikler	44
4.9:	BL ve BL dışı antibiyotikler ile ilişkili reaksiyonlarda uygulanan tedaviler.....	45
4.10:	Antibiyotik ilişkili ADR'nda klinik özellikler	49
4.11:	Gerçek antibiyotik ilişkili ADR saptanan ve saptanmayan reaksiyonların tedavi uygulamaları	50
4.12:	BL alerjisi olan ve olmayan reaksiyonların klinik özellikleri	52
4.13:	BL alerjisi olan ve olmayan reaksiyonlarda tedavi uygulamaları	53
4.14:	Reaksiyon özelliklerine göre antibiyotik alerjisi için risk faktörleri ..	55
4.15:	Reaksiyon özelliklerine göre BL alerjisi için risk faktörleri.....	56
4.16:	Antibiyotik ilişkili İADR olan hastaların demografik ve klinik özellikleri	57

ADR.....	Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları
AGEP	Akut Jeneralize Ekzantematöz Püstülozis
BL.....	Beta-Laktam
COX.....	Siklooksijenaz
DRESS.....	İlaç İlişkili Eosinofili ve Sistemik Semptomlarla Seyreden Reaksiyon Sendromu (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Fev1.....	Birinci Saniyedeki Zorlu Akım Hızı
FİE.....	Fiks İlaç Erüpsiyonu
GA	Güven Aralığı
GIS	Gastrointestinal Sistem
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virüs)
HLA	İnsan Lökosit Antijeni (Human Leucocyte Antigen)
IFN γ	İnterferon Gamma
Ig	İmmünglobulin
IL.....	İnterlökin
İADR.....	İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları
İDT	İlaç Deri Testi
İİR.....	İstenmeyen İlaç Reaksiyonları
İPT	İlaç Provokasyon Testi
KVS	Kardiyovasküler Sistem
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
MPE.....	Makülopapüler Ekzantem
MRPGPRX2.....	Mast Hücre G Protein Kapılı Reseptör
SJS.....	Stevens Johnson Sendromu
SpeIg	Spesifik İmmünglobulin
SS.....	Solunum Sistemi
TCR	T Hücre Reseptörleri
TEN	Toksik Epidermal Nekrolizis
Th1	T Helper Tip I
Th2	T Helper Tip II
TMP-SMX.....	Trimetoprim-Sulfametoksazol
TNF α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa

GİRİŞ ve AMAÇ

İlaç reaksiyonu bir ilacın önleme, tanı veya tedavi amacıyla kullanılan dozlarında beklenmeyen, istenmeyen ve zararlı herhangi bir etkinin görülmesi olarak tanımlanmıştır. İstenmeyen ilaç reaksiyonları (İİR) Tip A ve Tip B olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (1). Tüm İİR'nin yüzde 80-85'ini oluşturan Tip A ilaç reaksiyonları, doza bağlı ortaya çıkan ve öngörülebilir reaksiyonlardır. Öngörülemeyen ve dozdan bağımsız olan Tip B ilaç reaksiyonları, İİR'nin yaklaşık yüzde 15-20'sini oluşturmakta ve intolerans, idiosenkrazi ve hipersensitivite (aşırı duyarlılık) nedeniyle ortaya çıkmaktadır. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (İADR) “alerjik” (IgE veya non-IgE aracılı) ve “alerjik olmayan” olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır (2). İADR ortaya çıkış zamanına göre erken ve geç tip olmak üzere iki ana grupta incelenir. Erken (ani) tip reaksiyonlar, ilaç alımından sonraki bir ile altı saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlardır. Ürtiker, anjiyoödem, rinit, konjonktivit, bronkospazm, gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, diyare) ve anafilaksi bu gruptadır. Geç tip reaksiyonlar, ilaç son dozundan sonraki bir saatten birkaç güne kadar farklı sürelerde ortaya çıkabilen ve çoğunlukla T hücreler aracılığıyla veya daha nadiren tip 2 veya tip 3 aşırı duyarlılık mekanizmalarıyla gelişebilen reaksiyonlardır. MPE, vaskülit, TEN, SJS, AGEF, serum hastalığı benzeri sendrom, hepatit, böbrek yetmezliği, pnömoni, anemi, nötropeni ve trombositopeni gibi organ tutulumları bu grupta yer alır (3, 4).

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarını belirlemede anamnez ve fizik muayene temeldir. Kesin tanıyı sağlayan, eksiksiz klinik öykü ve detaylı fizik muayene bulguları doğrultusunda yapılan standardize deri testleri ve ilaç provokasyon testleridir. Hastanın detaylı anamnezi alınırken hastanın başvuru şikayeti,

şikayetlerinin devam ettiği süre, reaksiyonun başlangıç ve bitiş zamanı, reaksiyon sırasında kullanılmakta olan ilaçların detaylı listesi ve bu ilaçların kullanım süreleri ile alınan dozları, bu ilaçlarla önceden karşılaşma öyküsü olup olmadığı, ilaç uygulaması ile reaksiyonun meydana gelişi arasındaki süre, çoklu ilaç alımı ve/veya eş zamanlı ilaç kullanımı olup olmadığı, ilacın uygulama yolu, ilacın etken ve yardımcı maddeleri, şikayeti oluşturan reaksiyonun veya reaksiyon basamaklarının kronolojik olarak detaylı hikayesi, şikayetlerinin olduğu dönemde eşlik eden hastalığı ve predispozan çevresel ve/veya bireysel faktörlerin olup olmadığı, hastanın komorbid durumları, detaylı özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulanmalıdır (3, 5). Fizik muayene tüm sistemleri içine alacak şekilde eksiksiz yapılmalıdır. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonu erken ve geç tip reaksiyon ayrımı yapıp hasta onamları alındıktan sonra tanıyı doğrulamak amacıyla ilk basamakta erken tip reaksiyonlar için öncelikle deri prik testi (DPT) ve intradermal testler (İDT) ve geç tip reaksiyonlar için ise yama testi ve İDT'nin geç okuması yapılmalıdır (6). Hem erken hem geç tip ilaç reaksiyonları için tanıda altın standart yöntem ise ilaç provokasyon testleridir ve İADR'na neden olan şüpheli ilacın veya güvenli alternatif ilacın kontrollü ve basamaklı olarak hastaya verilmesi şeklinde tanımlanır (7).

İADR gereksiz ve yanlış tanı sonucu doktor reçetelerini ve pratiğini, ilaç seçimini ve sağlık harcamalarını etkileyen ciddi bir toplum sağlığı sorunudur. Özellikle çocukluk yaş grubundaki hastalarda sıklıkla başvuru nedeni olan şüpheli antibiyotik alerjisi hem tedavi sürecinde gereksiz yere daha pahalı olan farklı grup antibiyotiklerin kullanımı nedeniyle sağlık harcamalarını hem de daha geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına sevk ettiği için antibiyotik direncini olumsuz yönde etkilemektedir. İlaç alerjisi şüphesi ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde asıl amaç; başvuru nedeni olan reaksiyonun ilaç alerjisine bağlı olup olmadığını doğrulamak, kesin veya yüksek olasılıkla gerçek İADR tanısı konulursa hastaya benzer endikasyonlarda kullanılabilecek güvenli alternatif ilacı bulmaktır.

İADR'na pediyatrik hasta grubunda en sık sebep olan ilaçların başında antibiyotikler gelmektedir (8). Antibiyotikler içinde İADR'ndan beta-laktam grubu ilaçlar en sık sorumludur. Makrolidler ve sulfonamidlerle de şüpheli reaksiyonlar bildirilmektedir ve beta-laktam dışı antibiyotik alerjisi genel

popölasyonda %1-3 arası görölmektedir (8, 9). Bu sebeple, yapılan bu çalışmada 01 Eylül 2017- 15 Ocak 2021 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Alerji Bölümü'ne başvuran ve “antibiyotik ilişkili ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu” ön tanısı ile takip altına alınan hastalarımızın tıbbi kayıtları incelenerek her hasta için “ilaç aşırı duyarlılık reaksiyon formu” (Ek 1) doldurulması ve elde edilen bilgiler doğrultusunda antibiyotik ilişkili İADR'nın detaylı olarak değeriendirilmesi planlanmıştır. Pediyatrik hasta grubunda şüpheli İADR hikayesi ile başvuranlar içinde gerçek antibiyotik aşırı duyarlılığı prevalansı belirlenecektir, ayrıca gerçek antibiyotik aşırı duyarlılığı için demografik ve klinik veriler dahilinde risk faktör analizi de yapılacaktır. Bu çalışma ile epidemiyolojik verileri ortaya koymayı ve bu veriler doğrultusunda çocukluk çağında gerçek antibiyotik aşırı duyarlılığı tanısını doğrulama ve dışlama basamağında yapılan testlerin öneminin ortaya konması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1 İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI TANIMI

İstenmeyen ilaç reaksiyonları (İİR) ilaçların amaçlanan dışında zararlı olan etkileri olarak tanımlanmakta, 1977 ve 1981 yıllarında Rawling ve Thompson tarafından yapılan sınıflamaya göre Tip A ve Tip B olmak üzere iki sınıfta incelenmektedir (Tablo 2.1) (1, 10). İlaçların farmakolojik özellikleri gereği meydana gelen, yeterli sürede ve dozda uygulandığında her bireyde ortaya çıkabilecek Tip A reaksiyonlar İİR'nin %80-85'ini oluşturmaktadır. Tip A İİR arasında yüksek doz, ilaç yan etkileri, ilaçların ikincil/indirekt etkileri ve ilaç etkileşimleri nedeniyle ortaya çıkan reaksiyonlar bulunmaktadır. Aşırı doz asetaminofen alımına bağlı oluşan karaciğer yetmezliği, aminoglikozid kullanımına bağlı gelişen nefrotoksisite, amoksisilin-klavulonat kullanımına bağlı gastrointestinal flora değişiklikleri, uzun süreli NSAID kullanıma bağlı gastrit gelişimi ve azol grubu antifungal kullanımına bağlı adrenal baskılanma gibi Tip A reaksiyonların aksine, İİR'nin yaklaşık %15-20'sini oluşturan Tip B reaksiyonlar genel popülasyonun küçük bir grubuna sınırlı olan reaksiyonlardır. Tip B reaksiyonlar aspirin alımı sonrası kulakta çınlama olması benzeri subterapötik dozlarda ilaç yan etkilerinin görülmesi olan intolerans kavramını, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan bireylerde antioksidan ilaç alımı ile beraber ortaya çıkan ilacın farmakolojik özellikleri ve immün mekanizmalar dışında meydana gelen yan etkileri içeren idiyosenkraziyi ve ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içermektedir.

Tablo 2.1: İstenmeyen ilaç reaksiyonlarının sınıflaması

Tip	İlaç Reaksiyonu	Örnekler
Tip A	Aşırı Doz	Asetaminofen ile karaciğer yetmezliği
	Yan Etkiler	Aminoglikozid ile nefrotoksisite
	Sekonder/İndirek Etkiler	Amoksisilin-Klavulonat ile gastroenterit
	İlaç Etkileşimleri	Eritromisin/digoksin kan düzeyinde yükselme
Tip B	İntolerans	Aspirin ile kulakta çınlama
	İdiyosenkrazi	G6PD eksikliği/antioksidan ilaç alımı ile anemi
	İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları	Penisilin ile anafilaksi

2.2 İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI SINIFLAMASI

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (İADR), immünolojik mekanizmaların etkin olduğu IgE aracılı ya da T lenfosit aracılı gerçekleşen “alerjik” ve immünolojik mekanizmalar olmadan direkt ortaya çıkan “alerjik olmayan” İADR olmak üzere iki ana gruba ayrılır. İmmünolojik mekanizmaların etkin olduğu alerjik tipte İADR ilaç alerjileri başlığı altında toplanır.

İlaç alerjileri ortaya çıkış sürelerine göre erken ve geç tip olarak iki grupta incelenir. Erken tip reaksiyonlarda genellikle ilaç alımından sonraki ilk bir saatte başlayan ürtiker ve anjiyoödem ortaya çıkması altı saate kadar uzayabilmektedir. Erken reaksiyonlar IgE aracılığıyla veya immünolojik olmayan mekanizmalar (mast hücre/bazofil degranülasyonu veya COX-1 enzim inhibisyonu) yoluyla gelişir. İlaç son dozunun bir saat sonrasında günler, haftalar sonrasına kadar uzanan süre boyunca ortaya çıkan ürtikeryal vaskülit veya makülopapüler döküntü, fiks büllöz ilaç erupsiyonu, toksik epidermal nekrolizis (TEN), Steven-Johnson Sendromu (SJS), akut jeneralize ekzantamatöz püstülozis (AGEP) ile beraber hepatik ve renal yetmezlik, pnömoni, anemi, nötropeni, trombositopeni gibi organ tutulumları geç tip reaksiyonlar grubunda yer alır (4).

1968 yılında tanımlanan Gell ve Coombs sınıflamasına göre İADR immünolojik mekanizmaları doğrultusunda dört grupta incelenir (Tablo 2.2) (11). İlk grup IgE antikorlarının rol aldığı Tip I, ikinci grup sitotoksik

antikorlar ile oluşan Tip II, üçüncü grup immün kompleks etkili Tip III ve son grup hücrel immün yanıt ile kendini gösteren Tip IV reaksiyonlardır (12).

İlaç alımı ile bireyde ilaç alerjenlerine karşı duyarlanma meydana gelir ve spesifik immünglobulin E (speIgE) oluşumu gerçekleşir. Bu speIgE molekülleri ilaç alerjeninin tekrar vücuda alınması ile mast hücre yüzeyinde bulunan ilaca spesifik IgE reseptörlerine bağlanır ve speIgE ile ilaç alerjeni arasında çapraz bağlanma sonucu reaksiyon ortaya çıkar (13). İlaç alerjeni ile ilaca spesifik IgE reseptörü birleşimi ile mast hücresi uyarılır ve histamin, triptaz, lökotrienler, prostaglandinler ve TNF-alfa gibi başlıca mediyatörlerin salınımı meydana gelir. Mast hücre ve bazofil degranülasyonunun gerçekleştiği IgE aracılı Tip I reaksiyonlar ilacın alımından bir ile altı saat içinde anafilaksi, anjiyoödem, ürtiker ve bronkospazm ile karşımıza çıkar.

Tip II (hücrel sitotoksikite) ve Tip III (immün kompleks birikimi) İADR komplemanı bağlayan IgG antikor oluşumu ile karakterizedir ve günler hatta haftalar sonra geç dönemde bulgu verirler. Tip II reaksiyonlarda ilaca spesifik olan antikorlar eritrositler, lökositler ve trombositler gibi hedef hücrelerde doğrudan hücre yıkımına neden olur. Hedef hücrelerdeki antijenlere bağlanan antikorlar makrofajların ve NK hücrelerin Fc kısmına bağlanır ve kompleman aktivasyonu ile lizis tablosu oluşurarak sitopeni ile karşımıza çıkar. Tip III reaksiyonlarda ise immün kompleks oluşumu meydana gelir ve oluşan immün kompleksler eliminasyon sınırını aşarak deri, eklemler ve böbrek gibi dokularda birikirler. Birikip çöken kompleksler komplemanı aktive eder ve C3a ile C5a gibi anafilatoksinlerin salınımı ile nötrofilleri birikim alanına çekerek proteolitik süreci başlatır ve ilaç alımından beş ile on gün sonra serum hastalığı tablosunda kendini gösterir.

T hücre aracılı geç tip Tip IV reaksiyonlar ise T lenfositlerin salgıladığı farklı sitokinlerden dolayı dört alt grupta incelenir (12). Tip IVa reaksiyonları Th1 ilişkili olup makrofaj aktivasyonu ve IFN-gamma salgılanmasından sorumludur. İlaç ilişkili kontakt dermatit bu gruba örnek verilebilir. Tip IVb reaksiyonlar Th2 ve eozinofiller ile ilişkili olup eozinofilden zengin MPE ve DRESS bu grupta yer alır. Tip IVc reaksiyonlarda sitotoksik T hücreleri görev alırlar ve dokulara göç ederek perforin/granzim ve Fas/FasL mekanizmaları ile hücre ölümlerine neden olurlar. Makülopapüler ve büllöz deri lezyonları ile ülserler ve yoğun nötrofil infiltrasyonu ile karakterize püstüler egzantem,

SJS ve TEN bu grupta yer alır. İlaça bağlı gelişen hepatit ve nefrit tablosu da bu mekanizma ile gerçekleşir. Tip IVd reaksiyonları ise nötrofil birikimi ile karakterizedir. AGEP bu gruba örnektir.

İADR immün patomekanizmalarına göre IgE, IgG antikorları veya T hücre aracılı alerjik, ilacın doğrudan T hücre reseptörü (TCR) veya HLA reseptörlerine bağlandığı farmakolojik bağlantı ve immün mekanizmalar olmaksızın gerçekleşen psödoalerji olmak üzere üç sınıf altında incelemek mümkündür (Şekil 2.1). Bu sınıflamanın son grubu olan psödoalerji kavramı terminolojik açıdan çelişkiye neden olmaktadır. Psödoalerji kavramı ürtiker, anjiyoödem, bronkokonstriksiyon ve anafilaksi gibi alerji kliniğine neden olan ama temelde immün mekanizmalar dışında siklooksijenaz (COX-1) gibi enzimlerin bloke olması veya MRPGPRX2 (Mas-Related G-Protein Coupled Receptor Member X2) reseptörleri üzerinden mast hücrelerinin uyarılması ile inflamatuvar sürecin tetiklediği reaksiyonları içerir. Siprofloksasin, moksifloksasin ve ofloksasin gibi kinolonlar MRPGPRX2 reseptörleri üzerinden etki ederek mast hücrelerini uyarıp IgE aracılı olmaksızın erken tip İADR'na neden olurlar.

Tablo 2.2: Gell ve Coombs sınıflaması (11) (11 nolu kaynaktan adapte edilmiştir.)

Tip	İmmün cevap	Patofizyoloji	Klinik	Reaksiyon zamanı
I	IgE	Mast hücre ve bazofil degranülasyonu	Anafilaktik şok Anjiyoödem Ürtiker Bronkospazm	İlaç alımından 1-6 saat içerisinde
II	IgG ve kompleman	IgG ve kompleman bağımlı sitotoksikite	Sitopeni Hemolitik Anemi	İlaç alımından 5-15 gün sonra
III	IgM / IgG ve kompleman / FcR	İmmün kompleks depolanması	Serum Hastalığı Vaskülit	Serum Hastalığı: 7-8 gün Vaskülit: 7-21 gün
IVa	Th1 (IFN γ , TNF α)	Monositik inflamasyon	Kontakt dermatit	İlaç alımından 1-21 gün sonra
IVb	Th2 (IL-4 ve IL-5)	Eozinofilik inflamasyon	MPE, DRESS	MPE: ilaç alımından günler sonra DRESS: ilaç alımından 2-6 hafta sonra
IVc	Sitotoksik T hücreleri (perforin/granzim ve Fas/FasL)	CD4 veya CD8 ilişkili keratinosit ölümü	MPE, FİE, SJS/TEN, Püstüler ekzantem	FİE: ilaç alımında 1-2 gün sonra SJS/TEN: ilaç alımından 4-28 gün sonra
IVd	T hücreleri (IL-8/CXCL8)	Nötrofilik inflamasyon	AGEP	İlaç alımından 1-2 gün sonra veya daha geç



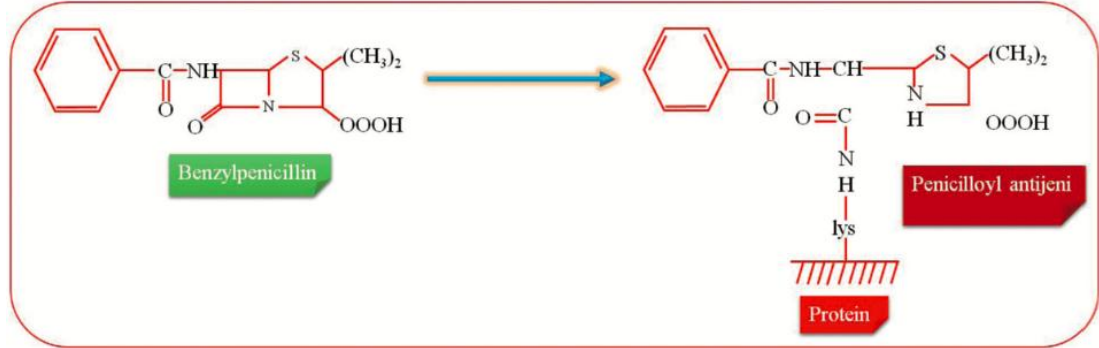
Şekil 2.1: İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının immün patomekanizmalarına göre sınıflaması (14) (14 nolu kaynaktan adapte edilmiştir.)

2.3 İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARININ PATOFİZYOLOJİSİ

İlaçların yapısındaki kimyasal bileşenler genellikle küçük moleküllerdir ve immünojenik özellik taşımazlar. Fakat üç temel mekanizma ile immünojenik hale gelebilirler. İlk mekanizma hapten mekanizmasıdır ve tipik örneği penisilinlerdir. Penisilinler gibi hapten özellikli bazı ilaçlar fizyolojik koşullar altında kovalan olarak proteinlere ve DNA gibi moleküllere bağlanarak haptenezasyona neden olur ve immün yanıtı uyartabilecek yeni bir antijenik determinant oluştururlar. Penisilinlerin hemen hepsinde ortak bir beta-laktam halka ve bu halkanın çevresinde R1 yan zinciri bulunur. Penisilin molekülü parçalanarak %95 majör ve %5 minör determinatlara dönüşür. Penisilinlerde BL halkası kritik kimyasal yapıdır, stabil değildir ve proteinlerde bulunan lizin rezidülerini asetilemeye hazırdır. Böylece “*penisilloyl*” epitoplari oluşur ki bunlar penisilin spesifik immün yanıtta “dominant” olup “majör antijenik determinant” olarak adlandırılır (Şekil 2.2). BL halkasının karboksil ve tiol gruplarına kovalan bağlanması daha nadir olduğu için bu tip kovalan bağlanmalar ile oluşan moleküllere “minör antijenik determinant” denir ve genellikle anafilaksi gibi daha ciddi reaksiyonlardan sorumludurlar (13, 15).

Penisilinlerin aksine birçok ilaç kimyasal olarak reaktif yapıda yani hapten değildir fakat pro-haptendir. İlaçların metabolizması sırasında veya sonrasında reaktif ara ve/veya son ürünler oluşabilir ve reaktif ürünler haptenezasyona neden olarak immüniteyi aktive edebilirler. Pro-hapten

mekanizması için antimikrobiyal etkili aromatik sülfonamidler tipik örnektir. Sülfometoksazol ise tipik bir pro-haptendir (16).



Şekil 2.2: Penisilin majör determinant yapısı (17)

Bir diğer mekanizma olan farmakolojik etkileşim, p-i (pharmacologic interaction with immune receptors) kavramı ise ilaçla daha önceden bir duyarlanma süreci olmaksızın ilacın ilk kez alımı ile beraber hızla semptomların geliştiği tabloları içerir. Bu durumda ilaçlar doğrudan ilaç ligandı ve ilaç reseptörü arasında bağlantı oluşması ile immüniteyi uyarır (13, 18). Bu grupta yer alan ilaçlar van der waals kuvvetleri, hidrojen bağları ve elektrostatik etkileşimler gibi kovalan olmayan bağlar ile doğrudan HLA ve/veya TCR reseptörlerine bağlanarak T hücre aracılı reaksiyonlara neden olurlar (14). Duyarlanma olmadan ilk karşılaşmada reaksiyonun gözlenmesi, lokal belirtilerden ziyade ilaca karşı yaygın reaksiyonların gelişmesi ve fulminan bir seyir göstermesi bu grubun temel özellikleri arasında yer alır.

Gell-Coombs sınıflamasında yer alan Tip I, Tip II, Tip III ve Tip IV İADR'nın tamamı haptten mekanizması ile gerçekleşir. IgE aracılı tip I reaksiyonların gerçekleşmesi için şüpheli alerjen ilaçla önceden karşılaşma gerekir. Alerjen ilaç ile tekrar karşılaşma sonucu haptten taşıyıcı kompleksler antijen sunan hücreleri uyarır, antijen sunan hücreler aracılığıyla antijen ilaç T hücre yüzey reseptörüne bağlanır ve spesifik T hücreleri oluşumu ile T hücre aktivasyonu sağlanır. Bu yolla spesifik B hücreleri oluşumu gerçekleşir ve salgılanan IL-3 ve IL-4 plazma hücrelerinden haptten taşıyıcı komplekse karşı spesifik IgE oluşumunu yani IgE dönüşümünü uyarır. Oluşan spesifik IgE'ler aracılığıyla mast hücrelerinin degranülasyonu meydana gelir ve semptomatik tablo oluşur.

Tip I reaksiyonlarda olduğu gibi tip II reaksiyonlarda da başlangıçta duyarlanma dönemi mevcuttur. Hapten mekanizması ile immünojen hale gelen ilaç hücre membran yüzeyinde değişikliğe neden olur ve değişikliğe uğramış bu hücreler duyarlanma fazında hızlı bir şekilde oluşturulan sitotoksik IgG veya IgM tipinde antikorların hedefi haline gelirler. Duyarlanma dönemi sonrasında gerçekleşen efektör fazda hedef hücre ve/veya dokular oluşan IgM ve IgG tipi antikorlar ile kaplanır ve opsonizasyon meydana gelir. Opsonizasyon sonrası antikor kaplı hücreler nötrofiller ve makrofajlar gibi fagositer hücrelere Fc reseptör aracılığıyla bağlanarak fagositoz ile, kompleman yolağını aktive edip hem hücre yüzeyinde C3b proteini aracılığıyla fagositozu kolaylaştırarak hem de membran atak kompleks (C5b-C9) üretilmesi ile kompleman aracılı lizis ya da NK hücrelerinin FcγRIII reseptörüne bağlanıp hem fagositlerin fagositik aktivilerini arttırarak hem de granzim ve perforin aracılı hücre ölümü süreci ile ortadan kaldırılırlar. Hapten olabilen beta-laktam antibiyotikler tip II reaksiyonlara neden olur ve eritrosit, trombosit ve lökositleri hedef alır. Antikorlar ile kaplı bu hedef hücreler, karaciğer ve dalakta bulunan retiküloendotelial sistemde sekestre edilip lizise uğratarak klinikte trombositopeni, lökopeni ve anemi tablosuna neden olur.

Tip III reaksiyonların prototipi olan heterolog serum uygulaması sonrası gelişen serum hastalığı antibiyotik uygulamaları sonrasında da gelişebilir fakat dolaşımda bulunan yada depolanan immün kompleksler gösterilemediğinden dolayı “serum hastalığı benzeri reaksiyonlar” olarak isimlendirilir. Tip III reaksiyonlarda temel mekanizma alınan ilaca karşı oluşturulan IgG antikorların aşırı immün kompleks oluşumuna neden olmasıdır. Eliminasyon eşiğini aşan immün kompleks damar duvarı, deri, sinovya ve böbrekler gibi çeşitli dokularda depolanır ve immün kompleks aracılı kompleman aktivasyonu sonucunda gelişen inflamasyon ile doku hasarına neden olur. Antibiyotik alımını takiben 7 ile 10 gün içinde gelişen vaskülit, artirit, ateş ve nefrit tablosu immün komplekslerin dolaşımdan tamamen uzaklaştırılması ile düzelir. Sistemik bulgular dışında, bir enjeksiyon uygulamasını takiben uygulama alanında ürtiker benzeri vaskülitik döküntüler ile meydana gelen lokal reaksiyon “arthus reaksiyonu” bir tip III İADR’dur ve C3a ile C5a anafilatoksinleri aracılığıyla gerçekleşen

mast hücre degranülasyonu ile açığa çıkan histamin sonucu oluşur ve saatler içinde döküntüde gerileme ve düzelme gerçekleşir.

2.4 İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARINDA EPİDEMİYOLOJİ

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının genel toplumdaki insidans ve prevalansı hakkında kesin bilgiler elde etmek oldukça güçtür. Bunun başlıca sebepleri arasında araştırmaların belirli hasta grupları ve özel tip reaksiyonlar üzerine yoğunlaşmaları, tanının sıklıkla hasta anamnezi ile konulması ve tanısız ilaç testleri ile mevcut tanının doğrulanıp desteklenmemesi ile genel değerlendirme sürecinde standart testlerin yaygın kullanılmaması sayılabilir (2). Epidemiyolojik veriler ve kanıt düzeyleri ile bir değerlendirme yapıldığında erişkinlerde gerçek İADR prevalansı ortalama %1-6 oranında değişmekte olup bu oran pediyatrik yaş grubunda daha düşüktür (2, 19). İADR'na en sık neden olan ilaçlar ise antibiyotiklerdir (1). Penisilinin keşfedilmesinden bu yana sayıları ve kullanımları giderek artan BL antibiyotikler ise antibiyotikler içerisinde en sık İADR'na neden olan ilaçlardır. BL alerjisi sıklığı toplumlara göre farklılık göstermekle birlikte gerçek penilisin alerjisi tahmin edilenin aksine daha az ve genel popülasyonda prevalansı %0,2-5 arasında değişiklik göstermektedir (17, 20). Benzil penisilin kullanımında azalma ve amoksisilin/amoksisisilin-klavulonat kullanımında artış ve buna bağlı olarak gelişen alerjik reaksiyonlarda artış saptanmaktadır. Sefalosporin grubu antibiyotikler ile reaksiyon sıklığı penilisinlere göre daha az olmasına rağmen ülkemizde klinik uygulamada sefalosporin grubu antibiyotiklerin kullanımının artmasına bağlı olarak bu grup antibiyotiklerin neden olduğu İADR'nda artış saptanmaktadır. Sefalosporin grubu antibiyotik ile İADR hastaların %0,5-%2,5'inde görülmektedir (21).

Deri ve mukoza tutulumu başta olmak üzere solunum, sindirim, kardiyovasküler ve nörolojik sistem tutulumu ile ani başlangıçlı gerçekleşen ve yaşamı tehdit eden anafilaksi tablosuna erişkin ve çocuklarda en sık antibiyotikler neden olmaktadır. Özellikle BL antibiyotikler ilaca bağlı anafilaksinin en sık sebebidir. Penisilinler tüm anafilaksi vakalarının yaklaşık %0,7-10'undan sorumlu olan ilaçlardır (21).

Kinolonlar, makrolidler, sulfonamidler, aminoglikozidler, tetrasklinler, imidazol grubu antibiyotikler ve vankomisinlerden oluşan BL dışı antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları ise oldukça nadir görülmektedir. Gram negatif ve pozitif etkinliğine bağlı olarak klinik kullanımı artan kinolonlar BL grubu antibiyotiklerden sonra en sık İADR'na neden olan antibiyotiklerdir (22, 23). Makrolidlere bağlı İADR makrolid tedavisi almakta olan hasta grubunda %0,4-3 arasında bildirilmiştir (24). HIV enfeksiyonlarının yaygınlaşması ile beraber kullanımı artan sulfonamidlerin en sık kullanılan üyesi trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMX) HIV pozitifliği olmayan hastalarda %2-3 oranında alerjik reaksiyonlara neden olduğu bilinmektedir, bu oran HIV pozitif hasta grubunda ise %50'lere yükselmekte ve yüksek doz ile uzun süreli ilaç kullanımı sonucu risk artmaktadır (25, 26). Genel popülasyonda İADR'na nadiren neden olan aminoglikozidler genellikle topikal kullanımına bağlı olarak lokal reaksiyonlara neden olmaktadır. Aminoglikozidler, tetrasiklinler ve vankomisin kullanımı ile kistik fibrozis tanılı hastalar dışında oldukça nadir İADR bildirilmektedir (19).

2.5 İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI RİSK FAKTÖRLERİ

Antibiyotikler klinik uygulamada sıklıkla reçete edilmelerine ve tedavi sürecinin önemli basamağı olmalarına karşın gerçek antibiyotik alerjisi oldukça azdır. Her antibiyotik doğrudan alerjen olmadığı gibi her bireyde antibiyotik kullanımı ile alerjik reaksiyon gözlenmez. Alerji gelişimine hem ilaca ait hem de bireye ait belirli faktörler neden olmaktadır. İlaçların tüketim oranları, yapısal özellikleri, ilaç veriliş yolu ve kullanım sıklığı ilaçlarla ilişkili başlıca faktörlerdir. Daha sık kullanılan antibiyotikler ile daha sık alerji gözlenir. Kullanım paternine bağlı olarak antibiyotiklere karşı gelişen reaksiyonların paterni de değişiklik gösterir. Penisilinlerin kullanımından bu yana BL grubu antibiyotiklerden en sık penisilin G'e karşı reaktivite bildirilse de günümüzde klinik pratikte daha sık tercih edilen amoksisilin, amoksisilin-klavulonat ve sefalosporinler alerjik reaksiyon sıklığı açısından penisilinlerin yerini almaktadır. BL dışı antibiyotikler ise BL grubu antibiyotiklere oranla

daha nadir reçete edilmekte ve kullanılmakta bu sebeple BL olmayan antibiyotikler ile daha az alerjik reaksiyon bildirilmektedir.

Antibiyotiğin kullanım sıklığı dışında yapısal özellikleri de alerji gelişme riskini etkilemektedir. Büyük moleküler ağırlığa sahip olan, hapten ve pro-hapten yapıda olan veya doğrudan immün reseptörlere bağlanma özelliği olan antibiyotikler immün mekanizmaları aktive ederek daha çok alerjik reaksiyona neden olmaktadır. Bu sebeple, özellikle BL grubu antibiyotikler ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ile daha sık alerjik reaksiyon gözlenmektedir.

Antibiyotiklerin doğrudan damar içi ve/veya kas içerisine uygulanması ve antibiyotiklerin daha sık aralıklarla, terapötik dozların üst sınırlarında yani yüksek dozlarda uygulanması ve antibiyotik tedavilerinin daha uzun süreli olması antibiyotik alerjisi gelişim riskini arttırmaktadır (2).

Antibiyotiklere ait özellikler gibi bireylere ait özellikler de benzer şekilde antibiyotik alerjisi gelişim riskini etkilemektedir. Hasta yaşı doğrudan bir risk faktörü olarak tanımlanmamakla birlikte çocukluk çağına erişkinlere kıyasla daha nadir ilaç alerjisi görülmektedir (27). Bireysel ve ailesel ilaç alerjisi öyküsü antibiyotik alerjisi açısından güçlü bir risk faktörüdür. İnhalan/besin alerjen duyarlılığı, bireysel ve ailesel alerjik hastalık varlığı belirli tip reaksiyonlar ve antibiyotik grupları için alerji riskini arttırmaktadır. Özellikle erişkinlerde yapılan bir çalışmada erken tip BL alerjisi için inhalan/besin alerjen duyarlılığı varlığının risk faktörü olduğu saptanmıştır (28). Hastanın antibiyotik kullanımı sırasında eşlik eden viral enfeksiyonun olması veya kronik böbrek hastalığı, kistik fibrozis, HIV, maligniteler, immün yetmezlik gibi komorbid durumlarının olması antibiyotik alerjisi gelişme riskini etkilemektedir.

2.6 İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI TANISI

2.6.1 Anamnez

Antibiyotik ilişkili ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu şüphesi ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde temel amaç şüpheli ilacın ilaç alerjisine neden olup olmadığını belirlemek, ilaç alerjisi tanısını doğrulamak ve güvenli alternatif ilacı tayin etmektir. Hızlı ve acil müdahale gerektiren akut ilaç alerjisi şüphesi ya da geçirilmiş şüpheli ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonundan sonra başvuran hastada yapılması gereken ilk ve en önemli basamak detaylı anamnezin alınması ve anamnezin sistematik olarak değerlendirilmesidir.

Antibiyotik ilişkili ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu şüphesi ile başvuran bir hastanın anamnezinde ilk basamak gelişen beklenmedik reaksiyonun İADR ile ilişkili olup olmadığının belirlenmesi ve reaksiyon sınıflamasının yapılmasıdır. Bu sebeple anamnezin temelinde hangi antibiyotik ile reaksiyon geliştiği, antibiyotik tedavi dozu, veriliş sıklığı ve kullanım yolu (oral, intravenöz, intramüsküler, vb.), antibiyotik tedavisinin kaçınıcı dozundan sonra ve son dozundan ne kadar süre sonra reaksiyonun geliştiği, eş zamanlı başka ilaç kullanımı olup olmadığı ve kullanılıyor ise kullanım süreleri ile dozları, daha önce aynı ve/veya benzer gruptan antibiyotik ilaç kullanılıp kullanılmadığı, önceki ilaç kullanımlarında istenmeyen reaksiyonların gelişip gelişmediği, şüpheli ilaç kesildikten sonra şikayetlerin geçip geçmediği, antibiyotik ilişkili ilaç reaksiyonu sonrası doktor ve/veya acil servis başvurusu olup olmadığı, reaksiyon sonrası tedavi alınıp alınmadığı ve alınan tedavinin semptomlar üzerindeki etkisi detaylı olarak sorgulanmalıdır. Hastanın özgeçmişinde benzer ve/veya başka grup bir ilaçla reaksiyon hikayesi ve inhalan/besin alergen duyarlılığı olup olmadığı, eşlik eden komorbid durumu (kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, kistik fibrozis ve HIV enfeksiyonu ile diğer immünsüpresyon yapan durumlar, vb.) mutlaka sorgulanmalı ve aile hikayesinde ilaç alerjisi ve alerjik hastalık hikayesi (astım, alerjik rinit, besin alerjisi, vb.) bilgisi mutlaka edinilmelidir. Bireysel ve ailesel olarak şüpheli alergen antibiyotik veya benzer yapısal formülasyona sahip başka bir antibiyotik ile alerji öyküsü antibiyotik ilişkili ADR için çok güçlü bir risk faktörüdür. Özellikle immünolojik mekanizmalar ile gerçekleşen antibiyotik ilişkili İADR'nda

ailesel eğilim oldukça önemlidir (2, 29). Alerjik hastalıklar, bireysel ve ailesel inhalan/besin alerjen duyarlılığı hikayesinin ise İADR'nda rolü tartışmalı ve kullanılan ilaç grubuna bağlı olmasına ve direk bir risk faktörü olarak belirtilmemesine rağmen reaksiyonların daha şiddetli seyretmesine neden olduğu kabul edilmektedir (2). Erişkin hasta grubunda yapılan bir çalışmada özellikle erken tip BL alerjilerinde inhalan/besin alerjen duyarlılığı varlığının risk faktörü olduğu saptanmıştır (28). Bunun dışında reaksiyon anında stres, egzersiz hikayesinin varlığı ve reaksiyona neden olan mevcut tablonun enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili olup olmadığı mutlaka araştırılmalı ateş ve boğaz ağrısı gibi şikayetler detaylı sorgulanmalıdır.

2.6.2 Fizik Muayene

Reaksiyon sonrası başvuran, ek yakınması ve komorbid tablosu olmayan hastalarda genellikle başvuru anında yapılan fizik muayene tamamen doğal olarak değerlendirilebilir fakat akut tabloda başvuran hastalarda klinik bulgular İADR tanısına ilerleyen süreçte yol gösterici olur. Müdahale gerektiren akut semptomatik bir tablo ile başvuran hastalarda ürtiker plakları (Resim 2.2), genel veya jeneralize anjiyoödem, MPE (Resim 2.1), FİE (Resim 2.5) ile uyumlu deri bulguları, rinit, hışıltı, ronkus gibi solunum sistem bulguları, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal sistem bulguları, taşikardi, hipotansiyon ve aritmi gibi kardiyovasküler sistem bulgularını içerecek şekilde her türlü alerjik reaksiyon ve bilinç kaybı, panik hali, terleme ve hiperventilasyon gözlenebilir. Başvuru sırasında en sık klinik bulgu deri döküntüleri ve anafilaktik şoktur (5). Deri bulguları arasından ise en sık makülopapüler erüpsiyon (MPE) ve ürtiker görülür. IgE aracılı tablolarda ise en sık gözlenen deri bulguları ürtiker ve anjiyoödemdir (30).



Resim 2.1: Makülopapüler döküntü



Resim 2.2: Penisilin alımı sonrası ürtikeryal plaklar



Resim 2.3: Amoksisilin alımı sonrası eritemli papüller ve ürtiker



Resim 2.4: İyileşme döneminde SJS



Resim 2.5: Süt çocuğunda her iki yanakta simetrik fiks ilaç erüpsiyonu (FİE)



Resim 2.6: Amoksisilin alımı sonrası steril püstüller ve püstüllerin birleşim alanlarında yüzeysel ayrışma

Resim 2.1, Resim 2,5 ve Resim 2.4 (31) (31 nolu kaynaktan adapte edilmiştir.) Resim 2.2, Resim 2.3 ve Resim 2.6 (32) (32 nolu kaynaktan adapte edilmiştir.)

2.6.3 Tanısal Testler

Antibiyotik ilişkili ilaç alerjisi şüphesi ile başvuran hastadan alınan öykü ve yapılan fizik muayene antibiyotik ilişkili İADR'nı belirlemede yol gösterici olmakla birlikte kesin tanı deri testleri ve ilaç provokasyon testleri ile konur. Antibiyotik ilişkili İADR'nı belirlemede kullanılan deri testleri şüpheli ilaç antijenleri ile yapılan deri prik testleri (DPT), intradermal deri testlerinin erken (yirminci dakika) ve geç (yirmi dördüncü, kırk sekizinci ve yetmiş ikinci saat) okuması ve yama testleridir.

Klinik uygulamada son yıllarda endotip ve fenotipe göre sınıflandırmaya göre yapılacak olan tanısal testlerin belirlenmesi tercih edilmektedir. Bu sınıflamaya göre fenotip reaksiyonun zamanlamasını ifade etmekte olup şüpheli ilaç alımını takiben ilk 6 saat içerisinde gerçekleşen reaksiyonlar

erken tip ve ilaç alımını takiben günler hatta haftalar sonra ortaya çıkan reaksiyonlar ise geç tip olarak tanımlanır. Endotipik sınıflama ise reaksiyonun gerçekleşme mekanizmasını ifade eder ve bu iki sınıflanmanın beraber kullanımı ile reaksiyonlar endofenotipik olarak tanımlanarak uygulanacak deri testi belirlemesi yapılır. IgE aracılı erken tip reaksiyonlarda DPT ve İDT erken okuması, geç tip reaksiyonlarda yama testi ve İDT geç okuması yapılır (33, 34). İlaç antiijenleriyle yapılan DPT ve İDT erken (20. dk) okuması, IgE aracılı reaksiyonların tanısında oldukça yararlı testlerdir. İntradermal testin geç (24., 48., 72. saatler) ve çok geç (7. gün) okumaları ise T hücre aracılı gecikmiş reaksiyonların tanısında kullanılır. Antibiyotiklere karşı Tip2 ve Tip3 mekanizmaları ile gerçekleşen reaksiyonlar geç tip reaksiyonlar olmakla birlikte, deri testlerinin bu immün mekanizmalar ile gerçekleşen anemi, trombositopeni, lökopeni, glomerülonefrit, interstisyel nefrit ve otoimmün mekanizmalar ile gerçekleşen spesifik organ etkilenimlerinde tanısal kullanımı yoktur.

Tanısal süreçte ilk basamak olan DPT cildin perkütan olarak bir damla şüpheli antibiyotik alerjen içinden delinmesiyle ya da tablet ve kapsül şeklinde ilaçlarda ilacın sulandırılarak prik to prik yöntemi ile deriye sürülmesi ve derinin lanset ile delinmesiyle ön kol volar yüze uygulanır. İlaçla yapılan deri testlerinde şüpheli ilacın veya ilaçların irritatif olmayan en yüksek konsantrasyonları kullanılmalıdır. İşlemden 20 dakika sonra değerlendirme yapılır. Alerjen cevaplarından önce histamin cevabının yeterli olduğundan emin olunmalıdır; eritemle birlikte en az 5 mm ödem plağı varlığı yeterli histamin cevabını gösterir. Negatif kontrolün ödem çapı ve ilaç alerjisi için hem eritem hem ödem çapı ölçülür. İlaç deri testi pozitifliği, şüpheli alerjen uygulama yerinde endurasyon plağının ortalama çapının negatif kontrolün endurasyon çapından 3 mm veya daha fazla olması ve buna eritemin eşlik etmesiyle tanımlanır. Aynı ilaçla önce DPT yapılır. DPT negatif olarak sonuçlandığında bir sonraki basamak olan İDT'e geçilir, bu testin de negatif sonuçlanması durumunda kontrendikasyonu olmayan hastalara bir sonraki basamak ve gerçek İADR tanısında altın standart olan ilaç provokasyon testi (İPT) uygulanır. İPT kontrendikasyonları arasında kontrol altında olmayan astım (FEV1<70), kontrol altında olmayan sistemik kronik hastalık, ilaç ilişkili vaskülit, ekzfoliyatif dermatit, sitotoksik reaksiyonlar,

büllöz ekzantem, DRESS, SJS, TEN hikayesi, ilacın indüklediği SLE, pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, hepatit, nefrit, pnömoni öyküsü, rutin beta bloker kullanımı, adrenalin kullanımına kontrendikasyon yaratan kalp hastalığı varlığı ve ilaç ilişkili ağır anafilaksi hikayesi yer almaktadır. İPT indeks reaksiyondan en az 4-6 hafta sonra yapılmaktadır (35). İPT hastaya şüpheli ilacın düşük miktardan (ilk doz, tek dozda alması gereken miktarın 1/10.000 ile 1/10'u arasında olacak şekilde) başlanıp belirli aralıklar ile (antibiyotikler için bu doz genellikle 30 dakikadır) kademeli olarak arttırılarak toplamda çocuk ve adölesanda yaşa ve ağırlığa uygun tedavi dozunda ilacın genellikle oral yolla verilmesi şeklinde yapılan testtir. Erken tip reaksiyonlarda İPT'ne hastanın alması gereken dozun 1/10.000-1/10 ile başlanabilirken geç tip reaksiyonlarda ilk dozda tedavi dozunun 1/100'ünün aşılması gerekmektedir. Test ilaçları oral, parenteral (intravenöz, intramüsküler ya da subkutan) ya da topikal (nazal, bronşiyal, konjunktival ya da deri) yolla uygulanabilir. Sıklıkla oral yol ile ilaç alımı tercih edilmektedir. En düşük dozdan başlanmalı ve kademeli olarak doz titre edilmeli şüpheli ilaç 1-5 dozda (5 doz geçilmemeli) verilmeli ve doz aralıkları 30-60 dakika olmalıdır (1/10.000-1/1000-1/100-1/10-tam doz/tedavi dozu vb.). Son doz hastanın tek seferde alacağı doz olmalı ve kümülatif doz bir günlük dozu geçmemelidir. İlk dozdan sonra görülen şüpheli İADR'nda İPT sonrası hasta en az 4 saat kadar hastanede yatışı devam ettirilerek gözlenmelidir. Geç dönemde ve ilacın birkaç doz kullanımından sonra ortaya çıkan reaksiyonlarda İPT sırasında ilk dozdan sonra reaksiyon görülmeyen hastalarda teste hikayedeki doz sayısı kadar devam edilmelidir. Günlük hayatta kullanım sıklığına göre İPT'lerinde kullanılan ilaç ve dozları sırası ile BL antibiyotikler için: amoksisilin 1 mg, 5 mg, 25 mg, 100 mg, 500 mg, sefaklor 1 mg, 5 mg, 25 mg, 125 mg, 500 mg, sefiksım 1 mg, 5 mg, 25 mg, 100 mg, 225 mg, seftriakson 1 mg, 5 mg, 25 mg, 100 mg, 500 mg, beta-laktam grubu dışındaki antibiyotikler için: siprofloksasin 50 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg, levofloksasin 50 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg, moksifloksasin 40 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, ofloksasin 50 mg, 100 mg, 150mg ve gemifloksasin 20 mg, 40 mg, 80mg, 180 mg'dır (36). BL dışı diğer antibiyotikler için: makrolidler, sulfonamid grubu antibiyotikler, aminoglikozidler, tetrasiklinler, imidazol grubu anibiyotikler ve vankomisin için uluslararası algoritmik veriler sınırlıdır fakat rehberlerdeki uygulamaya

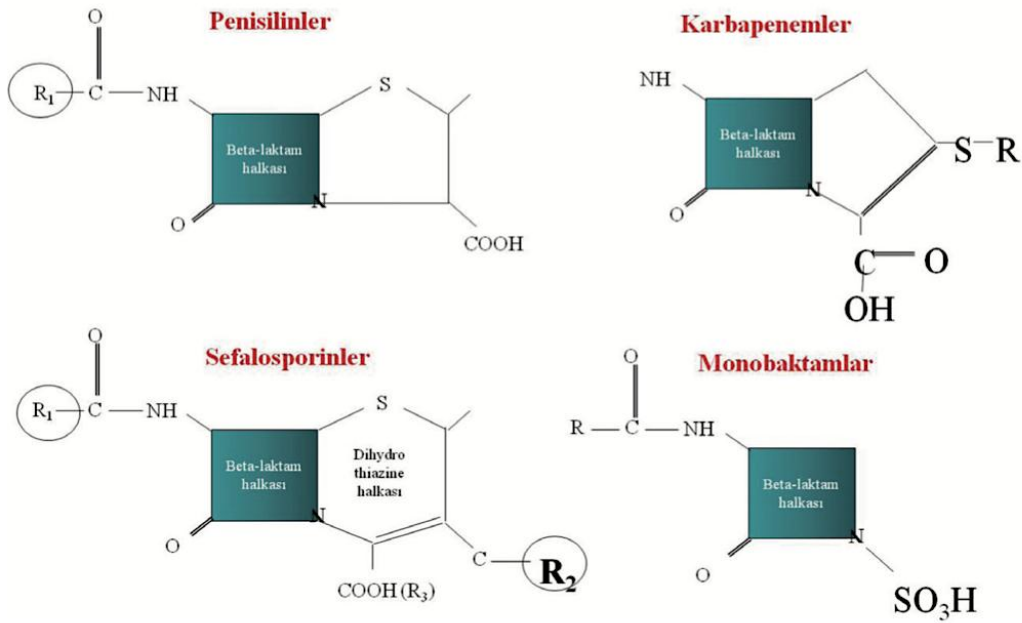
paralel olarak en düşük doz (tek dozda alması gereken miktarın 1/10.000'i) ile başlanarak kademeli doz arttırımı şeklinde uygulama yapılmaktadır (3). İPT'inde pozitiflik tip I reaksiyonlar için ürtiker, anjiyoödem, kaşıntı, kızarıklık, burun akıntısı, hışırtı, gözlerde akıntı, kızarıklık, öksürük, hırıltı, nefes darlığı, bronkospazm, hipotansiyon, karın ağrısı, kusma, ve tip 4 reaksiyonlar için makülopapüler erupsiyonların ortaya çıkmasıdır (34). Diğer tip reaksiyonlarda zaten İPT uygulanması kontrendikedir.

2.7 İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI TEDAVİ VE İZLEMİ

Antibiyotik ilişkili ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tedavinin ilk ve en önemli basamağı şüpheli ilaç ile temasın tamamen kesilmesidir. Şüpheli ilaç kesildikten sonra müdahale gerektiren akut bir tablo söz konusu ise gerekli medikal tedavi uygulanmalıdır. Medikal tedavi sıklıkla mevcut semptomları rahatlatarak antihistaminik, sistemik kortikosteroid tedavileri ile beraber eğer hasta daha ağır klinik tablolar anafilaksi ve hatta kardiyovasküler kollaps ile başvurmuş ise adrenalin, şok tedavisi için intravenöz mayi ve inotrop tedavilerini içerir. İADR şüphesi tanısız testler ile doğrulanarak ilaç alerjisi tanısı kesinleştikten sonra hasta ve hasta yakınları ilaç alerjisi ciddiyeti konusunda bilgilendirilmeli, ilaç alerjisi olduğuna dair hastaya yazılı belge ile kullanmaması gereken ilaçların ticari isimleri yazılı olarak verilmeli ve hastanın güvenle kullanacağı alternatif ilaç belirlenmelidir. Alternatif ilaç tayini sırasında ilaçlar arasında çapraz reaktivite gelişebileceği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Beta-laktam antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, monobaktamlar) yapısında bir azot ve üç karbon barındıran dört parçalı ortak bir BL halkasından oluşurlar (Şekil 2.3). Penisilinler ortak BL halkası çevresinde beş üyeli tiyazolidin halkası içeren R1 yan zinciri bulundurlar. Sefalosporin grubu antibiyotiklerde BL halkası çevresinde penisilinlerden farklı olarak beş üyeli tiyazolidin halkası yerine altı üyeli dihidrotiyazin halkası içeren R2 yan zincir mevcuttur. BL antibiyotiklerde ortak bulunan BL halkasının yanı sıra penisilinler ve sefalosporinler arasında benzer R1 yan zincir ve sefalosporinler arasında ise benzer R2 yan zincir nedeniyle çapraz

reaksiyon gelişebilir. Ortak BL halkasına bağlı çapraz reaksiyonlar daha nadir saptanmakta ve sıklıkla çapraz reaksiyonlar yan zincir yapılarının antijenik özelliğine bağlı meydana gelmektedir (37). Aynı R yan zincirleri paylaşmaları sonucu çapraz reaksiyon riski nedeniyle amoksisilin alerjisi olan hastalarda sefadroksil, sefprozil, sefatrizin ve ampisilin alerjisi olan hastalarda sefalekssin, sefaklor, sefaradin, sefaloglisin, lorakarbef gibi sefalosporinlerin kullanımından kaçınılmalıdır (27). Sefalosporin grubu antibiyotiklerde olduğu gibi meropenem ve imipenem antibiyotikleri içeren karbapenem grubu antibiyotikler ile penisilinler arasında çapraz reaksiyon gelişme riski mevcuttur (38). Aztreonam ve penisilinler arasında çapraz reaksiyon riski yok denecek kadar az saptanmıştır (39). Benzer şekilde seftazidim dışında diğer sefalosporin grubu antibiyotiklerle İADR saptanan hastalarda aztreonam güvenle kullanılabilir fakat seftazidim ile aztreonam arasında çapraz reaksiyon gelişme riski olduğu saptanmıştır (40, 41).



Şekil 2.3: BL antibiyotiklerin yapısı (17)

Beta-laktam dışı antibiyotikler kinolonlar, makrolidler, sulfonamid grubu antibiyotikler, aminoglikozidler, tetrasiklinler, imidazol grubu antibiyotikler ve vankomisindir. Kinolon grubu antibiyotikler dört jenerasyondan oluşur. Birinci jenerasyon kinolonlar; sinoksasin ve nalidiksik asit, ikinci jenerasyon kinolonlar; norfloksasin, lomefloksasin, siprofloksasin, ofloksasin,

perfloksasin, enoksasin ve rufloksasin, üçüncü jenerasyon kinolonlar; levofloksasin, gatifloksasin, sparfloksasin ve tosufloksasin, dördüncü ve son jenerasyon kinolonlar ise; moksifloksasin, gemifloksasin ve trovafloksasin antibiyotiklerden oluşurlar. Jenerasyonlar arası çapraz reaksiyonlar kinolon grubu antibiyotiklerde gerçekleşebilir. Özellikle birinci ve ikinci jenerasyon kinolonlar arasında ve ikinci jenerasyon ofloksasin ile üçüncü jenerasyon levofloksasin arasında yapısal benzerlikler nedeniyle çapraz reaksiyonlar saptanmıştır (42). Lakton halkalarındaki karbon atomu sayılarına göre 14 üyeli troledomisin, roksitromisin, diritromisin, eritromisin ve klaritromisin, 15 üyeli azitromisin ve 16 üyeli spiramisin, rokitamisin, josamisin ve midekamisin olarak sınıflanan makrolidler arasında belirgin yapısal farklılık olması nedeniyle çapraz reaksiyona sıklıkla rastlanmamaktadır. Antibakteriyal etkinliği bulunan ve N4 konumun amin (-NH₂) içeren benzen halkasına bağlantılı sülfonamid (SO₂-NH₂) barındıran sülfonil arilamin yapısında olan sülfametoksazol, sülfadoksin ve sülfapiridin gibi sülfonamid grubu antibiyotikler bu ortak yapı nedeniyle çapraz reaksiyon verme riski taşımaktadır (43). Streptidin ve desoksistreptamin olmak üzere iki gruptan oluşan aminoglikozid grubu antibiyotikler içinde desoksistreptamin grubu antibiyotikler olan kanamisin, amikasin, gentamisin, tobramisin ve neomisin arasında çapraz reaksiyon gelişme ihtimali %50'dir. Streptidin grubu streptomisin ve desoksistreptamin grubu antibiyotikler arasında ise %1 ile %5 arasında çapraz reaksiyon gelişme ihtimali mevcuttur (44). Çapraz reaksiyon riski değerlendirilip, gereklilik durumunda ilaç deri ve provokasyon testleri yapılarak güvenli alternatif ilaç belirlenmeli ve tıbbi olarak kayıt altına alınmalıdır. Bu durum hem hastanın gelecek medikal başvurularında tedavi planı açısından hem de akılcı antibiyotik kullanımı açısından yarar sağlar.

Çapraz reaksiyona neden olmayan güvenli alternatif ilacın belirlenemediği yada alternatif ilacın alerjen ilaç kadar etkin olmadığı durumlarda hastaya ilaç desensitizasyonu uygulanmalıdır. İlaç desensitizasyonu ilaç alerjisi olan hastalarda alerjiye neden olan ilacın kullanabilir hale getirilmesidir. Desensitizasyon sırasında alerjen ilaç düşük dozlarda başlanarak, kademeli olarak doz arttırılır ve devam eden kullanımlarda hastanın ilaca tolerans geliştirmesi sağlanır fakat gelişen tolerans geçicidir, sadece ilaç kullanımı devam ettiği süre boyunca tolerans devam eder. Alerjen ilaç ile tip II, III

immün reaksiyonlar ve hayatı tehdit eden düzeyde SJS, TEN ve AGEP gibi tip IV reaksiyon hikayesi olan hastalarda desensitizasyon kontrendikedir (45).



GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 01 Eylül 2017- 15 Ocak 2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji polikliniklerine antibiyotik ilişkili İADR ön tanısı ile başvurmuş hastalar çalışma grubu olarak belirlendi. Çalışma süresince Çocuk Alerji polikliniklerine başvuran ve hastane kayıt sistemine (ICD-10) göre Z88.0 (Kişisel Penisilin Alerjisi Öyküsü), Z88.1 (Kişisel diğer antibiyotik alerjisi öyküsü), Z88.2 (Kişisel sülfonamid antibiyotik alerjisi öyküsü), T78.2 (Anafilaktik şok,tanımlanmamış), T88.6 (Doğru ilaç veya tabletin uygun şekilde verilmesinden sonra gelişen anafilaktik şok), L27.0 (Yaygın deri döküntüsü, ilaca ve tıbbi maddelere bağlı), L27.1 (Lokalize deri döküntüsü, ilaca ve tıbbi maddelere bağlı), Y40 (Sistemik antibiyotiklerin sebep olduğu yan etkiler), Y40.0 (Penisilinlerin sebep olduğu yan etkiler), Y40.1 (Sefalosporinler ve diğer beta-laktam antibiyotiklerin sebep olduğu yan etkiler), Y40.3 (Makrolidlerin sebep olduğu yan etkiler), Y40.4 (Tetrasiklinlerin sebep olduğu yan etkiler), Y40.5 (Aminoglikozidlerin sebep olduğu yan etkiler), Y40.8 (Sistemik diğer antibiyotiklerin sebep olduğu yan etkiler), Y40.9 (Sistemik antibiyotiklerin sebep olduğu yan etkiler, antibiyotik tanımlanmamış), R21 (Kızarıklık ve diğer tanımlanmamış deri döküntüsü), L50.0 (Alerjik ürtiker), L50.8 (Ürtiker, diğer), L50.9 (Ürtiker, tanımlanmamış), L51.2 (Toksik Epidermal Nekroliz), T78.3 (Anjiyonörotik ödem) ve T78.4 (Alerji, tanımlanmamış) kodları verilen çocuk hastalardan antibiyotik ilişkili şüpheli İADR olanların verileri araştırmacı Dr. Müge Merve Akkitap Yiğit tarafından incelenmiş ve kaydedilmiştir. Çocuk alerji polikliniklerinde alınan anamnez bilgileri ve fizik muayene verileri ile uygulanan tanısal testler ve tedaviler, hastanenin otomasyon yazılım hekim kayıtlarından, eve önerilen

tedavi içerikleri ile başvuru öncesi ve sonrası kullandığı ilaç listeleri ise elektronik reçete sistemi ve otomasyon sistemindeki hekim kayıtlarından elde edilmiştir.

Her hasta için hastanın iletişim bilgileri, demografik özellikleri (yaş, cinsiyeti vb.), başvuru şikayeti, şikayetlerinin süresi ve şikayetlerinin klinik seyri sırasında organ ve sistemlerin etkilenimi, İADR ilişkili acil servise başvuru, yatış ve tedavi planı ile ailesel ve kişisel alerjik hastalıkların, komorbid durumların sorgulamasını ve uygulanan tanısal testleri içeren “ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu anamnez formu” doldurulmuştur (Ek 1).

Hastaların demografik özelliklerinin değerlendirilmesi için hastaların cinsiyeti, doğum tarihi, başvuru tarihi, tanısal değerlendirilmesinin yapıldığı tarih ve başvuru tarihi ile tanısal testler arasında geçen süre (ay), kaç adet antibiyotik ile şüpheli İADR hikayesi olduğu, şüpheli antibiyotik grubu, kaç adet antibiyotik ile tanısal test yapıldığı ve tanısal testlerin sonuçları, eşlik eden kronik hastalık, kronik hastalık için kullanılmakta olan ilaçlar (NSAID, kemoterapotikler, tiroxin, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, insülin, insülin dışı antidiyabetikler, diüretikler, trombolitikler ve antiepileptikler), ev tozu akarı, polen, evcil hayvan, besin ve mantar gibi inhalan/besin alerjen duyarlılığı, kişisel alerjik hastalık hikayesi (alerjik rinit, alerjik rinokonjunktivit, atopik dermatit, besin alerjisi, kronik ürtiker ve astım), ailesel alerjik hastalık ve ailede ilaç alerjisi bilgileri kaydedilmiştir. Ayrıca tüm antibiyotik ilişkili şüpheli reaksiyon hikayelerinin detaylı değerlendirilmesi amacıyla reaksiyona neden olan şüpheli antibiyotiğin ismi ve grubu, reaksiyonun antibiyotiğin kaçınıcı dozundan sonra, tedavinin kaçınıcı gününde ve son dozun alımını takiben ne kadar süre içerisinde gerçekleştiği, antibiyotiğin kullanım yolu, hastanın doktoru tarafından koyulmuş ve tıbbi kayıtlarla kanıtlanmış anafilaksi varlığı ve şiddeti, reaksiyon sırasında MPE, ürtiker, AO, AGEF, egzema, FİE, SJS/TEN gibi deri bulguları ve dağılımı (lokal ve genel), reaksiyon sırasında kusma ve diyare gibi GIS bulguları, öksürük, dispne, hışıltı ve siyanoz gibi SS bulguları, taşikardi, hipotansiyon, aritmi ve kollaps/konfüzyon gibi KVS bulguları, reaksiyon sonrası acil servis başvurusu, tedavi düzenlemesi, uygulanan tedavinin içeriği (adrenalin, antihistaminik, kortikosteroid, bronkodilatör, şok tedavisi intravenöz mayi),

hastanede yatış hikayesi ve yatış süresi (gün), şüpheli antibiyotik ile yapılan tanısal test türü (İDT ve İPT) ile test sonuçlarını içeren bilgiler kaydedilmiştir.

Antibiyotikler BL ve BL dışı antibiyotikler olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. BL antibiyotikler kendi içerisinde penisilinler, penisilin dışı beta-laktamlar-aminopenisilinler (amoksisilin, amoksisilin/klavulonat, ampisilin, ampisilin/sulbaktam), sefalosporinler (sefazolin, sefalekssin, sefaklor, sefamandol, sefuroksim, sefotaksim, sefiksim, sefdinir, seftriakson, seftazidim, sefaperazon, sefepim) ve karbapenemler (meropenem) olarak sınıflanmıştır. BL dışı antibiyotikler ise kinolonlar (siprofloksasin), makrolidler (azitromisin ve klaritromisin), TMP-SMX, aminoglikozidler (amikasin, gentamisin ve streptomisin), tetrasiklinler, vankomisin, teikoplanin ve klindamisin olarak sınıflanmıştır. İlaç alımından sonra ilk 1 saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlar erken, 1 saatten sonra ortaya çıkan reaksiyonlar geç reaksiyon olarak sınıflanmıştır.

Antibiyotik alerjisi şüphesi ile çocuk alerji kliniğine başvuran poliklinik takibine devam eden ve onam veren hastalara şüpheli alerjen antibiyotik ile reaksiyon hikayesinden en az dört hafta sonra tanısal testler uygulanmıştır. Eritema multiforme majör, SJS, TEN, lökositoklastik vaskülit, DRESS ve beta bloker kullanımı gibi kontrendikasyonları olan hastalara İDT uygulanmamıştır. Ürtiker, AO, nefes darlığı, bronkospazm gibi ilaç kullanımından sonra erken dönemde ortaya çıkan ve IgE aracılı reaksiyon hikayesi olan hastalara şüpheli ilaçla deri prik testleri (DPT) ön kol volar yüze şüpheli antibiyotiğin en yüksek iritan olmayan konsantrasyonunun uygulanması ile gerçekleştirilmiştir. Pozitif kontrol olarak histamin (10mg/ml), negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanılmıştır. Eritemle birlikte en az 5 mm ödem plağı varlığı yeterli histamin yanıtı olarak kabul edilmiştir. İlaç deri testi pozitifliği histamin yanıtı varlığında şüpheli alerjen uygulama yerinde endurasyon plağının ortalama çapının negatif kontrolün endurasyon çapından 3 mm veya daha fazla olması ve buna eritemin eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır (46). DPT’i negatif olan hastalara şüpheli ilaç ile intradermal test uygulanmıştır. İDT için ilacın iritan olmayan konsantrasyonunu içeren parenteral formunun ve negatif kontrol için serum fizyolojinin 0.02-0.05 ml’si 5 mm çapta kabarıklık olacak şekilde iki ayrı bölgeye deri içine enjekte edilir. Yirminci dakikada SF endurasyonunun

çapında 3 mm artış olmamasına rağmen ilacın endurasyonu etrafında hiperemi ile birlikte endurasyonda 3 mm veya fazla artış olması pozitif olarak tanımlanmıştır. İntradermal test negatif saptanan hastalara veya İDT için uygun intravenöz formu olmayan antibiyotikler ile şüpheli İADR hikayesi olan ve ilaç ilişkili ağır anafilaksisi olmayan hastalara ya da erken veya geç reaksiyon öyküsü olup sadece ürtiker ya da MPE gibi hafif kutanöz tutulumu olan hastalara direkt olarak ilaç provokasyon testleri uygulanmıştır (47-49).

İlaç provokasyon testleri, kontrol altında olmayan astım ($FEV_1 < 70$), kontrol altında olmayan sistemik kardiyorespiratuar hastalık, ilaç ilişkili vaskülit, eksfoliyatif dermatit, sitotoksik reaksiyonlar, büllöz ekzantem, DRESS, SJS, TEN hikayesi, ilacın indüklediği SLE, pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, hepatit, nefrit, pnömoni öyküsü, rutin beta bloker kullanımı, adrenalin kullanımına kontrendikasyon yaratan kalp hastalığı ve ilaç ilişkili ağır anafilaksi hikayesi olmayan hastalara uygulanmıştır. İPT'i antibiyotik ilişkili şüpheli reaksiyondan en az 4-6 hafta sonra uygulanmıştır. Hastalara şüpheli ilacın düşük miktardan (ilk doz, tek dozda alması gereken miktarın 1/10.000 ile 1/10'u arasında olacak şekilde) başlanıp 30 dakika ara ile kademeli olarak arttırılarak toplamda çocuk ve adölesanda yaşa ve ağırlığa uygun tedavi dozunda ilacın genellikle oral yolla (sadece parenteral formu olan ilaçlar iv şekilde) verilmesi şeklinde uygulanmıştır. Erken tip reaksiyonlarda 1/10.000-1/10 ile, geç tip reaksiyonlarda tedavi dozunun 1/100'ü ile başlanmıştır ve şüpheli ilaç 4-5 dozda verilmiştir (1/10.000-1/1000-1/100-1/10-tam doz/tedavi dozu vb.). BL antibiyotik ile gerçekleştirilen İPT'nde rehberlerdeki provokasyon protokolleri doz şeması uygulanmıştır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: BL antibiyotikler ile İPT dozları

Antibiyotik		Provokasyon doz şeması (30 dk ara ile)	Uygulama yolu
Penisilin	<2 yaş	25000U, 50000U, 125000U Toplam: 200000U	oral
	2-6 yaş	50000U, 100000U, 250000U Toplam: 400000U	
	6-18 yaş	50000U, 100000U, 250000U, 400000U Toplam: 800000U	
Amoksisilin		1 mg, 5 mg, 25 mg, 100 mg, 500 mg, 1000 mg	oral
Amoksisilin/ Klavulonat		1 mg, 5 mg, 25 mg, 100 mg, 500 mg, 1000 mg	oral
Ampisilin		1 mg, 5 mg, 25 mg, 100 mg, 500 mg, 1000 mg	oral
Ampisilin/ Sulbaktam		1 mg, 5 mg, 25 mg, 100 mg, 500 mg, 1000 mg	oral
Sefaklor		1 mg, 5 mg, 25 mg, 125 mg, 500 mg	oral
Sefazolin		1 mg, 5 mg, 25 mg, 100 mg, 500 mg, 2000 mg	iv
Sefuroksim		1 mg, 5mg, 20 mg, 80 mg, 400 mg	oral
		1 mg, 5 mg, 20 mg, 80 mg, 400 mg	iv
Seftazidim		1 mg, 5 mg, 25 mg, 100 mg, 500 mg, 2000 mg	iv
Sefiksım		1 mg, 5 mg, 25 mg, 100 mg, 225 mg	oral
Seftriakson		1 mg, 5 mg, 25 mg, 100 mg, 500 mg, 1000 mg	iv
Sefaleksın		1 mg, 5 mg, 25 mg, 100 mg, 400 mg	oral
Sefdinir		5 mg, 25 mg, 100 mg, 170 mg	oral

(U:Ünite, iv:intravenöz, BL:beta-laktam, İPT:İlaç provokasyon testi) (Oral yada iv provokasyon dozları hastaların vücut ağırlığına uygun alması gereken günlük doz miktarına göre hesaplanarak verildi.)

Terapötik doza ulaşıncaya ya da İPT pozitif sonuçlanınca test sonlandırılmıştır. İPT sırasında ürtiker ve anjiyoödem gibi deri bulguları, hışıltı, öksürük, dispne gibi SS bulguları, hipotansiyon ve taşikardi gibi KVS bulguları ve bulantı, kusma, diyare gibi GIS bulguları olan hastalarda test pozitif olarak kabul edilmiştir. İPT sonrası hastalar en az dört ile altı saat kadar hastanede yatışı devam ettirilerek gözlenmiştir. İPT negatif sonuçlanan hastalarda antibiyotik alerjisi tanısı dışlanmıştır. İlk dozdan sonraki tekrarlayan dozlarda geç tip reaksiyon hikayesi olan hastalarda 12 saat sonra terapötik doz tek doz olarak verilmiş ve provokasyon testi indeks reaksiyondaki doz tamamlanıncaya kadar devam edilmiştir. Hastalar taburculuk sonrası tedavi dozunda (genellikle 2x/gün olarak) şüpheli antibiyotiği kullanmaya devam etmiştir. Hastalar ile görüşülerek çocuk alerji poliklinik kontrolleri planlanmış ve reaksiyon bildirmeyen hastalarda

antibiyotik alerjisi dışlanmıştır. Reaksiyon bildiren hastalar yakın takip edilmiş reaksiyona ait fotoğrafları anında objektif olarak değerlendirilmiş indeks reaksiyon hikayesi ile uyumlu belirgin reaksiyonu olan hastalara ilaç alerjisi tanısı konmuştur ve reaksiyonun akut tedavisi sağlanmıştır.

Antibiyotik kullanımı sonrası gelişen anafilaktik reaksiyonlar “tıbbi kayıtlarla dökümanite edilmiş anafilaksi” olarak tanımlanmıştır. Tıbbi kayıtlarla dökümanite edilmiş anafilaksisi olan ve SJS/TEN saptanan, şüpheli antibiyotik ile gerçekleştirilen tanısal testleri (IDT ve IPT) pozitif saptanan hastalar antibiyotik alerjisi tanısı almış ve bu şekilde sınıflandırılmıştır. Reaksiyon gelişmeyen hastalarda antibiyotik alerjisi dışlanmıştır. Böylece antibiyotik alerjisi şüphesiyle başvuran çocuk ve adölesanlarda gerçek antibiyotik alerjisi ve BL alerjisi sıklığı belirlenmiştir.

Çalışma sürecinde çocuk alerji poliklinikleri takibini bırakan ve ileri tanısal testleri kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Antibiyotik alerjisi tanısı alan ve almayan hastalar demografik ve klinik özellikler ve reaksiyon özellikleri yönünden karşılaştırılmış gerçek antibiyotik alerjisi için risk faktörleri belirlenmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, medyan değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırılmıştır. Verilerin normal dağılım göstermediği durumlarda ikili gruplar Mann Whitney U testi ile ikiden fazla gruplar ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. İlaç alerjisi varlığını etkileyen faktörler incelenirken İkili lojistik regresyon analizinden faydalanılmıştır. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile belirlenen risk faktörleri çok değişkenli regresyon analizi ile doğrulanmıştır. Olasılık oranı (OR) ve %95 güven aralığı (GA) hesaplanmıştır. P değerinin 0.05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

4.1 ANTİBİYOTİK ALERJİSİ ŞÜPHESİ NEDENİYLE BAŞVURAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastanemizin çocuk alerji polikliniklerine 01 Eylül 2017- 15 Ocak 2021 tarihleri arasında 112 erkek, 111 kız olmak üzere toplam 223 hasta şüpheli İADR nedeniyle başvurmuştur. Katılımcıların başvuru yaşı 5 yıldır (3-8 yıl) ve başvuru ile tanı arası süresi 1,9 aydır (0,5-9,1 ay). Akut romatizmal ateş (ARA) tanılı 7 hasta, bronkopulmoner displazi (BPD) tanılı 1 hasta, kistik fibrozis tanılı 1 hasta, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanılı 1 hasta, epilepsi tanılı 4 hasta, hidronefroz tanılı 1 hasta, hemolitik üremik sendrom (HÜS) tanılı 1 hasta, kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanılı 1 hasta, juvenil idiyopatik artirit (JİA) tanılı 1 ve PFAPA (aft, farenjit, adenit ile birlikte olan periyodik ateş) tanılı 1 hasta, ailesel akdeniz ateşi (FMF) tanılı 3 hasta, konjenital adrenal hiperplazi (KAH) tanılı 1 hasta, hipotiroidi tanılı 2 hasta, puberte prekoks tanılı 2 hasta, portal hipertansiyon tanılı 1 hasta ve VACTERL (vertebra, renal, kardiyovasküler, trakeoözofajial, radius anomalileri ve anorektal atrezi) sendromu tanılı 1 hasta olmak üzere hastaların 29'unda (%13) kronik hastalık mevcuttur. 22 kişi (%9,8) kronik hastalık için ilaç kullanmaktadır. (Tablo 4.1)

Şüpheli antibiyotik ilişkili reaksiyon nedeniyle başvuranlardan 73 hastada alerjik hastalık tanımlanmıştır. 29 hastada alerjik rinit, 2 hastada alerjik rinokonjunktivit, 11 hastada atopik dermatit, 5 hastada besin alerjisi, 13 hastada kronik ürtiker, 2 hastada tekrarlayan ürtiker ve 35 hastada astım saptanmıştır. Annede alerjik hastalığı olan 29 kişi, babada alerjik hastalığı olan 31 kişi varken, kardeşte alerjik hastalığı olan 23 kişi vardır. 64 kişide ailede alerjik

hastalık (astım, alerjik rinit, atopik dermatit, kronik ürtiker) ve 17 kişide ailede ilaç alerjisi öyküsü saptanmıştır (Tablo 4.1).

Şüpheli antibiyotik ilişkili reaksiyon nedeniyle başvuranlardan 28 hastada ev tozu akarı, 6 hastada polen, 2 hastada evcil hayvan, 2 hastada besin ve 2 hastada mantar duyarlılığı saptanmıştır. İnhalan/besin alerjen duyarlılığı toplam 32 hastada vardır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların demografik verileri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	112	(50,2)
	Kız	111	(49,8)
Başvuru yaşı (yıl)*		5	3-8
Tanı-başvuru arası süresi (ay)*		1,9	0,5-9,1
Kronik hastalık		29	(13)
Kronik hastalık için kullanılmakta olan ilaç		22	(9,8)
İnhalan/besin alerjen duyarlılığı	Yok	191	(85,6)
	Var	32	(14,4)
Alerjik hastalık		73	(32,7)
Alerjik Rinit		29	(13)
Alerjik Rinokonjunktivit		2	(0,9)
Atopik Dermatit		11	(4,9)
Besin Alerjisi		5	(2,2)
Tekrarlayan Ürtiker		2	(0,9)
Kronik Ürtiker		13	(5,8)
Astım		35	(15,7)
Annede alerjik hastalık		29	(13)
Babada alerjik hastalık		31	(13,9)
Kardeşte alerjik hastalık		23	(10,3)
Ailede alerjik hastalık		64	(28,7)
Ailede ilaç alerjisi öyküsü		17	(7,6)

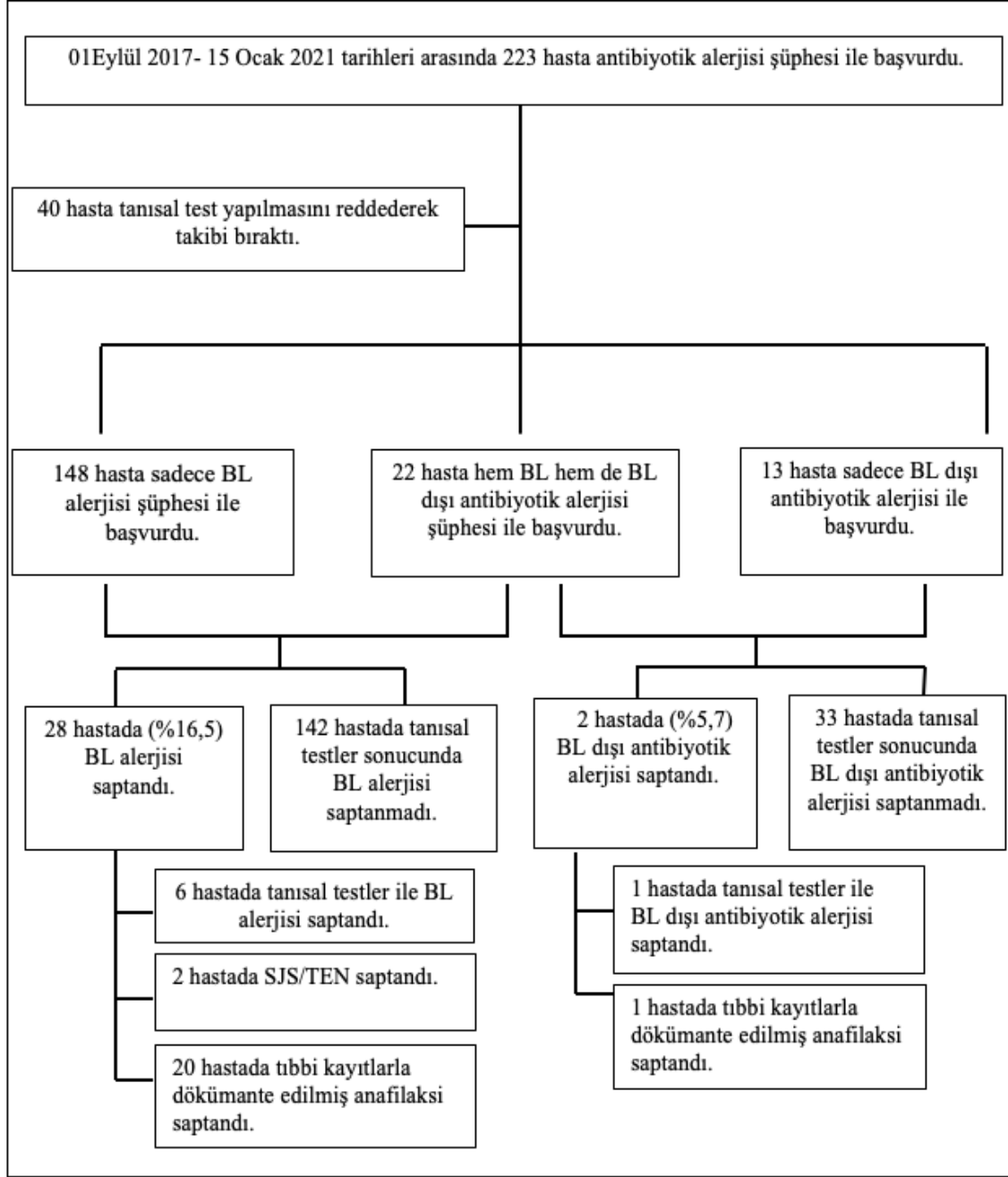
*n yerine medyan, %'de yerine çeyrekler arası aralık değerleri verilmiştir.

Çalışmaya katılan 223 hastadan 22'si kız ve 18'i erkek olmak üzere toplam 40 hasta tanınal testlerin yapılmasını onaylamamıştır. Test yapılmayan 40 hasta ve test yapılan 183 hasta cinsiyet, kronik hastalık, başvuru yaşı, inhalan/besin alerjen duyarlılığı, alerjik hastalık ve ailede alerjik hastalık öyküsü açısından karşılaştırılmış ve her iki grubun birbirleriyle benzer olduğu belirlenmiştir. (Tablo 4.2)

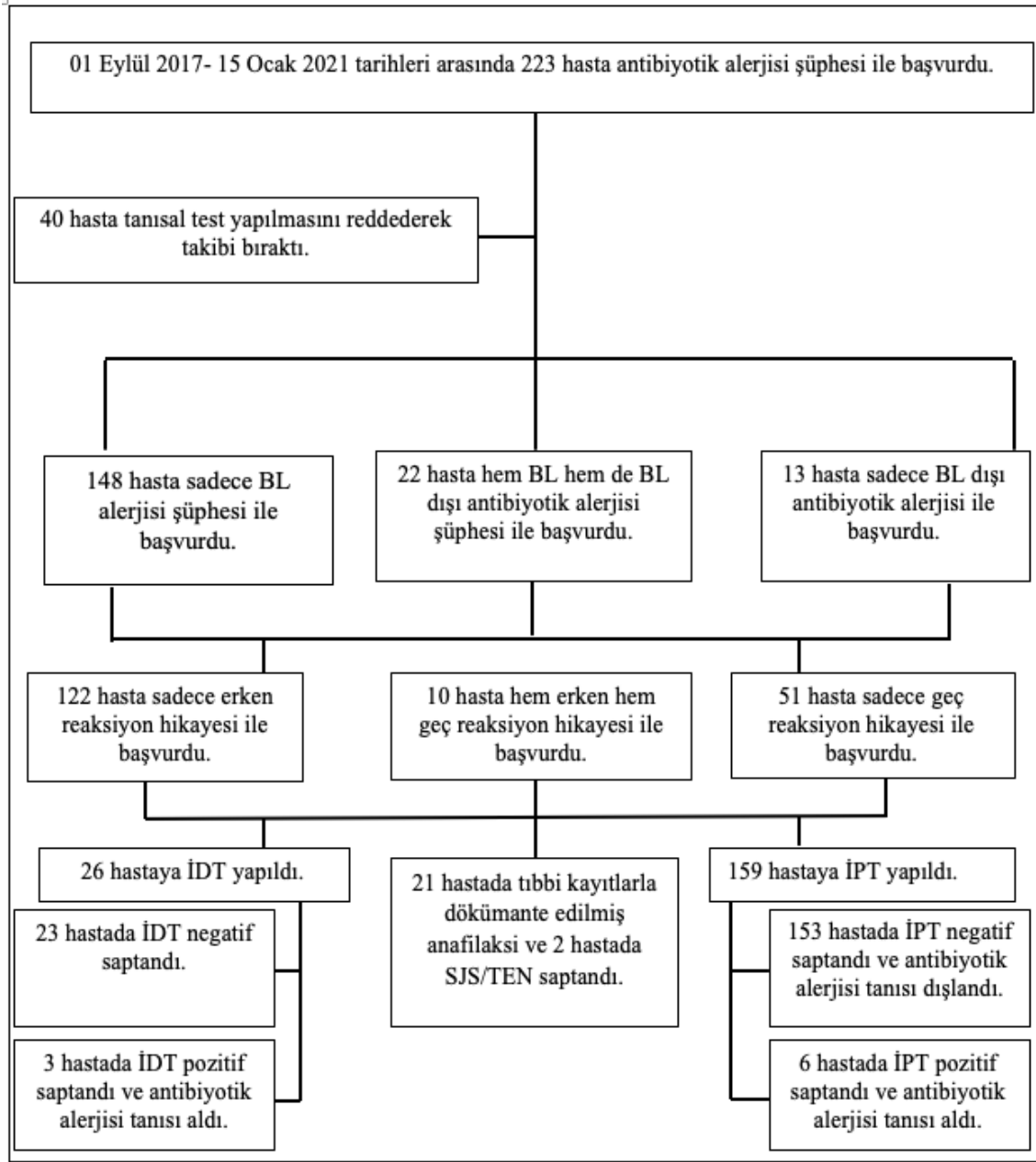
Tablo 4.2: Tanısal test yapılan ve yapılmayan hastaların karşılaştırılması

		Tanısal Test			
		Test Yapılmayan		Test Yapılan	
		n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	18	(45)	94	(51,4)
	Kız	22	(55)	89	(48,6)
Başvuru yaşı (yıl)*		5	3-9	5	3-8
Kronik hastalık		2	(5)	27	(14,7)
İnhalan/besin alerjen duyarlılığı	Var	4	(10)	28	(15,3)
Alerjik Hastalık		10	(25)	63	(34,4)
Annede alerjik hastalık		4	(10)	25	(13,6)
Babada alerjik hastalık		6	(15)	25	(13,6)
Kardeşte alerjik hastalık		2	(5)	21	(11,4)
Ailede alerjik hastalık		9	(22,5)	55	(30)
Ailede ilaç alerjisi öyküsü		3	(7,5)	14	(7,6)

* n yerine medyan, %'de yerine çeyrekler arası aralık değerleri verilmiştir.



Şekil 4.1: Antibiyotik ilişki aşırı duyarlılık reaksiyonu hasta verileri değerlendirmesi akış şeması



Şekil 4.2: Antibiyotik ilişkili erken ve geç aşırı duyarlılık reaksiyonları hasta verileri tanısal değerlendirme akış şeması

Tetkik edilen 183 hastanın 26'sında (%11,7) şüpheli antibiyotik ile deri testi yapılmış ve 26 hastadan 3 hastanın İDT pozitif saptanmıştır (%1,3). 162 (%72,6) hastaya şüpheli antibiyotik ile oral İPT yapılmış ve 6 kişi (%2,6) pozitif saptanmıştır. 21 (%9,4) hastada antibiyotik ile tıbbi kayıtlarla dökümanate edilmiş anafilaksi hikayesi olup, 9 (%4) hastada anafilaksi şiddeti Grade 2 ve 12 (%5,4) hastada anafilaksi şiddeti Grade 3 olarak değerlendirilmiştir. 2 hastada SJS/TEN saptanmıştır.

223 hastanın 53'ünde 2 ayrı antibiyotiğe karşı İADR hikayesi vardır. İkinci antibiyotik ile şüpheli İADR hikayesi olan bu hastaların 5'ine (%9,2) ikinci antibiyotik ile İDT yapılmış ve 1 (%1,9) hastanın test sonucu pozitif saptanmıştır. İkinci şüpheli antibiyotik ile İPT 38 (%71,7) hastaya yapılmış ve 1 hastada test pozitif sonuç saptanmıştır. İkinci ilaç ile anafilaksi hikayesi olan 4 kişi (%7,6) vardır ve anafilaksi 3 kişide (%5,7) Grade 2 ve 1 kişide (%1,9) ise Grade 3 şiddetindedir. İlk ilaç ile SJS/TEN hikayesi olan 1 hastanın ikinci antibiyotik ile SJS/TEN hikayesi saptanmış olup toplamda 2 hastada SJS/TEN saptanmıştır. Ayrıca çalışmada 9 hastada 3 antibiyotiğe karşı ve 1 hastada ise 4 ayrı antibiyotiğe karşı şüpheli İADR mevcuttu. Üçüncü antibiyotik ile şüpheli reaksiyon hikayesi olan 9 hastadan 2'sine ilaç deri testi yapılmış ve 1 hastada test pozitif saptanmıştır. 9 hastanın 7'sine üçüncü ilaç ile İPT yapılmış ve hiçbirisi pozitif saptanmamıştır. Dördüncü antibiyotik ile ilaç alerjisi şüphesi olan hastaya dördüncü ilaç ile İPT yapılmış ve dördüncü ilaca karşı alerji saptanmamıştır.

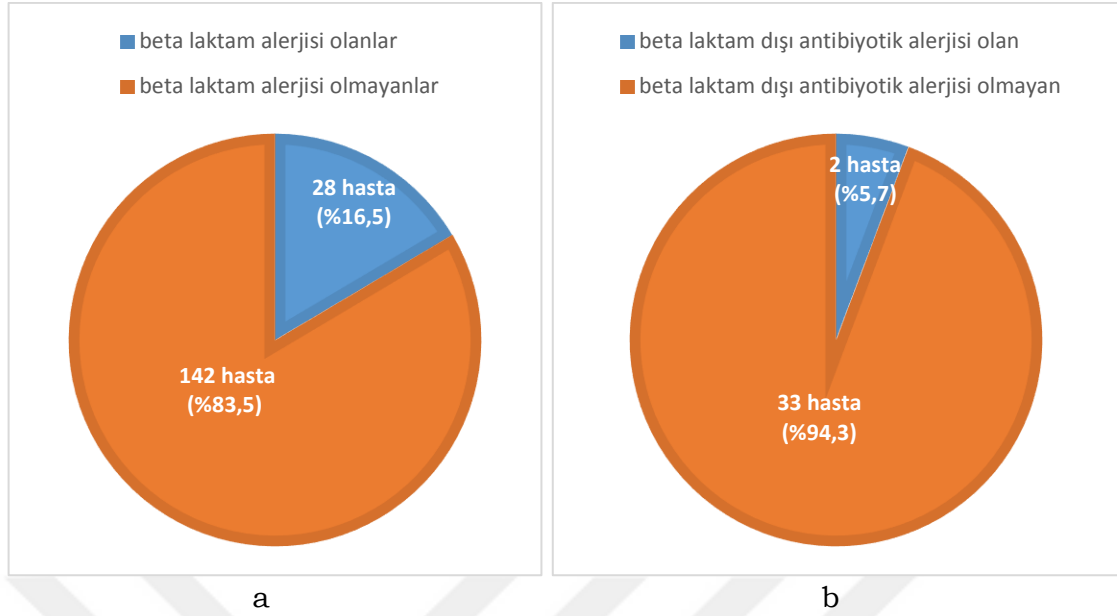
Tetkik edilen 183 hastanın 30'unda antibiyotik ilişkili İADR saptanmıştır. Antibiyotik alerjisi olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet, kronik hastalık, kronik hastalık için kullanılmakta olan ilaç varlığı, tanı-başvuru süreleri ve başvuru yaşları karşılaştırıldığında antibiyotik alerjisi olan hastalarda kronik hastalık oranı (%30 vs. %11,7, p:0,01) ve kronik hastalık için kullanılmakta olan ilaç oranı (%23,3 vs. %9,8, p:0,03) daha yüksek saptanmıştır. Antibiyotik alerjisi olan hastaların yaşı antibiyotik alerjisi olmayan hastalardan daha yüksektir [7 y (4-11yıl) vs. 5 y (3-8 yıl), p:0,04]. Antibiyotik alerjisi olan ve olmayan hastalar arasında inhalan/besin alerjen duyarlılığı ve alerjik hastalık ile ailede alerjik hastalık ve ilaç alerjisi öyküsü yönünden herhangi bir fark saptanmamıştır. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3: Antibiyotik alerjisi olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri

		Antibiyotik alerjisi sonuçları				p ¹
		İlaç alerjisi olmayan		İlaç alerjisi olan		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	83	(54,3)	11	(36,7)	0,07
	Kız	70	(45,7)	19	(63,3)	
Başvuru yaşı (yıl)*		5	3-8	7	4-11	0,04 ²
Tanı-Başvuru arası süresi (ay)*		1,93	0,5-9,3	1,87	0,4-4,6	0,87 ²
Kronik hastalık		18	(11,7)	9	(30)	0,01
Kronik hastalık için kullanılmakta olan ilaç		15	(9,8)	7	(23,3)	0,03
İnhalan/besin alerjen duyarlılığı		25	(16,3)	3	(10)	0,37
Alerjik Hastalık		56	(36,6)	7	(23,3)	0,16
Annede alerjik hastalık		22	(14,3)	3	(10)	0,52
Babada alerjik hastalık		23	(15)	2	(6,6)	0,22
Kardeşte alerjik hastalık		16	(10,4)	5	(16,6)	0,32
Ailede alerjik hastalık		49	(32)	6	(20)	0,18
Ailede ilaç alerjisi öyküsü		13	(8,5)	1	(3,3)	0,33

¹Ki-Kare Testi ²Mann Whitney U Testi *n yerine medyan, %'de yerine çeyrekler arası aralık değerleri verilmiştir.

Çalışmada 183 hastadan 148'i sadece BL, 13'ü sadece BL olmayan ve 22 hasta ise hem BL hem de BL olmayan antibiyotik alerjisi şüphesi ile değerlendirilmiş, 28 hastada (28/170, %16,5), (10E, 18K) BL alerjisi ve 2 hastada (2/35, %5,7), (1K, 1E) BL dışı antibiyotik alerjisi saptanmıştır. 20 hasta tıbbi kayıtlarla dökümanite edilmiş anafilaksi ile, 2 hasta SJS/TEN tanısı ile ve 6 hasta ise ilaç provokasyon testleri (1 hasta İDT ve 5 hasta İPT) sonucu BL alerjisi tanısı aldı. 1 hasta tıbbi kayıtlarla dökümanite edilmiş anafilaksi ve 1 hasta İPT sonucu BL dışı antibiyotik alerjisi tanısı aldı.



Şekil 4.3: a) BL alerjisi şüphesi ile başvuranlarda gerçek BL alerjisi
b) BL dışı antibiyotik alerjisi şüphesi ile başvuranlarda gerçek antibiyotik alerjisi

BL alerjisi saptanan 28 hastanın 9'unda kronik hastalık saptanmış olup 1 hasta dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, 1 hasta epilepsi, 2 hasta FMF, 1 hasta VACTERL, 1 hasta HÜS, 1 hasta hipotiroidi ve 1 hasta puberte prekoks tanıları ile takip edilmekte ve bu hastaların 7'si kronik hastalıkları için düzenli ilaç kullanmaktadır. BL dışı antibiyotik alerjisi saptanan 2 hastanın kronik hastalık hikayesi yoktur. BL alerjisi saptanan 28 hastanın yalnızca 3'ünde inhalan/besin alerjen duyarlılığı saptanmıştır. BL dışı antibiyotik alerjisi saptanan hastalarda alerjen duyarlılığı veya alerjik hastalık saptanmamıştır. BL alerjisi olan hastaların 1'inde kronik ürtiker, 2'sinde astım, 1'inde alerjik rinit ve 3 hastada alerjik rinit ve astım olmak üzere toplam 7 hastada alerjik hastalık saptanmıştır.

BL alerjisi olanlarda kronik hastalık oranı BL alerjisi olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuş (%30 vs. %12,6, $p:0,01$), inhalan/besin alerjen duyarlılığı ve alerjik hastalık ile ailede alerjik hastalık ve ailede ilaç alerjisi varlığı açısından fark saptanmamıştır. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4: BL alerjisi olan ve olmayan katılımcıların klinik ve demografik özellikleri

		Beta-Laktam Alerjisi				p
		BL alerjisi olmayan		BL alerjisi olan		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	79	(55,7)	10	(36,7)	0,05
	Kız	63	(44,3)	18	(63,3)	
Başvuru yaşı (yıl)*		5	3-8	7	4-11	0,07
Tanı-Başvuru arası süresi (ay)*		1,9	0,4-9,1	1,8	0,4-4,6	0,85
Kronik hastalık		18	(12,6)	9	(30)	0,01
Kronik hastalık için kullanılmakta olan ilaç		15	(10,5)	7	(23,3)	0,05
İnhalan/besin alerjen duyarlılığı		23	(16,2)	3	(10)	0,38
Alerjik Hastalık		48	(33,8)	7	(23,3)	0,26
Annede alerjik hastalık		19	(13,3)	3	(10)	0,61
Babada alerjik hastalık		21	(14,7)	2	(6,7)	0,23
Kardeşte alerjik hastalık		14	(9,8)	5	(16,7)	0,28
Ailede alerjik hastalık		45	(31,6)	6	(20)	0,20
Ailede ilaç alerjisi öyküsü		11	(7,7)	1	(3,3)	0,38

*n yerine medyan, %'de yerine çeyrekler arası aralık değerleri verilmiştir

01 Eylül 2017- 15 Ocak 2021 tarihleri arasında antibiyotik alerjisi şüphesi ile başvuran hastaların verileri incelendiğinde gerçek antibiyotik alerjisi riskini eşlik eden kronik hastalık olması 3,21 kat [%95 GA: (1,27-8,08), p:0,013] arttırmaktadır. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5: Klinik özelliklere göre antibiyotik alerjisi gelişimi için risk faktörleri

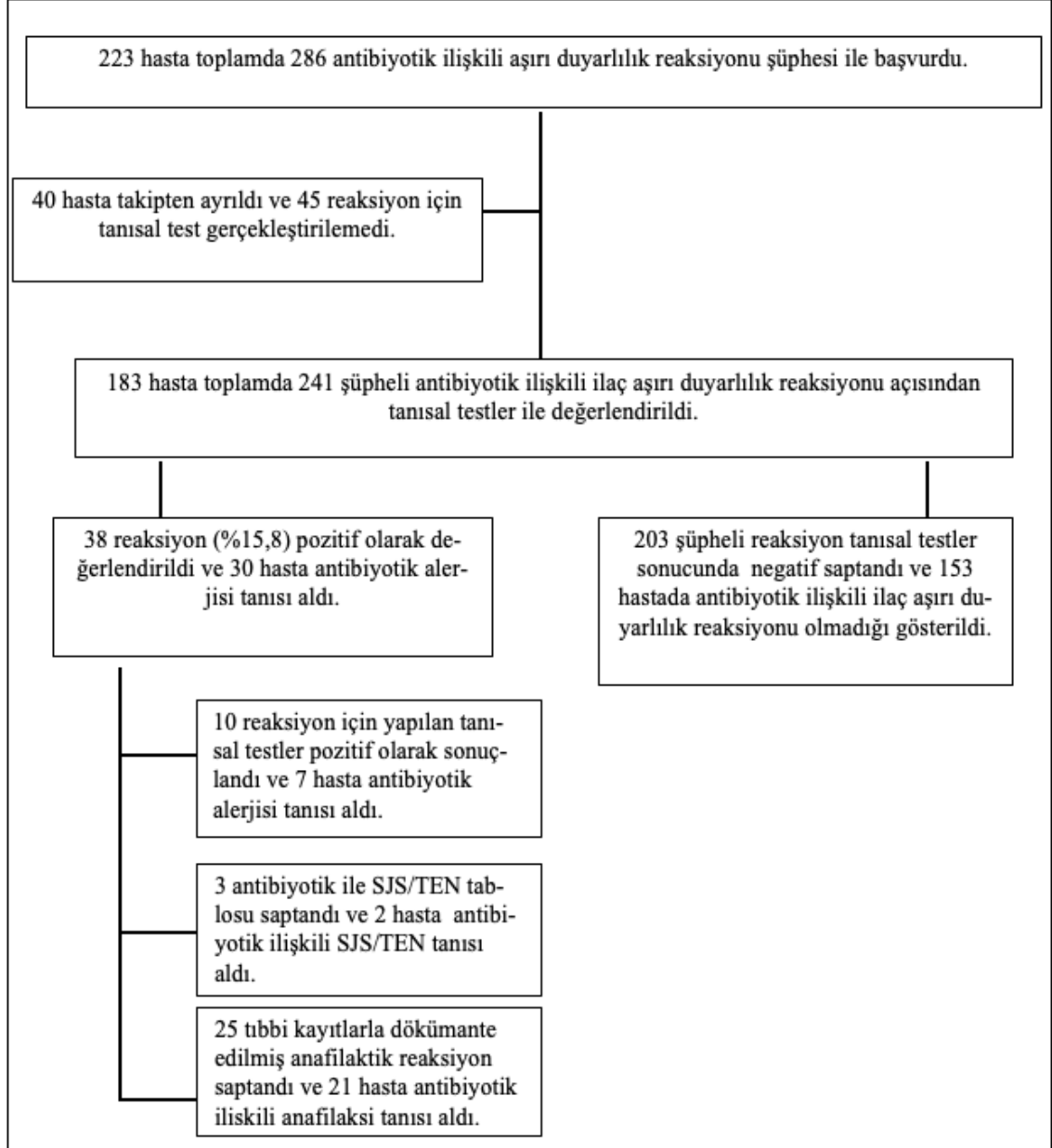
	Tek değişkenli lojistik regresyon			Çok değişkenli lojistik regresyon		
	OR	95% Güven aralığı	P	OR	95% Güven aralığı	P
Cinsiyet	2,04	(0,91-4,59)	0,082	-	-	-
Başvuru yaşı	1,10	(1,00-1,20)	0,041	-	-	-
Kronik hastalık	3,21	(1,27-8,08)	0,013	3,21	(1,27-8,08)	0,013
Kronik hastalık için kullanılan ilaç	2,80	(1,03-7,61)	0,044	-	-	-
İnhalan/besin alerjen duyarlılığı	0,56	(0,16-2,02)	0,383	-	-	-
Alerjik Hastalık	0,52	(0,21-1,30)	0,167	-	-	-
Ailede Alerjik hastalık	0,53	(0,20-1,38)	0,194	-	-	-
Ailede İlaç Alerjisi	0,37	(0,04-2,95)	0,349	-	-	-

BL ilişkili antibiyotik alerjisi şüphesi ile başvuran hastalarda hastaların kronik hastalığının olması BL ilişkili ADR gelişimi riskini 2,95 kat [%95 GA: (1,17-7,44), p:0,022] artırmaktadır. (Tablo 4.6)

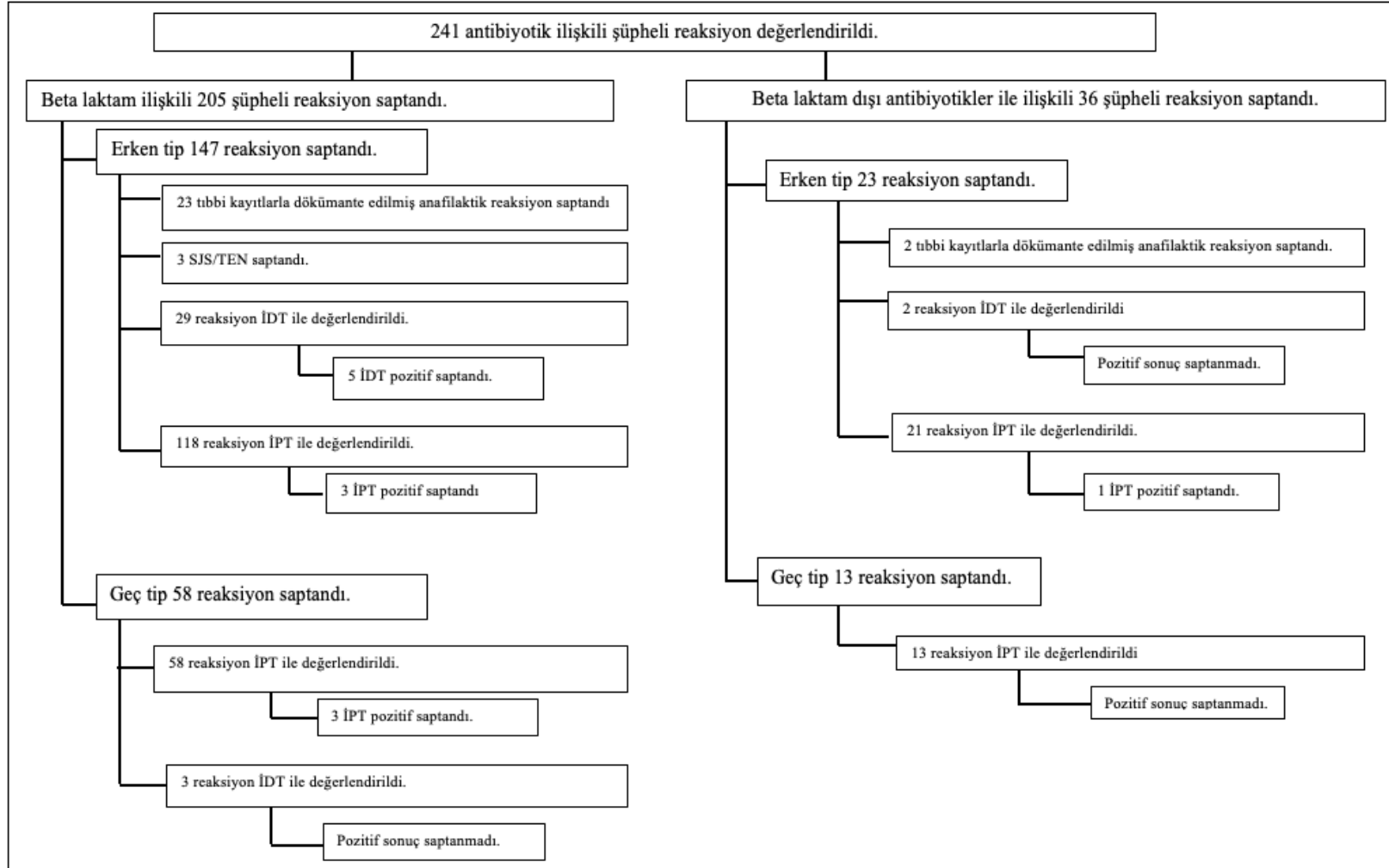
Tablo 4.6: Klinik özelliklere göre BL alerjisi gelişimi için risk faktörleri

	Tek değişkenli lojistik regresyon			Çok değişkenli lojistik regresyon		
	OR	95% Güven aralığı	P	OR	95% Güven aralığı	P
Cinsiyet	2,25	(0,97-5,21)	0,058	-	-	-
Başvuru yaşı	1,07	(0,97-1,17)	0,149	-	-	-
Kronik hastalık	3,31	(1,30-8,40)	0,012	2,95	(1,17-7,44)	0,022
Kronik hastalık için kullanılan ilaç	2,86	(1,04-7,86)	0,041	-	-	-
İnhalan/besin alerjen duyarlılığı	0,63	(0,17-2,26)	0,481	-	-	-
Alerjik Hastalık	0,66	(0,26-1,67)	0,389	-	-	-
Ailede Alerjik hastalık	0,14	(0,16-1,29)	0,142	-	-	-

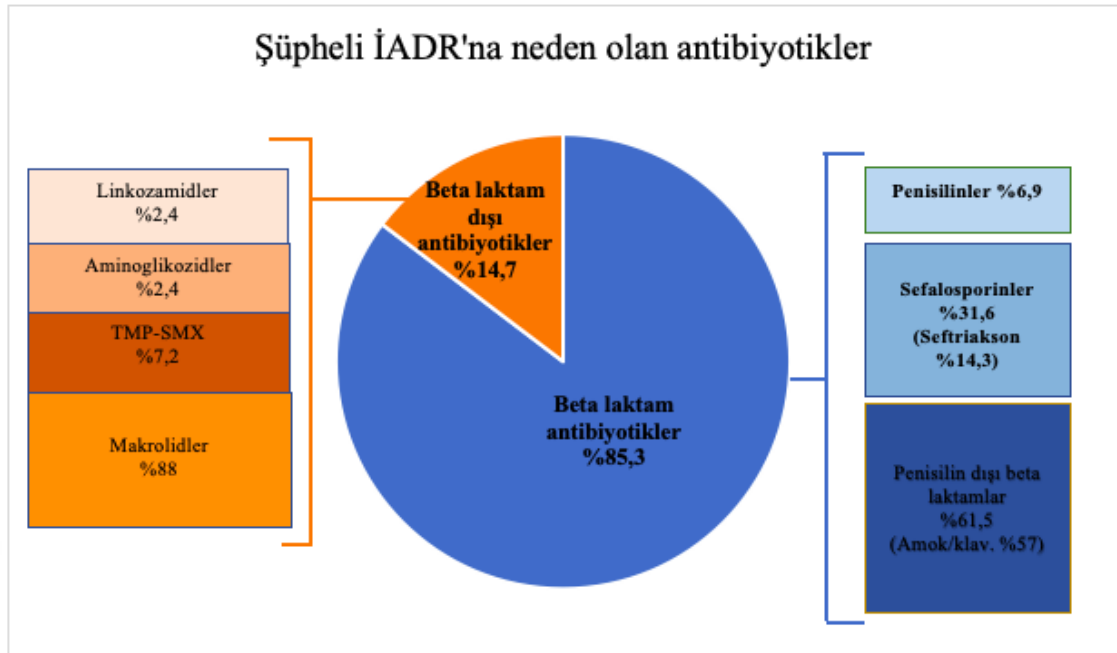
4.2 ANTİBİYOTİK ALERJİSİNE NEDEN OLAN REAKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ



Şekil 4.4: Antibiyotik ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonu hasta ve reaksiyon değerlendirmesi akış şeması



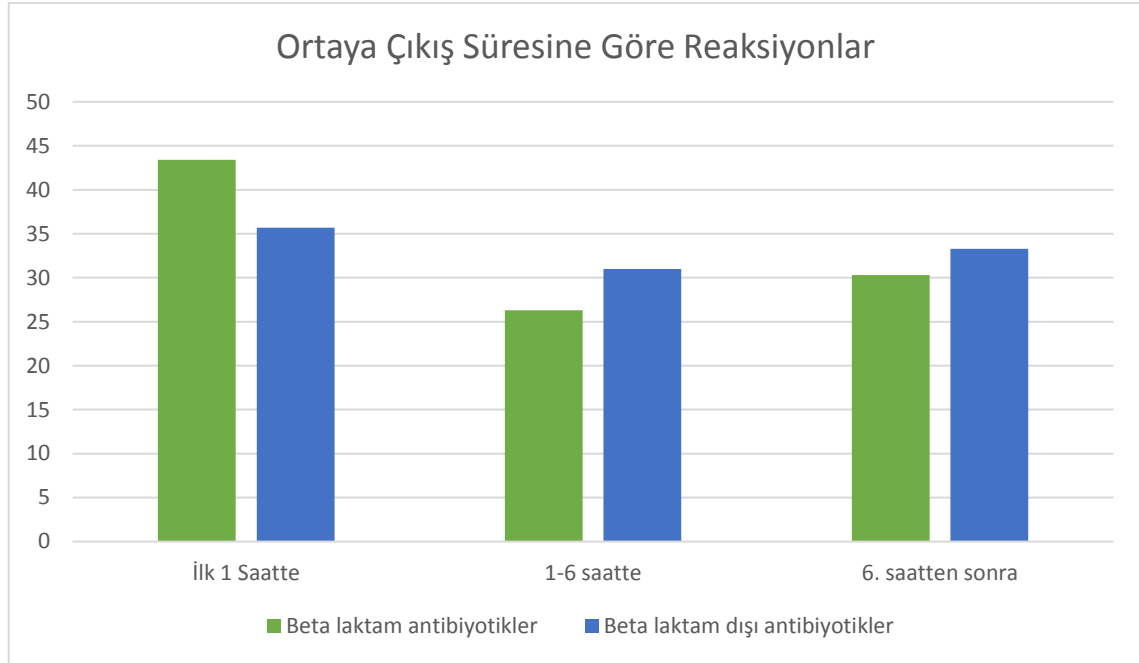
Şekil 4.5: Antibiyotik ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısal değerlendirilme akış şeması



(Amok/klav: amoksisilin/klavulonat)

Şekil 4.6: Şüpheli ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olan antibiyotikler

Tüm başvurular incelendiğinde 244 (%85,3) reaksiyonun BL grubu antibiyotik alımı sonrası ve 42 (%14,7) reaksiyonun ise BL dışı antibiyotik alımı sonrası gerçekleştiği saptandı. BL ilişkili 244 şüpheli reaksiyonun 17'sinin (%6,9) penisilinler ile, 150'sinin (%61,5) penisilin dışı BL antibiyotikler (1 reaksiyon amoksisilin, 139 reaksiyon amoksisilin klavulonik asit, 3 reaksiyon ampisilin ve 7 reaksiyon ampisilin sulbaktam) ile ve 77'sinin (%31,6) sefalosporinler (35 reaksiyon seftriakson, 4 reaksiyon sefazolin, 5 reaksiyon sefaklor, 9 reaksiyon sefuroksim, 18 reaksiyon sefiksim, 5 reaksiyon sefdinir ve 1 reaksiyon seftazidim) ile gerçekleştiği saptanmıştır. BL dışı antibiyotikler ile ilişkili 42 şüpheli aşırı duyarlılık reaksiyonunun 37'sinin (%88) makrolid grubu antibiyotikler (7 reaksiyon azitromisin, 30 reaksiyon klaritromisin) ile, 3'ünün (%7,2) TMP-SMX, 1'inin (%2,4) aminoglikozid grubu antibiyotiklerden amikasin, 1'inin (%2,4) klindamisin ile gerçekleştiği saptanmıştır. (Şekil 4.6)



Şekil 4.7: BL ve BL dışı antibiyotikler ile ilişkili şüpheli reaksiyonların ortaya çıkış süresi

BL ilişkili ve BL dışı antibiyotikler ile ilişkili şüpheli İADR gerçekleşme süreleri açısından karşılaştırıldığında BL ilişkili 106 reaksiyon (%43,4), BL dışı antibiyotikler ilişkili 15 reaksiyon (%35,7) olmak üzere toplam 121 reaksiyon son doz antibiyotik alımından sonra ilk 1 saatte gerçekleşmiştir. İlk 6 saatte BL ilişkili 170 reaksiyon (%69,7), BL dışı antibiyotikler ilişkili 28 reaksiyon (%66,7), 6. saatten sonra ise BL ilişkili 74 reaksiyon (%30,3), BL dışı antibiyotikler ile ilişkili 14 reaksiyon (%33,3) gerçekleşmiştir. (Şekil 4.7) Tedavinin 1.gününde BL alerjisi şüphesi ile gerçekleşen 137 reaksiyon (%56,2), BL dışı antibiyotik alerjisi şüphesi ile 24 reaksiyon (%57,1) olmak üzere toplam 161 reaksiyon saptanmıştır. Tedavinin 1-7. günde BL ilişkili 99 şüpheli reaksiyon (%40,6), BL dışı antibiyotikler ile ilişkili 18 şüpheli reaksiyon (%42,9) gerçekleşmiştir. Tedavinin 7.günden sonra sadece BL ilişkili 8 reaksiyon görülmüştür. BL ilişkili 108 reaksiyon (%44,3), BL dışı antibiyotikler ile ilişkili 19 reaksiyon (%45,3) olmak üzere toplam 127 reaksiyon şüpheli antibiyotiğin alımı ile beraber ilk dozda ortaya çıkmıştır. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7: BL ve BL dışı antibiyotikler ile ilişkili şüpheli İADR'nın süresi

		BL antibiyotikler		BL dışı antibiyotikler	
		n	%	n	%
Erken/Geç Reaksiyon	İlk 6 saatte	170	(69,7)	28	(66,7)
	6 saatten sonra	74	(30,3)	14	(33,3)
Tedavinin kaçınıcı gününde reaksiyon görüldü	1.günde	137	(56,2)	24	(57,1)
	1-7. günde	99	(40,6)	18	(42,9)
	7.günden sonra	8	(3,2)	0	(,00)
Son dozdan kaç dakika veya kaç saat sonra reaksiyon görüldü	İlk 5 dakika	57	(23,3)	5	(11,9)
	5 dk-1 saat arası	49	(20,1)	10	(23,8)
	1 saatten sonra	138	(56,6)	27	(64,3)
Son dozdan kaç saat sonra reaksiyon görüldü	İlk 1 saatte	106	(43,4)	15	(35,7)
	Saatler içinde	138	(56,6)	27	(64,3)
Kaçınıcı dozda reaksiyon ortaya çıktı	İlk dozda	108	(44,3)	19	(45,3)
	İlk dozdan sonra	136	(55,7)	23	(54,7)
Tanı-Başvuru arası süresi (ay)		2,2	0,6-9,7	2,6	0,9-14,1

Tablo 4.8: BL ve BL dışı antibiyotikler ile ilişkili reaksiyonlarda ilaç kullanım yolu ve klinik özellikler

		BL antibiyotikler		BL dışı antibiyotikler		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
İlaç kullanım yolu	Parenteral	61	(25)	3	(7,1)	64	(22,4)
	Enteral	183	(75)	39	(92,9)	222	(77,6)
İlaç kullanım yolu	Oral	183	(75)	39	(92,9)	222	(77,6)
	SC	1	(0,4)	1	(2,3)	2	(0,7)
	IM	40	(16,4)	0	(,00)	40	(13,9)
	IV	20	(8,2)	2	(4,7)	22	(7,6)
	Topikal	0	(,00)	0	(,00)	0	(,00)
	İnhaler	0	(,00)	0	(,00)	0	(,00)
Anafilaksi		23	(12,3)	2	(4,7)	25	(11,1)
Anafilaksi şiddeti	Grade 1	0	(0)	0	(,00)	0	(0)
	Grade 2	11	(5,3)	1	(2,4)	12	(4,9)
	Grade 3	12	(5,7)	1	(2,4)	13	(5,2)
	Grade 4	0	(,00)	0	(,00)	0	(,00)
DERİ BULGULARI		234	(95,9)	41	(97,6)	275	(96,1)
Deri bulgusu dağılımı	Lokal	65	(26,6)	8	(19)	73	(25,5)
	Jeneralize	169	(69,2)	33	(78,5)	202	(70,6)
MPE		73	(29,9)	12	(28,5)	85	(29,7)
Ürtiker		134	(54,9)	26	(61,9)	160	(55,9)
Anjiyoödem		73	(29,9)	7	(16,6)	80	(27,9)
Egzema		6	(2,4)	1	(2,3)	7	(2,4)
SJS/TEN		3	(1,2)	0	(,00)	3	(1)
GIS BULGULARI		16	(6,5)	2	(4,7)	18	(6,2)
Kusma		13	(5,3)	2	(4,7)	15	(5,2)
Diyare		2	(0,8)	1	(2,3)	3	(1)
Kramp		3	(1,2)	0	(,00)	3	(1)
SOLUNUM SİSTEMİ BULGULARI		18	(7,3)	1	(2,3)	19	(6,6)
Öksürük		3	(1,2)	0	(,00)	3	(1)
Ses kısıklığı		1	(0,4)	0	(,00)	1	(0,3)
Dispne		15	(6,1)	1	(2,3)	16	(5,5)
Hışıltı		3	(1,2)	0	(,00)	3	(1)
Siyanoz		7	(2,8)	1	(2,3)	8	(2,8)
Rinit		2	(0,8)	0	(,00)	2	(0,7)
KVS BULGULARI		14	(5,7)	1	(2,3)	15	(5,2)
Taşikardi		2	(0,8)	1	(2,3)	3	(1,0)
Hipotansiyon		5	(2)	0	(,00)	5	(1,7)
Kollaps Konfüzyon		10	(4,1)	0	(,00)	10	(3,5)

BL ilişkili 61 reaksiyon (%25), BL dışı antibiyotikler ile ilişkili 3 reaksiyon (%7,1) ve toplamda 64 reaksiyon (%22,4) parenteral ilaç kullanımı ile, BL ilişkili 183

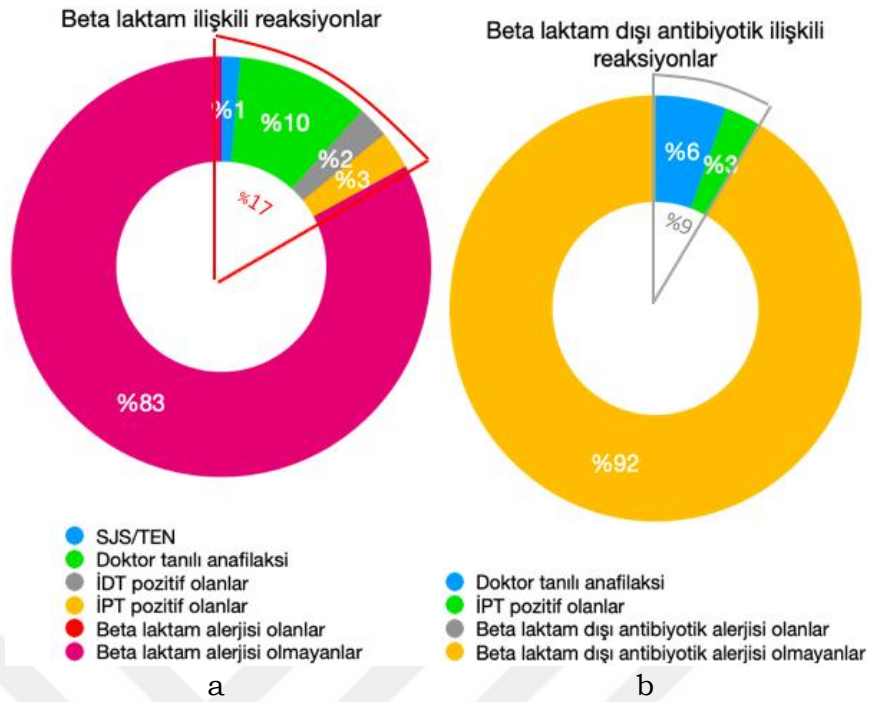
reaksiyon (%75), BL olmayan antibiyotikler ile ilişkili 39 reaksiyon (%92,9) olmak üzere toplam 222 reaksiyon ise (%77,6) enteral yolla ilaç kullanımı sonucu gerçekleşmiştir. (Tablo 4.8)

BL ilişkili (234/244, %95,9) ve BL olmayan antibiyotikler ile ilişkili (41/42, %97,6) reaksiyonların 275'inde (%96,1) deri bulgusu vardır. En sık görülen deri bulgusu ürtikerdir (%55,9). (Tablo 4.8)

BL ve BL olmayan antibiyotiklerin kullanımı sonrası gerçekleşen 235 (%82,1) şüpheli aşırı duyarlılık reaksiyonu ile acil servise başvuru gerçekleşmiştir. Bu başvuruların toplam 29'u (%10,1) hastanede yatış ile sonuçlanmış ve 226 reaksiyon (%79) antibiyotik alerjisi olarak değerlendirilerek tedavi uygulanmıştır. Toplamda 27 reaksiyona adrenalin uygulaması, 222 reaksiyona antihistaminik tedavi, 132 reaksiyona kortikosteroid tedavi, 2 reaksiyona bronkodilatör tedavi ve 2 reaksiyona şok tedavisi olarak intravenöz sıvı tedavisi ile müdahale edilmiştir. (Tablo 4.9)

Tablo 4.9: BL ve BL dışı antibiyotikler ile ilişkili reaksiyonlarda uygulanan tedaviler

	BL antibiyotikler		BL dışı antibiyotikler	
	n	%	n	%
Acil servise başvuru	198	(81,1)	37	(88,1)
Hastanede yatış	27	(11)	2	(4,7)
Tedavi uygulaması	190	(77,8)	36	(85,7)
Adrenalin	26	(10,6)	1	(2,3)
Antihistaminik	186	(76,2)	36	(85,7)
Kortikosteroid	115	(47,1)	17	(40,4)
Bronkodilatör	2	(,8)	0	(,00)
Şok tedavisi iv mayi	2	(,8)	0	(,00)



Şekil 4.8: a) BL ilişkili reaksiyonlar, b) BL dışı antibiyotikler ile ilişkili reaksiyonlar

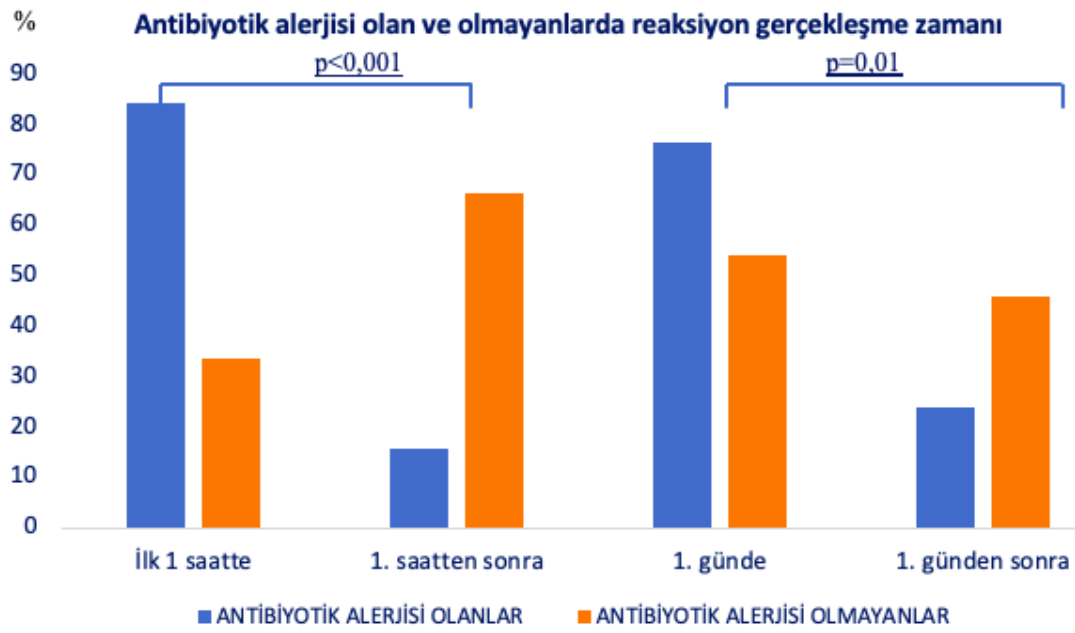
01 Eylül 2017-15 Ocak 2021 tarihleri arasında 223 hasta 244 BL ve 42 BL dışı antibiyotikler olmak üzere toplamda 286 reaksiyon hikayesi ile çocuk alerji ve immünoloji polikliniklerine başvurdu. 40 hastada 45 reaksiyon tanısal testler ile değerlendirilememiştir. Çalışma kapsamında yer alan 183 hasta ile 205'i BL grubu antibiyotiklerin kullanımı sonrası ve 36'sı BL olmayan antibiyotiklerin kullanımı sonrası gerçekleşen toplamda 241 şüpheli İADR değerlendirildi. 10 reaksiyonda tanısal testler pozitif sonuçlandı ve tıbbi kayıtlarla dökümanite edilmiş anafilaksi gerçekleşen 25 antibiyotik ilişkili İADR ile 3 SJS/TEN kliniği olmak üzere toplam 38 reaksiyon (38/241, %15,8) pozitif olarak değerlendirilirken çalışma yapmasında yer alan 203 şüpheli İADR tanısal testler sonucu negatif saptanmıştır.

BL grubu antibiyotikler ile 32 ve BL dışı antibiyotikler ile 2, toplamda 34 (%11,9) şüpheli antibiyotik aşırı duyarlılık reaksiyonu için ilaç deri testi yapılmıştır. BL grubu antibiyotikler ile yapılan 5 (%2) ilaç deri testi pozitif olarak değerlendirilmiştir. BL grubu antibiyotik kullanımı sonrası gerçekleşen 175 ve BL dışı antibiyotik kullanımı sonrası gerçekleşen 34, toplamda 210 (%73) şüpheli antibiyotik aşırı duyarlılık reaksiyonu için tanısal provokasyon testleri yapılmış ve BL grubu antibiyotikler ile yapılan 6 (%2), BL olmayan antibiyotikler

ile yapılan 1 (%2,3) olmak üzere toplam 7 (%2,1) provokasyon testi pozitif olarak saptanmıştır.

BL grubu antibiyotik kullanımı ile 23 (%12,3) ve BL dışı antibiyotik kullanımı ile ilişkili 2 (%4,7) reaksiyon olmak üzere toplamda antibiyotik kullanımı ile 25 (%11,1) tıbbi kayıtlarla dökümanate edilmiş anafilaksi saptanmıştır. Antibiyotik ilişkili tüm tıbbi kayıtlarla dökümanate edilmiş anafilaktik reaksiyonlar şiddetleri açısından 12 (%4,9) Grade 2 ve 13 (%5,2) Grade 3 olarak sınıflandırılmaktadır ve Grade 4 anafilaksi saptanmamıştır. BL grubu antibiyotik alımı ile gerçekleşen 23 anafilaktik reaksiyondan 11 (%5,3) reaksiyon Grade 2 şiddetinde ve 12 (%5,7) reaksiyon ise Grade 3 şiddetinde değerlendirilmiştir. BL olmayan antibiyotik kullanımı ile gerçekleşen biri Grade 2 ve biri Grade 3 olmak üzere 2 anafilaktik reaksiyon saptanmıştır. (Tablo 4.8) 21 (%84) tıbbi kayıtlarla dökümanate edilmiş anafilaktik reaksiyon şüpheli antibiyotiğin 1. dozunda, 1 (%4) reaksiyon 2. doz ve 2 (%8) reaksiyon 8. doz ile 1 reaksiyon ise antibiyotiğin alınan 10. dozunda gerçekleşmiştir. Tıbbi kayıtlarla dökümanate edilmiş anafilaktik reaksiyonların 3'ünde (%12) antibiyotik enteral yolla ve 22'sinde (%88) parenteral yolla [13'ü (%52) intramüsküler ve 9'u (%36) intravenöz yolla] kullanılmıştır. (Tablo 4.8)

Tanısal testler sonucu pozitif saptanan 38 antibiyotik ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonundan 32'si (%84,2) antibiyotik tedavisinin son dozunun alımını takiben ilk 1 saat içerisinde gerçekleşmiş ve bu oran antibiyotik alerjisi olmayanlara göre (n=68, %33,5) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p>0,001$). (Şekil 4.9) Testi pozitif olan reaksiyonlardan 3'ü (%7,9) 1 ile 6 saat arasında ve 3'ü (%7,9) ise 6. Saatten sonra gerçekleşmiştir. Tanısal testlerle doğrulanan 29 (%76,3) antibiyotik ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonu antibiyotik tedavisi sonrası 1. günde ortaya çıkmış, bu oran ilaç alerjisi saptanmayanlara göre (n=110, %54,2) anlamlı olarak daha yüksektir ($p:0,01$). (Şekil 4.9)



Şekil 4.9: Antibiyotik alerjisi olan ve olmayanlarda reaksiyon gerçekleşme zamanı

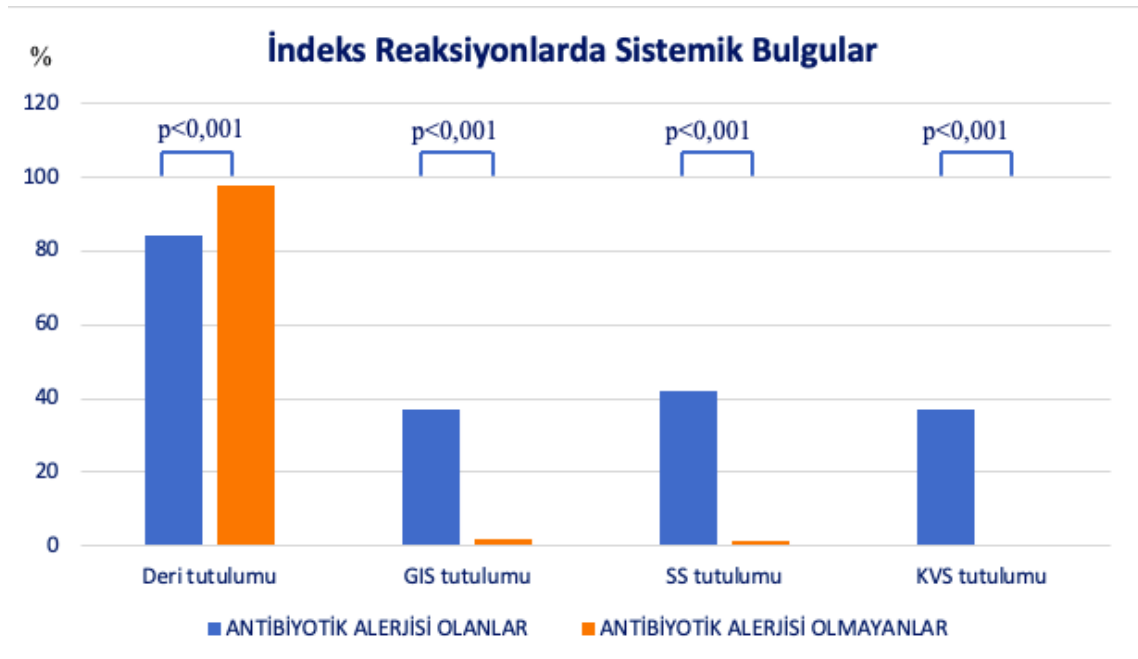
Gerçek antibiyotik alerjisi saptanan reaksiyonlardan 8'i (%22) 1 ile 7 gün içerisinde ve 1 reaksiyon (%2,6) ise 7. Günden sonra gerçekleşmiştir. Gerçek antibiyotik alerjisi saptanan 27 (%71) reaksiyon kullanılan antibiyotiklerin ilk dozunda ve 11 (%29) reaksiyon ise ilacın tekrarlayan dozlarında ortaya çıkmıştır. (Tablo 4.10)

Gerçek antibiyotik alerjisi saptanan 38 reaksiyonun 27'sinde (%71) antibiyotik parenteral yolla kullanılmıştır, bu oran antibiyotik alerjisi saptanmayan grupla karşılaştırıldığında (n=31, %15,3) yüksek bulunmuştur (p<0,001). Antibiyotik alerjisi saptanmayanlarda antibiyotik en sık (172/203, %84,7) enteral yolla kullanılmış ve bu oran antibiyotik alerjisi saptananlara kıyasla daha yüksektir (%84,7 vs. %29, p<0,001). (Tablo 4.10)

Gerçek antibiyotik alerjisi olan 32 (%84,2) reaksiyonda deri bulgusu saptanmış olup en sık gözlenen deri bulgusu 17 reaksiyona (%44,7) eşlik eden anjiyoödemdir. 8 (%21) reaksiyonda MPE ve 15 reaksiyonda (%39,4) ürtiker gözlenmiştir. 14 (%36,8) reaksiyonda GIS bulguları, 16 (%42,1) reaksiyonda SS bulguları ve 14 (%36,8) reaksiyonda ise KVS bulguları saptanmıştır. (Tablo 4.10 ve şekil 4.10)

Tablo 4.10: Antibiyotik ilişkili ADR'nda klinik özellikler

		Antibiyotik ilişkili ADR				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Erken/Geç rxn	İlk 6 saatte	135	(66,5)	35	(92,1)	0,005
	6 saaten sonra	68	(33,5)	3	(7,9)	
Rxn son dozdan kaç saat sonra gerçekleşti	İlk 1 saatte	68	(33,5)	32	(84,2)	<0,001
	1 saatten sonra	135	(66,5)	6	(15,8)	
Rxn tedavinin kaçınıcı gününde gerçekleşti	1.gün	110	(54,2)	29	(76,3)	0,01
	1.günden sonra	93	(45,8)	9	(23,7)	
Rxn tedavinin kaçınıcı gününde gerçekleşti	1. gün	110	(54,2)	29	(76,3)	0,930
	1-7 gün	89	(43,8)	8	(21,1)	
	7.günden sonra	4	(2)	1	(2,6)	
Kaçınıcı dozda reaksiyon gerçekleşti	İlk dozda	84	(41,4)	27	(71,)	0,001
	İlk dozdan sonra	119	(58,6)	11	(29)	
İlaç kullanım yolu	Parenteral	31	(15,3)	27	(71)	<0,001
	Enteral	172	(84,7)	11	(29)	
Deri bulgusu		198	(97,5)	32	(84,2)	<0,001
MPE		60	(29,5)	8	(21)	0,280
Ürtiker		124	(61)	15	(39,4)	0,010
AO		53	(26,1)	17	(44,7)	0,020
GIS bulgusu		4	(1,9)	14	(36,8)	<0,001
SS bulgusu		3	(1,4)	16	(42,1)	<0,001
KVS bulgusu		1	(,4)	14	(36,8)	<0,001

**Şekil 4.10:** İndeks reaksiyonlarda sistemik bulgular

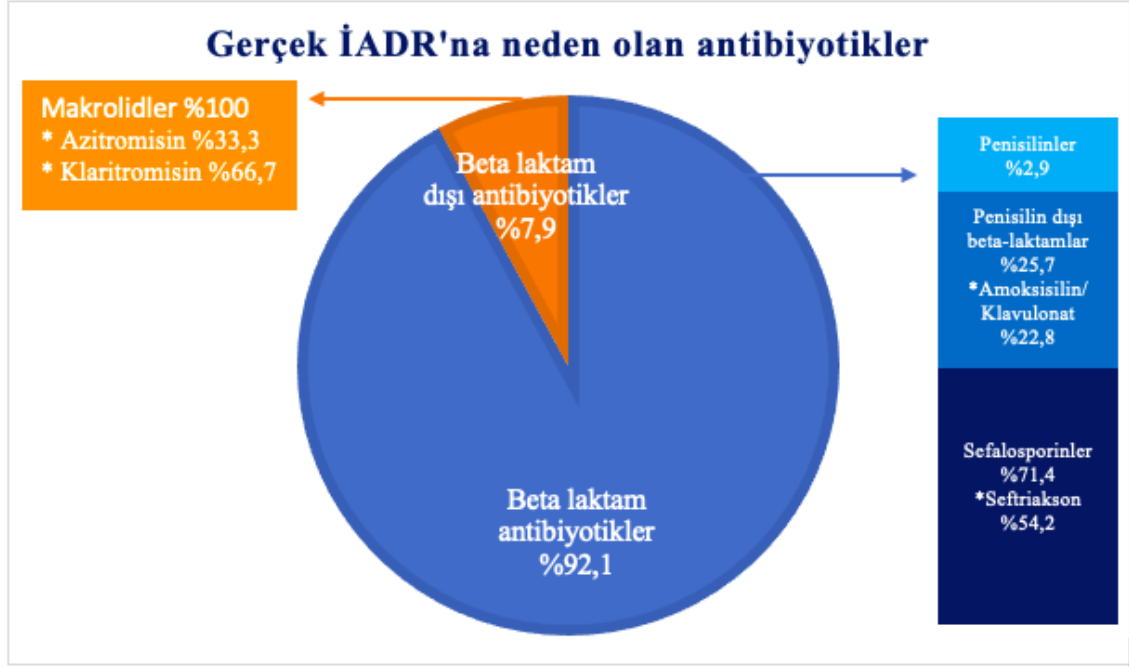
Reaksiyon sonrası acil servise başvuru gerçek İADR olan ve olmayan iki grupta da yüksek oranda iken, hastanede yatış oranı ve tedavi verilme oranı gerçek İADR olanlarda daha yüksek saptanmıştır (%52,6 vs. %3,4, $p<0,001$) (Tablo 4.11)

Tablo 4.11: Gerçek antibiyotik ilişkili ADR saptanan ve saptanmayan reaksiyonların tedavi uygulamaları

		Antibiyotik ilişkili ADR				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Acil servise başvuru	Hayır	36	(17,7)	3	(7,9)	0,130
	Evet	167	(82,3)	35	(92,1)	
Hastanede yatış	Hayır	196	(96,5)	18	(47,4)	<0,001
	Evet	7	(3,5)	20	(52,6)	
Tedavi uygulaması	Tedavi verilmedi	47	(23,1)	2	(5,3)	0,01
	Tedavi verildi	156	(76,9)	36	(94,7)	
Adrenalin	Verilmedi	198	(97,4)	16	(42,1)	<0,001
	Verildi	5	(2,6)	22	(57,9)	
Antihistaminik	Verilmedi	48	(23,5)	5	(13,2)	0,150
	Verildi	155	(76,5)	33	(86,8)	
Kortikosteroid	Verilmedi	125	(61,6)	3	(7,9)	<0,001
	Verildi	78	(38,4)	35	(92,1)	
Bronkodilatör	Verilmedi	203	(100)	36	(94,7)	0,001
	Verildi	0	(,00)	2	(5,3)	
Şok tedavisi iv mayı	Verilmedi	203	(100)	36	(94,7)	0,001
	Verildi	0	(,00)	2	(5,3)	

Çalışma kapsamına BL alımı sonrası gerçekleşen 205 şüpheli reaksiyondan 35'inde (%17) BL grubu antibiyotik alerjisi ve BL dışı antibiyotiklerin alımı sonrası gerçekleşen 36 reaksiyonun 3'ünde (%9) BL dışı antibiyotik alerjisi saptanmıştır. BL antibiyotikler ile gerçekleşen gerçek İADR'nın %2,9 (1/35) penisilinler (1 reaksiyon penisilin) ile, %25,7'si (9/35) penisilin dışı BL antibiyotikler-aminopenisilinler (1 reaksiyon ampisilin sulbaktam, 8 reaksiyon amoksisilin/klavulonat) ile ve %71,4'ü (25/35) sefalosporinler (1 reaksiyon sefazolin, 1 reaksiyon sefiksim, 4 reaksiyon sefuroksim ve 19 reaksiyon seftriakson) ile gerçekleşmiştir. Aminopenisilinler içerisinde en sık amoksisilin/klavulonat (%22,8, 8/35) ve sefalosporinler içerisinde en sık

seftriakson (%54,2, 19/35) ile antibiyotik alerjisi saptanmıştır. BL olmayan antibiyotik alerjisi %33,3 (1/3) azitromisin ve %66,7 (2/3) klaritromisin kullanımı sonrası gerçekleşmiştir. (Şekil 4.11)



Şekil 4.11: Gerçek İADR'na neden olan antibiyotikler

4.2.1. Beta-Laktam İlişkili Reaksiyonların Değerlendirilmesi

Beta-laktam alerjisi olanlarda reaksiyonun ilk 1 saatte gerçekleşme oranı olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (%82,9 vs. %35,9, $p<0,001$). Tedavinin 1. gününde reaksiyon görülme oranı BL alerjisi olanlarda olmayanlara göre daha yüksektir (%77,1 vs. %53,5). Benzer şekilde gerçek BL alerjisi olanlarda reaksiyonun ilk 6 saatte gerçekleşme oranı olmayanlara göre daha yüksektir (%91,4 vs. %67,7, $p:0,013$). (Tablo 4.12)

Tablo 4.12: BL alerjisi olan ve olmayan reaksiyonların klinik özellikleri

		BL alerjisi				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Erken/Geç Rxn	İlk 6 saatte	115	(67,7)	32	(91,4)	0,013
	6 saatten sonra	55	(32,3)	3	(8,6)	
Rxn son dozdan kaç saat sonra gerçekleşti	İlk 1 saatte	61	(35,9)	29	(82,9)	<0,001
	1 saatten sonra	109	(64,1)	6	(17,1)	
Rxn tedavinin kaçınıcı gününde gerçekleşti	1. gün	91	(53,5)	27	(77,1)	0,850
	1-7 gün	75	(44,1)	7	(20)	
	7.günden sonra	4	(2,4)	1	(2,9)	
Rxn son dozdan kaç dakika veya kaç saat sonra gerçekleşti	İlk 5 dakika	33	(19,4)	17	(48,6)	<0,001
	5 dk-1 saat arası	31	(18,2)	12	(34,3)	
	1 saatten sonra	106	(62,4)	6	(17,1)	
Kaçınıcı dozda reaksiyon ortaya çıktı	İlk dozda	69	(40,6)	25	(71,4)	0,001
	İlk dozdan sonra	101	(59,4)	10	(28,6)	
İlaç kullanım yolu	Parenteral	28	(16,5)	27	(77,1)	<0,001
	Enteral	142	(83,5)	8	(22,9)	
İlaç kullanım yolu	Oral	142	(83,5)	8	(22,9)	<0,001
	SC	1	(0,5)	0	(,00)	
	IM	19	(11,2)	16	(45,7)	
	IV	8	(4,8)	11	(31,4)	
Deri bulgusu		166	(97,6)	29	(82,8)	<0,001
MPE		51	(30)	7	(20)	0,232
Ürtiker		103	(60)	14	(40)	0,025
AO		49	(28,8)	15	(42,8)	0,103
Egzama		4	(2,3)	0	(,00)	0,359
Konjunktivit		0	(,00)	2	(5,7)	0,002
SJS-TEN		0	(,00)	3	(8,5)	<0,001
GIS bulgusu		3	(1,7)	13	(37,1)	<0,001
SS bulgusu		3	(1,7)	15	(42,8)	<0,001
KVS bulgusu		1	(0,5)	13	(37,1)	<0,001

BL alerjisi olanlarda ilk dozda reaksiyon ortaya çıkma oranı olmayanlara göre daha yüksekken (%71,4 vs. %40,6, p:0.001), ilk dozdan sonra reaksiyon ortaya çıkma oranı ilaç alerjisi olmayanlarda olanlara göre daha yüksektir (%59,4 vs. %28,6, p:0,001). BL alerjisi saptanan olguların 27'sinde (%77,1) parenteral yolla ilaç kullanım öyküsü vardır ve bu oran BL alerjisi saptanmayanlara göre (%15,3) anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001). (Tablo 4.12)

BL alerjisi olanlarda en sık gözlenen deri bulgusu vakaların 15'inde (%42,8) gözlenen anjiyoödem ve ikinci en sık gözlenen deri bulgusu ise vakaların 14'ünde (%40) gözlenen ürtikerdir. Reaksiyonlar sırasında ürtiker görülme oranı ilaç alerjisi olmayanlarda olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (%60,6 vs. %40, $p:0,02$). Reaksiyonlar sırasında eşlik eden SS bulguları gerçek BL alerjisi olan 15 (%42,8) olguda, GIS bulguları ise 13 (%37,1) olguda ve KVS bulguları 13 (%37,1) olguda saptanmış olup BL alerjisi olmayan gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur. BL alerjisi olanların 11'inde (%31,4) kusma ve 2'sinde (%5,7) diyare gibi GIS bulguları, 3'ünde (%8,5) öksürük, 1'inde (%2,8) ses kısıklığı, 12'sinde (%34,2) dispne, 7'sinde (%20) siyanoz, 2'sinde (%5,7) hışıltı ve 2'sinde (%5,7) rinit gibi SS bulguları, ve 2'sinde (%5,7) taşikardi, 4'ünde (%11,4) hipotansiyon, 10'unda (%28,5) kollaps/konfüzyon gibi KVS bulguları varlığı saptanmıştır. (Tablo 4.12)

Tablo 4.13: BL alerjisi olan ve olmayan reaksiyonlarda tedavi uygulamaları

		BL alerjisi				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Acil servise başvuru	Hayır	32	(18,8)	3	(8,6)	0,142
	Evet	138	(81,2)	32	(91,4)	
Hastanede yatış	Hayır	164	(96,5)	16	(45,7)	<0,001
	Evet	6	(3,5)	19	(54,3)	
Tedavi uygulaması	Tedavi verilmedi	42	(24,7)	2	(5,7)	0,013
	Tedavi verildi	128	(75,3)	33	(94,3)	
Adrenalin	Verilmedi	165	(97,1)	14	(40)	<0,001
	Verildi	5	(2,9)	21	(60)	
Antihistaminik	Verilmedi	43	(25,3)	5	(14,3)	0,161
	Verildi	127	(74,7)	30	(85,7)	
Kortikosteroid	Verilmedi	104	(61,2)	3	(8,6)	<0,001
	Verildi	66	(38,8)	32	(91,4)	
Bronkodilatör	Verilmedi	170	(100,00)	33	(94,3)	0,002
	Verildi	0	(,00)	2	(5,7)	
Şok tedavisi ivmayı	Verilmedi	170	(100,00)	33	(94,3)	0,002
	Verildi	0	(,00)	2	(5,7)	

BL alerjisi saptanan olguların 32'sinde (%91,4) antibiyotik ilişkili İADR hikayesi ile acil servise başvuru ve 19'unda (%54,3) antibiyotik alerjisi nedenli hastanede yatış saptanmış olup BL alerjisi saptanmayan olgulara kıyasla acil servise

başvuru oranı, hastanede yatış oranı, özellikle adrenalin, kortikosteroid, bronkodilatör ve şok nedenli iv mayi tedavisi verilme oranı ile tedavi uygulaması oranı BL alerjisi saptanan olgularda daha yüksek bulunmuştur. (Tablo 4.13)

4.3 REAKSIYON ÖZELLİKLERİNE GÖRE ANTİBİYOTİK ALERJİSİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Antibiyotik ilişkili şüpheli aşırı duyarlılık reaksiyonlarında, reaksiyonun ilaç alımını takiben ilk 1 saatte gerçekleşmesi gerçek antibiyotik alerjisi riskini 7,39 kat (1,1-46,51) arttırmaktadır. Reaksiyon sırasında GIS bulguları görülmesi gerçek ilaç alerjisi riskini 13,16 kat (2,27-76,12), SS bulgularının saptanması 15,48 kat (2,81-85,22) ve KVS saptanması ise 54,65 kat (2,38-1252,63) arttırmaktadır. Şüpheli reaksiyon sonrası hastanede yatış hikayesi olan olgularda gerçek antibiyotik alerjisi 23,70 kat (5,03-111,70) artmaktadır. (Tablo 4.14)

Tablo 4.14: Reaksiyon özelliklerine göre antibiyotik alerjisi için risk faktörleri

	Tek değişkenli lojistik regresyon			Çok değişkenli lojistik regresyon		
	OR	95% Güven aralığı	P	OR	95% Güven aralığı	P
Erken/Geç Rxn (İlk 6 saatte)	4,28	(1,49-12,83)	0,007	0,12	(0,02-1,53)	0,121
Erken/Geç Rxn (İlk 1 saatte)	7,56	(3,17-18,01)	<0,001	7,39	(1,17-46,51)	0,033
Tedavinin kaçınıcı gününde reaksiyon görüldü (1.gün)	2,72	(1,22-6,04)	0,014	-	-	-
Kaçınıcı dozda reaksiyon ortaya çıktı (İlk dozda)	3,47	(1,63-7,39)	0,001	-	-	-
İlaç kullanım yolu (Parenteral)	10,05	(4,63-21,80)	<0,001	-	-	-
Anafilaksi	40,05	(15,18-105,65)	<0,001	-	-	-
Deri Bulgusu	0,13	(0,03-0,46)	0,002	-	-	-
MPE	0,63	(0,27-1,43)	0,273	-	-	-
Ürtiker	0,41	(0,23-0,84)	0,015	-	-	-
Anjiyoödem	2,29	(1,12-4,67)	0,022	-	-	-
GIS Bulguları	29,02	(8,83-95,38)	<0,001	13,16	(2,27-76,12)	0,004
SS Bulguları	48,48	(13,09-179,57)	<0,001	15,48	(2,81-85,22)	0,002
KVS Bulguları	117,83	(14,83-936,07)	<0,001	54,65	(2,38-1252,63)	0,012
Acil Servis Başvurusu	2,51	(0,73-8,62)	0,143	-	-	-
Hastanede Yatış	31,11	(11,59-83,46)	<0,001	23,70	(5,03-111,70)	<0,001
Tedavi Uygulaması	5,42	(1,25-23,36)	0,023	-	-	-

BL ilişkili aşırı duyarlılık şüpheli reaksiyonlarda, reaksiyonun BL grubu antibiyotiğin alımını takiben ilk 1 saat içerisinde gerçekleşmesi gerçek BL alerjisi gelişimini 7,73 kat (1,08-55,12) arttırmaktadır. BL grubu antibiyotiklerin kullanımı sonrası gerçekleşen şüpheli reaksiyonlara eşlik eden GIS bulguları varlığı gerçek ilaç alerjisi riskini 20,48 kat (2,91-144,26), SS bulgularının saptanması 14,79 kat (2,45-89,28) ve KVS bulgularının saptanması ise tek başına 49,07 kat (1,68-1433,28) arttırmaktadır. BL ilişkili şüpheli reaksiyon sonrası hastanede yatış hikayesi olanlarda BL alerjisi saptanması riski 30,55 kat (5,53-168,63) artmaktadır. (Tablo 4.15)

Tablo 4.15: Reaksiyon özelliklerine göre BL alerjisi için risk faktörleri

	Tek değişkenli lojistik regresyon			Çok değişkenli lojistik regresyon		
	OR	95% Güven aralığı	P	OR	95% Güven aralığı	P
Erken/Geç Rxn (İlk 6 saatte)	3,70	(1,24-11,02)	0,018	0,12	(0,14-1,30)	0,064
Erken/Geç Rxn (İlk 1 saatte)	6,46	(2,66-15,64)	<0,001	7,73	(1,08-55,12)	0,041
Tedavinin kaçınıcı gününde reaksiyon görüldü (1.gün)	2,93	(1,25-6,81)	0,013	-	-	-
Kaçınıcı dozda reaksiyon ortaya çıktı (İlk dozda)	3,65	(1,65-8,10)	0,001	-	-	-
İlaç kullanım yolu (Parenteral)	12,02	(5,14-28,13)	<0,001	-	-	-
Anafilaksi	32,71	(12,14-88,12)	<0,001	-	-	-
Deri Bulgusu	0,11	(0,03-0,43)	0,001	-	-	-
MPE	0,57	(0,24-1,39)	0,223	-	-	-
Ürtiker	0,43	(0,20-0,91)	0,028	-	-	-
Anjiyoödem	1,85	(0,87-3,91)	0,106	-	-	-
GIS Bulguları	32,89	(8,68-124,59)	<0,001	20,48	(2,91-144,26)	0,002
SS Bulguları	41,75	(11,11-156,83)	<0,001	14,79	(2,45-89,28)	0,003
KVS Bulguları	99,86	(12,45-800,87)	<0,001	49,07	(1,68-1433,28)	0,024
Acil Servis Başvurusu	2,47	(0,71-8,58)	0,154	-	-	-
Hastanede Yatış	32,45	(11,34-92,90)	<0,001	30,55	(5,53-168,63)	<0,001
Tedavi Uygulaması	5,41	(1,24-23,52)	0,024	-	-	-

Tablo 4.16: Antibiyotik ilişkili İADR olan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta No	Yaş (Yıl)	Cinsiyet	Başvuru Tarihi	Test Tarihi	Başvuru – Test Süre (ay)	Etken Madde	Reaksiyon Süresi	Reaksiyon Türü	Tanı Testi (DT/OPT)	İnhale/besin alerjen duyarlılığı	Alerjik Hastalık	Ailede Alerjik Hastalık	Ailede İlaç Alerjisi
1	17	K	17.11.17	16.04.21	41,53	Amok/Klav Amp/Sulb Seftriakson	<1sa <1sa <1sa	Ü Ü Ü	İDT İDT İDT	-	-	A: KÜ	-
2	4	K	25.12.18	-	-	Penisilin	<1sa	ANAF(G2)	-	-	-	-	-
3	6	E	14.11.17	-	-	Seftriakson	<1sa	ANAF(G3)	-	-	-	-	-
4	4	K	03.06.20	-	-	Seftriakson Sefuroksim	<1sa <1sa	ANAF(G3) ANAF(G3)	- -	DF,DP	-	B:AS,AR K:AR,AD	-
5	10	K	18.10.18	08.02.19	3,77	Seftriakson	<1sa	ANAF(G2)	İDT	-	-	-	-
6	5	E	04.04.18	-	-	Seftriakson	<1sa	ANAF(G3)	-	-	-	-	-
7	12	E	08.01.19	-	-	Seftriakson	<1sa	ANAF(G3)	-	-	-	-	-
8	11	E	24.11.17	19.01.18	1,87	Seftriakson	<1sa	ANAF(G2)	İDT	-	AS	K:AS B:AR	-
9	4	K	08.12.20	16.04.21	4,30	Seftriakson Amok/Klav	<1sa <1sa	Ü,AO	İDT,İPT İDT,İPT	-	-	-	-
10	8	K	06.08.18	-	-	Seftriakson	<1sa	ANAF(G3)	-	-	AS	-	-
11	11	K	21.10.18	-	-	Seftriakson	<1sa	ANAF(G3)	-	-	-	-	-
12	6	E	27.11.18	-	-	Sefazolin	<1sa	ANAF(G2)	-	-	-	-	-
13	7	K	02.01.18	-	-	Seftriakson	<1sa	ANAF(G2)	-	-	-	-	-
14	4	K	24.06.19	-	-	Seftriakson	<1sa	ANAF(G2)	-	-	-	-	-
15	15	K	27.07.18	-	-	Seftriakson	<1sa	ANAF(G2)	-	-	AR,AS	-	-
16	7	K	18.01.19	-	-	Seftriakson	<1sa	ANAF(G3)	-	-	-	A:AR K:AS	-
17	10	E	23.08.18	-	-	Sefuroksim Amok/Klav	<1sa <1sa	SJS/TEN SJS/TEN	- -	-	-	-	-

Tablo 4.16: Antibiyotik ilişkili İADR olan hastaların demografik ve klinik özellikleri (devam)

Hasta No	Yaş (Yıl)	Cinsiyet	Başvuru Tarihi	Test Tarihi	Başvuru – Test Süre (ay)	Etken Madde	Reaksiyon Süresi	Reaksiyon Türü	Tanı Testi (DT/OPT)	İnhale/besin alerji duyarlılığı	Alerjik Hastalık	Ailede Alerjik Hastalık	Ailede İlaç Alerjisi
18	2	K	13.02.20	-	-	Seftriakson	<1sa	ANAF(G2)	-	-	-	-	-
19	8	K	30.11.17	04.01.18	1,17	Sefuroksim	<1sa	ANAF(G2)	-	-	-	-	-
20	2	E	23.05.17	-	-	Amok/Klav	<1sa	Ü, AO	İPT	-	-	-	-
21	9	K	27.12.19	-	-	Seftriakson	<1sa	ANAF(G3)	-	-	-	-	-
22	14	K	19.12.19	-	-	Seftriakson	<1sa	ANAF(G3)	-	-	AR,AS	-	-
23	4	K	18.09.17	-	-	Sefuroksim	<1sa	ANAF(G2)	-	-	-	-	-
24	3	E	06.02.18	-	-	Seftriakson	1-6 sa	ANAF(G2)	-	-	KÜ	-	-
25	11	K	09.10.18	-	-	Amok/Klav	1-6 sa	ANAF(G3)	-	DF,DP	-	-	-
26	5	E	09.11.17	10.11.17	,03	Sefksim	1-6 sa	SJS/TEN	-	-	-	-	-
27	4	K	25.10.18	07.11.18	,43	Amok/Klav	>6sa	MPE	İPT	-	-	K:AS	A B
28	,5	E	29.01.20	15.06.20	4,60	Amok/Klav	>6sa	Ü	İPT	DF,DP Polen	AR,AS	K:AS,AR A:AR	-
29	7	E	23.08.19	-	-	Amok/Klav	>6sa	MPE	İPT	-	AR	-	-
30	15	K	26.11.18	17.01.19	1,73	Klaritromisin	<1sa	ANAF(G3)	-	-	-	-	-
						Azitromisin	<1sa	ANAF(G2)	-	-	-	-	-
						Klaritromisin	<1sa	MPE	İPT	-	-	-	-

Amok/Klav: Amoksisilin/Klavulonat, Amp/Sulb: Ampsilin/Sulbaktam, Ü: Ürtiker, AO: Anjiyoödem, MPE: Makülopapüler Eritem, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekrolizis, ANAF: Anafilaksi, G1: Grade 1, G2: Grade 2, G3: Grade 3, G4: Grade 4, İDT: İlaç Deri Testi, İPT: İlaç Provokasyon Testi, DF, DP: Ev Tozu Akarı Duyarlılığı, KÜ: Kronik Ürtiker, AD: Atopik Dermatit, AR: Alerjik Rinit, AS: Astım, A: Anne, B: Baba, K: Kardeş, sa: Saat.

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA VE SONUÇ

Antibiyotik ilişkili İADR çocukluk yaş grubunda yüksek oranda bildirilmesine rağmen tanısal testler ile doğrulanan gerçek antibiyotik alerjisi sanılanın aksine oldukça nadirdir. Antibiyotik alerjisi şüphesi sıklıkla hasta ve/veya hasta yakınlarından alınan klinik hikayeye dayanmakta ve tanısal testler ile doğrulanmadıkça gereksiz ve yanlış tanıya neden olmaktadır. Amaçlarından biri pediyatrik hasta grubunda şüpheli antibiyotik ilişkili İADR ile başvuran hastalar içerisinde gerçek antibiyotik alerjisi prevalansını belirlemek olan çalışmamız kapsamında 01 Eylül 2017-15 Ocak 2021 tarihleri arasında çocuk alerji polikliniklerine antibiyotik ilişkili İADR şüphesi ile 223 hasta [111 (%49,7) K, 112 (%50,3) E] 286 antibiyotik sonrası gerçekleşen reaksiyon hikayesi ile başvurmuştur. 40 hasta poliklinik takibine devam etmemiş, şüpheli antibiyotikler ile tanısal testlerin gerçekleştirilmesini reddetmiştir, toplamda 45 reaksiyon tanısal testlerle değerlendirilememiştir. Çocuk alerji poliklinikleri takibine devam eden ve tanısal test yapılmasına onam veren 183 hastada [94 (%51,4) erkek, 89 kız (%48,6)] 205'i (%85,1) beta-laktam grubu antibiyotikler ile 36'sı (%14,9) beta-laktam dışı antibiyotikler olmak üzere toplamda 241 reaksiyon tanısal testler ile değerlendirilmiştir. 34 şüpheli antibiyotik ilişkili reaksiyon İDT ile değerlendirilmiş ve BL antibiyotikler ile yapılan 27 deri testi ve BL olmayan antibiyotikler ile gerçekleştirilen 2 deri testi olmak üzere toplamda 29 (%79,4) test negatif saptanmıştır. Sadece BL antibiyotikler ile yapılan 5 (%14,7) deri testi pozitif saptanmıştır. Hafif şiddetteki sadece deri tutulumunun olduğu reaksiyonlar,

MPE veya ürtiker benzeri geç tip reaksiyonlar deri testi yapılmaksızın güncel klavuzların önerisiyle doğrudan İPT ile değerlendirilmiştir (50-52). Özellikle okul öncesi yaş grubu başta olmak üzere pediyatrik hastalarda İDT uygulaması hem uygulayan hekim için oldukça zahmetli ve zaman alıcı, hem de hasta ve hasta yakınları açısından acı verici ve zorlayıcı olması nedeniyle başvuru ve tanı arasında geçen süreyi ve hastanın klinik takibe devamlılığını olumsuz yönde etkilemektedir, bu sebeple kliniğimizde geç tip reaksiyon hikayesi olan ve hafif formda reaksiyon tanımlayan hastalarda İDT basamağı yerine doğrudan İPT uygulanmıştır. BL ve BL olmayan antibiyotiklerin kullanımı ile ilişkili 170 şüpheli erken tip reaksiyonun sadece 31'ine (%18,2) İDT yapılmış, 25 tıbbi kayıtlarla dökümanite edilmiş anafilaktik reaksiyon, 3 SJS/TEN ve İDT sonucu pozitif saptanan 3 reaksiyon hariç 139 erken tip (ilk 1 saat ve 1-6 saat içerisinde) şüpheli reaksiyonun tamamı İPT ile değerlendirilmiştir. 71 antibiyotik ilişkili geç tip reaksiyonun sadece 3'üne (%4,2) İDT yapılırken tüm geç tip reaksiyon İPT ile değerlendirilmiştir. Siew ve ark. (53) da çalışmalarında benzer olarak İPT'lerinin tanı sürecini kolaylaştıran pratik bir uygulama olduğunu ve özellikle geç tip reaksiyonlar ve hafif- orta şiddette reaksiyon hikayesi olan hastalarda direkt İPT yapılmasının pratik bir uygulama ve yaklaşım olduğunu belirtmiştir. Bu yaklaşım doğrultusunda çalışmamızda 210 şüpheli reaksiyon İPT ile değerlendirilmiştir. BL antibiyotikler ile yapılan 170 İPT ve BL dışı antibiyotikler ile yapılan 33 İPT, toplam 203 (%97,1) İPT negatif saptanmış ve 153 (%83,6) hastada antibiyotik alerjisi dışlanmıştır. BL antibiyotikler ile yapılan 6 İPT (%2,1) ve BL dışı antibiyotikler ile yapılan 1 İPT (%2,3) pozitif saptanmış ve toplamda 10 reaksiyon yapılan tanısal testler (İDT ve İPT) sonucunda pozitif saptanarak 7 hasta antibiyotik alerjisi tanısı almıştır. Antibiyotik alerjisi şüphesi ile başvuran 223 hastadan, değerlendirilen 183 hastanın sadece 30'u (%16,4) antibiyotik alerjisi tanısı alırken 153 (%83,6) hastada antibiyotik ilişkili İADR olmadığı gösterilmiştir. Çok sayıda hasta antibiyotiklere karşı "alerjik" olarak etiketlense de hastalar şüpheli antibiyotikler ile uygun tanısal test ile değerlendirildiğinde şüpheli ilan edilen antibiyotikleri güvenle kullanabileceği görülmektedir.

Dünya çapında klinik pratikte en sık reçete edilen ilaç gruplarından biri olan BL antibiyotikler çocukluk çağında İADR'nın en sık nedenidir (17). Fakat BL

alerjisi toplumda özellikle pediyatrik hasta popülasyonunda sanılan aksine oldukça nadirdir. Castro ve arkadaşlarının Ocak 2012-Aralık 2018 tarihleri arasında BL ilişkili şüpheli aşırı duyarlılık hikayesi olan 240 çocuk hastanın [yaş ortalaması 6,5 yıl (SD = 4,2)] katılımı ile gerçekleştirdiği çalışmalarında 23 hastada (%10,5) BL alerjisi saptanmıştır (54). Benzer şekilde Zambonino ve arkadaşlarının Ocak 2006-Aralık 2012 yıllarında arasında başvuran hastalarda gerçekleştirdiği çalışmalarında yaşları 1-14 arasında değişen şüpheli BL alerjisi hikayesi olan 783 çocuk hastanın 62'sinde (%7,9) antibiyotik alerjisi saptanmıştır (55). Ponvert ve arkadaşlarının Aralık 1990-Temmuz 2009 tarihlerini kapsayan retrospektif çalışmasında ise şüpheli BL ilişkili İADR hikayesi olan 1431 çocuk hastadan 227'sinde (%15,9) BL alerjisi tespit edilmiştir (56). Bizim çalışmamızda da BL antibiyotik kullanımı sonrası şüpheli alerjik reaksiyon hikayesi olan 170 hastanın 142'sinde (%82,6) tanısal testler ile BL alerjisi olmadığı gösterilmiştir. Sadece 28 (%16,5) hasta BL alerjisi tanısı almıştır.

BL ilişkili şüpheli reaksiyonların en sık amoksisilin/klavulonik asit (139 reaksiyon, %57) kullanımı sonrası gerçekleştiği ve ikinci sıklıkta ise sefalosporin grubu antibiyotiklerden seftriakson (35 reaksiyon, %14,3) kullanımı sonrası gerçekleştiği saptanmıştır. BL dışı antibiyotikler içerisinde en sık makrolid grubu klaritromisin (30 reaksiyon, %71,4) kullanımı sonrası şüpheli duyarlılık reaksiyonu başvuruya neden olmuştur. 121 (%42,3) şüpheli reaksiyon antibiyotik alımını takiben ilk 1 saat içerisinde, 77 reaksiyon (%26,9) 1-6 saat içerisinde ve 88 reaksiyon ise (%30,7) 6. saatten sonra gerçekleşmiştir. Bu reaksiyonların çok azı gerçek antibiyotik alerjisi olarak değerlendirilmiştir. 241 şüpheli İADR'ında yapılan tanısal testler sonucunda BL alımı sonrası gerçekleşen 205 şüpheli reaksiyondan 35'inde (%17) BL alerjisi ve BL dışı antibiyotiklerin alımı sonrası gerçekleşen 36 reaksiyondan 3'ünde (%9) antibiyotik alerjisi saptanmış ve 28 hastada BL ve 2 hastada BL dışı antibiyotik olmak üzere 30 hastada gerçek antibiyotik alerjisi olduğu görülmüştür. BL antibiyotikler içerisinde en sık sefalosporin grubu antibiyotikler gerçek ilaç alerjisine neden olmuştur (%71,4, 25/35). Klinik pratikte oral kullanım olanağı sağlaması nedeniyle sıklıkla tercih edilen amoksisilin/klavulonat ile şüpheli reaksiyon hikayesi daha sık olmasına karşın antibiyotik alerjisi saptanan hastaların büyük çoğunluğu

seftriakson kullanımı sonrası gelişen reaksiyonlar sonucu antibiyotik alerjisi tanısı almıştır. Şimşek ve ark.'nın 2012-2017 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi çocuk alerji ve immünoloji polikliniklerine BL alerjisi şüphesi ile başvuran 67 çocuk hasta katılımı ile gerçekleşen çalışmalarında benzer şekilde en sık başvuru nedeni (%53,7) amoksisilin/klavulonat kullanımı sonrası gelişen şüpheli reaksiyonlar olmasına karşın sefalosporinler ile gerçek antibiyotik alerjisi saptanma oranı penisilin ve aminopenisilinlere göre daha yüksek saptanmıştır (sırası ile %29,1 vs. %14,2 ve %5,5, p:0,03) (57). Pichichero ve ark.'nın penilisilin, amoksisilin ve sefalosporin kullanımı sonrası şüpheli alerjik reaksiyon hikayesi olan 247 çocuk hastanın katılımı ile gerçekleştirdiği çalışmalarında sefalosporin alerjisi (13/26, %50), amoksisilin (53/156, %34) ve penisilin (27/85, %32) alerjisine göre daha yüksek oranda saptanmıştır (58).

Antibiyotik alerjisi olan hastaların başvuru yaşı 7 yıl (4-11 yıl) iken antibiyotik alerjisi olmayanların 5 yıldır (3-8 yıl). Tek değişkenli lojistik regresyon analizleri ile değerlendirildiğinde yaştaki her bir birimlik artışın antibiyotik alerjisi saptanması olasılığını 1,1 kat arttırdığı görülmüş fakat bu oran çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile desteklenememiştir. Sonuç olarak, antibiyotik alerjisi olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında yaştan antibiyotik alerjisi gelişim riski üzerinde etkisi olmadığı görülse de bu durum gerçek ilaç alerjisi olan hasta sayısının düşük olması nedeniyle ortaya çıkmış olabilir ve daha geniş ölçekli popülasyonlarda değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Antibiyotik alerjisi olan hastaların 9'unda (%30) kronik hastalık ve 7'sinde (%23,3) mevcut kronik hastalık için kullanılmakta olan ilaç olduğu saptanmıştır. Bu oran antibiyotik alerjisi olmayanlarla karşılaştırıldığında hem kronik hastalık varlığının hem de kronik hastalık için ilaç kullanımının (sırası ile p:0,001 ve p:0,037) antibiyotik alerjisi riskini arttırdığı görülmüştür. Tek değişkenli lojistik regresyon analizleri ile kronik hastalık varlığının antibiyotik alerjisi saptanması olasılığını 3,21 kat (1,27-8,08, p:0,013) arttırdığı ve kronik hastalık için düzenli ilaç kullanımının ise 2,8 kat (1,03-7,61, p:0,044) arttırdığı saptanmasına karşın sadece kronik hastalık varlığının antibiyotik alerjisi riskini arttırdığı çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile doğrulanmıştır. Sadece BL alerjisi olan hastalar incelendiğinde

de benzer sonuçları görmek mümkündür. Özellikle kronik hastalık saptanma oranı BL alerjisi olmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,018). BL alerjisi şüphesi ile başvuran hastalarda hastaların kronik hastalığının olması BL ilişkili İADR gelişimi riskini tek başına 2,95 kat (1,17-7,44, p:0,022) arttırmakta olduğu çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile doğrulanmıştır. Bu veriler sonucunda kronik hastalık varlığının antibiyotik alerjisi ile doğrudan bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Tuğcu ve ark.'nın Ocak 2005 ile Aralık 2010 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi çocuk alerji polikliniklerine 140 şüpheli İADR hikayesi ile başvuran 96 çocuk hasta katılımı ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında kronik hastalığı olan çocuklarda olmayanlara göre daha yüksek oranda ilaç alerjisi saptanmıştır (%58,8 vs. %26,5, p:0,018) (59). Benzer şekilde, Cavkaytar ve ark.'nın çalışmalarında gerçek ilaç alerjisi olanlarda kronik hastalık (%41,7 vs. %7,1, p:0,001) ve kronik hastalık için ilaç kullanımı oranı (%36,9 vs. %10,3, p:0,007) ilaç alerjisi olmayanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır (60).

BL olmayan antibiyotiklerin kullanımı sonrası şüpheli ilaç reaksiyonu ile değerlendirilen 35 hastanın sadece 2'sinde (%5,7) antibiyotik alerjisi saptanmış olup sadece BL dışı antibiyotik alerjisinin değerlendirilmesi açısından çalışmamızın analiz edilen hasta sayısı nispeten azdır. Değişkenlerin anlamlılığı açısından örneklem büyüklüğü gerçek bir farkı tespit etmek için yeterli değildir. Çalışmamızın eksik yanı BL olmayan antibiyotik alerjisi özelinde gerçek ilaç alerjisi için riski arttıran değişkenlerin anlamlı olarak değerlendirilememesidir. Fakat yine de çalışmamızda belirli bir zaman diliminde antibiyotik ilişkili tüm şüpheli reaksiyonlar değerlendirildiği için çocukluk çağında şüpheli antibiyotik ilişkili reaksiyonlar arasında BL dışı antibiyotiklerin daha az sıklıkta başvuruya ve gerçek ilaç alerjisine neden olduğu saptanmıştır, çalışmamızın sonuçları bu açıdan önemlidir.

Antibiyotik alerjisi olan hastalar incelendiğinde BL alerjisi olan hastaların 3'ünde inhalan/besin alerjen duyarlılığı gösterilmiş ve 7'sinde alerjik hastalık hikayesi saptanmıştır. BL alerjisi saptanan 5 hasta ile BL dışı antibiyotik alerjisi saptanan 1 hasta olmak üzere toplam 6 hastada ailede alerjik hastalık hikayesi varken sadece 1 hastada ailede ilaç alerjisi hikayesi saptanmıştır.

İnhalan/besin alerjen duyarlılığı, kişisel ve ailesel alerjik hastalık öyküsü ve ailede ilaç alerjisi varlığı antibiyotik alerjisi olan grupla olmayanlar karşılaştırıldığında Ponvert ve ark. (56) ve Zambonino ve ark.'nın (55) çalışmalarına benzer olarak alerjik hastalık ve atopinin antibiyotik alerjisi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.

Gerçekleştirilen çalışmada 38 antibiyotik ilişkili İADR'nın 32'si (%84,2) antibiyotik tedavisinin son dozunun alımını takiben ilk 1 saat içerisinde, 3'ü (%7,9) 1 ile 6 saat arasında ve 3'ü (%7,9) ise 6. saatten sonra gerçekleşmiştir. Antibiyotik alerjisi olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında şüpheli reaksiyonun ilk 1 saat içerisinde gerçekleşmesi antibiyotik alerjisi olasılığını 7,56 kat (3,17-18,0, $p<0.001$) ve ilk 6 saat içerisinde gerçekleşmesi 4,28 kat (1,49-12,83, $p:0,007$) arttırmakta olduğu tek değişkenli lojistik regresyon analizleri ile gösterilmiştir. Çok değişkenli regresyon analizleri ile ilk 1 saat içerisinde gerçekleşen reaksiyonların gerçek antibiyotik alerjisi ile yakından ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Ponvert ve ark.'nın çalışmasında çalışmamıza benzer olarak BL kullanımı sonrası erken tip reaksiyon bildiren 162 çocuk hastanın 50'sinde (%30,9) ve geç tip reaksiyon tarifleyen 1087 çocuk hastanın 177'sinde (%16,7) BL alerjisi saptanmış olup erken reaksiyon tarifleyen hastalarda gerçek BL alerjisi saptanma olasılığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (56). Çalışmamız kapsamında özellikle sadece BL alerjisi olanlar incelendiğinde benzer sonuçları görmek mümkündür. BL alerjisi olan 35 reaksiyonun 28'i (%80) BL alımını takiben ilk 1 saat içerisinde hatta 17 reaksiyon (%48,5) antibiyotik alındıktan sonra 5. dakika içerisinde meydana gelmiş, ve 31 reaksiyon (%88,5) ise ilk 6 saatte gerçekleşmiştir (sırası ile $p<0,001$ ve $p:0,013$). Ülkemizde çocuklar ile yapılan çalışmalar da göstermektedir ki erken tip reaksiyon hikayesi olanlarda antibiyotik alerjisi saptanması oranı geç tip reaksiyon hikayesi olanlara oranla daha yüksektir. BL alerjisi şüphesi ile test edilen hastalarda antibiyotik alerjisi doğrulama oranı %13 (45/346) ve geç tip BL alerjisinde doğrulama oranı %3,4'tür (4/119) (49, 61). Çalışmamızda BL kullanımı sonrası gerçekleşen erken tip reaksiyonların 32'sinde (%21,7) BL alerjisi saptanmış olup bu oran geç tip reaksiyonlarda (3/58) %5,2'dir. Antibiyotik alerjisi saptanan 30 hastanın 25'inde BL alımı sonrası gerçekleşen erken tip reaksiyon ve 3'ünde BL ilişkili geç tip reaksiyon mevcuttur. BL dışı antibiyotik

alerjisi olan 2 hastanın 2'sinde de erken tip İADR mevcuttur. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Mısırlıoğlu ve ark.'nın BL kullanımı sonrası erken tip şüpheli aşırı duyarlılık reaksiyonu hikayesi ile başvuran 357 hastayı içeren çalışmasında 11 hasta tanısal test yapılmasını reddedip çalışma dışı kabul edildikten sonra test edilen 346 hastanın 45'inde (%13) tanısal testler ile BL alerjisi saptanmıştır. 45 hastanın 19'unda (%42,2) anafilaksi, 19'unda (%42,2) ürtiker ve 7'sinde (%15,6) ürtiker ve anjiyoödem birlikteliği saptanmıştır. 29 hastada (%64,4) penisilin ve 16 hastada (%35,6) sefalosporin alerjisi saptanmıştır. Çalışmamıza benzer olarak erken tip BL alerjisinin en sık bulgusu olarak anafilaksi saptansa da bizim çalışmamızdan farklı olarak Mısırlıoğlu ve ark.'larının çalışmasında en sık amoksisilin/klavulonat alerjisi ve deri bulgusu olarak en sık ürtiker saptanmıştır (61).

Tanısal testlerle antibiyotik alerjisi saptanan 7 hasta, SJS/TEN saptanan 2 hasta ve anafilaksi tanısı olan 21 hasta olmak üzere antibiyotik alerjisi saptanan 30 hastanın tariflediği 38 reaksiyon değerlendirildiğinde 32 (%84,2) reaksiyonda deri bulgusu saptanmış olup en sık gözlenen deri bulgusu 17 reaksiyona eşlik eden anjiyoödemdir. 15 reaksiyonda (%39,4) ürtiker ve 8 (%21,1) reaksiyonda ise MPE gözlenmiştir. Tüm başvurular değerlendirildiğinde antibiyotik ilişkili şüpheli İADR olan hastaların çocuk alerji kliniklerine en sık başvuru nedeni antibiyotik kullanımı sonrası meydana gelen deri bulgularıdır. En sık gözlenen deri bulgusu başvuruların %55,9'unu oluşturan ürtikerdir. Fakat antibiyotik alerjisi saptanan hastaların %44,7'sinde (17/38) anjiyoödem görülmüştür. Ürtiker daha sık başvuru nedeni olmakla birlikte antibiyotik sonrası gelişen anjiyoödem tablosu gerçek antibiyotik alerjisi ile daha yakından ilişkilidir. İlaç ilişkili akut ürtiker tablosunun en sık nedeni antibiyotikler ve özellikle BL antibiyotiklerdir fakat akut ürtikerin çocukluk çağında en sık nedeni enfeksiyonlardır (62). En sık üst solunum yolu viral enfeksiyonları akut ürtikerle ilişkili olmakla birlikte A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonları da en sık bakteriyal nedendir (63). Bu etkenler ile oluşan enfeksiyon döneminde reçete edilen antibiyotikler akut ürtiker tablosunun etiyojisi belirlenirken enfeksiyon veya ilaç alerjisi ayrımının yapılmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca şunu da belirtmek gerekir ki; şüpheli reaksiyon

sırasında gerçek antibiyotik alerjisi olmayanlarda olanlara göre ürtiker görölme oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (%61 vs. %39,4, p:0,01). Bu durum enfeksiyon ilişkili ürtiker durumunda yanlış ilaç alerjisi etiketinin tanısal testlerle ortadan kaldırılmasının önemini ortaya koymaktadır.

Antibiyotik alerjisi saptanan hastaların çok büyük bir kısmında anjiyoödem ve ürtiker kliniği ile prezente olan IgE araçlı erken tip reaksiyonlar saptanmış olup bu reaksiyonlara GIS, SS ve KVS bulguları eşlik etmektedir. Antibiyotik alerjisi saptanan 30 hastanın tariflediği 38 reaksiyonun 14 'ünde (%36,8) GIS bulguları, 16'sında (%42,11) SS bulguları ve 14'ünde (%36,84) ise KVS bulguları saptanmıştır. Antibiyotik alerjisi olanlar olmayanlar ile karşılaştırıldığında reaksiyonlar sırasında eşlik eden GIS bulgularının olması mevcut reaksiyonun antibiyotik alerjisi olma olasılığını 29,02 kat (8,83-95,38, p<0,001), SS bulgularının 48,48 kat (13,09-170,57, p<0,001) ve KVS bulgularının ise 117,83 kat (14,83-936,07, p<0,001) arttırdığı gösterilen çalışmamızda reaksiyonlara eşlik eden sistemik bulguların artması ve reaksiyonun klinik şiddeti arttıkça antibiyotik alerjisi olma olasılığının arttığı görölmektedir. Benzer şekilde Castro ve ark.'nın gerçekleştirdiği çalışmada reaksiyon şiddeti azaldıkça BL ilişkili İADR saptanması olasılığının düştüğü gözlenmiştir (54). Reaksiyon şiddeti arttıkça şüpheli reaksiyonun antibiyotik alerjisi olma olasılığı artmaktadır.

İlaç ilişkili hayatı tehdit eden, ani ve en şiddetli reaksiyonlar anafilaktik reaksiyonlardır. Anafilaktik reaksiyonlarının pek çok nedeni olabileceği gibi dünya genelinde yapılan çalışma göstermektedir ki anafilaksilerin sık nedenlerinden biri ilaçlardır (64-67). Özellikle fatal anafilaksin bilinen en sık nedeni ilaçlardır. Jerschow ve ark.'nın gerçekleştirdiği bir çalışmada fatal anafilaksilerin %58,8 oranı ile en sık nedeni ilaçlar olarak saptanmıştır (68). İlaçlar içerisinde en sık antibiyotikler ile anafilaktik reaksiyonlar bildirilmekte olup antibiyotik gruplarından ise BL antibiyotikler hem çocuklar hem de erişkinlerde ilaç ilişkili anafilaksin en sık nedenidir (69). Ülkemizde Cavkaytar ve ark.'ları tarafından gerçekleştirilen çalışma antibiyotiklerin çocukluk yaş grubunda anafilaksiye en sık neden olan ilaç grubu olduğunu desteklemektedir (60). Çalışmamız kapsamında değerlendirilen 241 reaksiyon hikayesinin 25'i (%10,3) anafilaktik reaksiyon

olup toplamda 21 (%11,4) hasta antibiyotik ilişkili anafilaksi tanısı almıştır. Antibiyotik alerjisi olan 30 hastanın 21'inde (%70) tıbbi kayıtlarla dökümanite edilmiş anafilaksi mevcuttur.

Çalışmamızda antibiyotik alerjisi olan hastalarda anafilaksi gibi şiddetli İADR gözlemlendi. 21 hastanın tariflediği 25 anafilaktik reaksiyonun 21'i sefalosporin grubu antibiyotikler ile 1'i penisilinler ile, 1'i aminopenisilinlerle ve 2'si makrolidlerle gerçekleşmiştir. Son yıllarda antibiyotik reçetelerinde aminopenisilinler ve sefalosporinler tercih edilmekte ve BL grubu antibiyotikler içinde penisilin ilişkili gerçek İADR azalırken amoksisilin-klavulonik asit ve seftriakson ilişkili İADR artmaktadır (70).

Hayatı tehdit eden anafilaktik reaksiyonu ön görebilmek ve önleyebilmek adına inhalan/besin alerjen duyarlılığı ve astım başta olmak üzere alerjik rinit, atopik dermatit gibi alerjik hastalıkların İADR üzerindeki etkisi araştırılmış ama yapılan çoğu çalışmada belirgin ilişki saptanmamıştır (60, 71, 72). Antibiyotik ilişkili anafilaksi tanısı alan hastalarımız risk faktörleri açısından değerlendirilmiştir. Inhalan/besin alerjen duyarlılığı, kişisel ve ailesel alerjik hastalık hikayesi ve ailede ilaç alerjisi açısından incelendiğinde anafilaksi hatta şiddetli anafilaksi saptanan hastalarımızda ilaç alerjisi olmayan gruba kıyasla anlamlı bir fark saptanmamıştır.

286 şüpheli reaksiyonun 222'si (%77,6) şüpheli antibiyotiğin enteral yolla alımı ve 64 reaksiyon (%22,4) ise şüpheli antibiyotiğin parenteral yolla kullanımı sonrası gerçekleşmiştir. Fakat antibiyotik alerjisi saptanan 38 reaksiyonun 27'sinde (%71,1) antibiyotik parenteral yolla ve 11'inde (%28,9) enteral yolla kullanılmıştır. Aynı zamanda anafilaktik reaksiyonların 3'ünde (%12) antibiyotik enteral yolla ve 22'sinde (%88) parenteral yolla [13'ü (%52) intramüsküler ve 9'u (%36) intravenöz yolla] kullanıldığı saptanmıştır. Bu veriler doğrultusunda çalışmamız kapsamında en fazla kas ve damar içine yapılan antibiyotik uygulamalarında alerjik reaksiyon gözlemlendiği ve oral kullanımın parenteral uygulamalara göre daha güvenli olduğu desteklenmiştir. Parenteral kullanımın antibiyotik alerjisi gelişim riskini 10,05 kat (4,63-21,80, $p<0,001$) arttırdığı saptanmıştır.

Çalışmamızda antibiyotik ilişkili İADR'ında reaksiyonun semiyolojisinin gerçek antibiyotik alerjisi olma olasılığı üzerindeki etkisi gösterilmiştir.

Özellikle reaksiyonun erken tip olması, şüpheli reaksiyonlar sırasında GIS, SS ve KVS gibi sistemik semptomların gözlenmesi, anafilaksi gibi şiddetli reaksiyonların varlığı ve reaksiyon sonrası hastanede yatış hikayesi olması şüpheli reaksiyonun antibiyotik alerjisi olma olasılığını kuvvetli olarak desteklemektedir. Antibiyotik alerjisi saptanan hastalarda eşlik eden kronik hastalık olması antibiyotik alerjisi riskini anlamlı ölçüde arttırmaktadır. BL alerjisi olan hastalar ve reaksiyon semiyolojileri değerlendirildiğinde de benzer sonuçlar elde etmekle beraber aynı zamanda parenteral ilaç kullanımı sonrası gerçekleşen reaksiyonların hem antibiyotik alerjisi genelinde hem de BL alerjisi özelinde antibiyotik alerjisi riskini arttırdığı saptanmıştır. Risk faktörleri analizi sonrası elde edilen veriler doğrultusunda ilaç alerjisinin her bireyde gözlenmediği hem ilaç verilmiş yolu gibi ilaca ait hem de kronik sistemik hastalık varlığı gibi bireye ait özelliklerin ilaç alerjisi gelişiminde rol oynadığı görülmektedir. Literatürde inhalan/besin alerjen duyarlılığı ve ailede ilaç alerjisi hikayesi ilaç alerjisi gelişim riskini arttırdığı gösterilmişse de çalışmamızda inhalan/besin alerjen duyarlılığı, kişisel ve ailesel alerjik hastalık ve ailesel ilaç alerjisi hikayesi ile antibiyotik alerjisi gelişme riski arasında ilişki saptanmamıştır (2, 73, 74). 2009-2013 yılları arasında Avustralya, Fransa, İtalya, İspanya ve Birleşik Krallık'tan hastaların dahil olduğu BL ilişkili İADR'nda genetik predispozan faktörleri belirlemek amacıyla yapılan erken tip BL alerjisi olan 662 hasta ve geç tip BL alerjisi olan 268 hastanın katılımı ile gerçekleşen çalışmada tüm genom incelenerek HLA-DRB1*10:01 allelinin özellikle erken tip penisilin alerjiisine yatkınlık ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Fakat geç tip reaksiyonlar ile bu ilişki saptanmamıştır (75). Yeni yapılan bu çalışma genetik faktörlerin gerçek erken tip BL alerjisi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda ailede ilaç alerjisi öyküsü sadece ebeveynlerden alınan öyküye dayanmaktaydı. Ailedeki ilaç alerjisinin gerçek BL alerjisi ile ilişkisini saptayabilmek için objektif testlerle kanıtlanmış ailesel ilaç alerjisinin değerlendirildiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, pediyatrik popülasyonda yapılan bu çalışmada gerçek antibiyotik ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sanılanın aksine oldukça düşük sıklıkta olduğu, tanısal testlerin gerçek antibiyotik alerjisini saptama konusunda oldukça etkili olduğu belirlendi. Ayrıca çeşitli risk faktörlerini

taşıyan bireylerde antibiyotik alerjisi saptanma olasılığının daha yüksek olduğu ve reaksiyon semiyolojisinin antibiyotik alerjisi ile ilişkili olduğu saptandı. Çalışmamızda olduğu gibi şüpheli reaksiyonlar doğru tanısal testler ile değerlendirildiğinde gereksiz ve yanlış antibiyotik alerjisi etiketlemesinin önüne geçilebilir böylece gereksiz, daha pahalı ve çoğu zaman daha geniş etki spektrumlu antibiyotik kullanımı ve dolayısıyla gereksiz antibiyotik direnci önlenmiş olur. Böylece sağlık maliyetlerinin üzerindeki olumsuz etki azalır. Aynı zamanda yanlış antibiyotik alerjisi tanısı sonucu yerine tercih edilen alternatif tedavilerin doğuracağı olası diğer yan etkiler ve hayatı tehdit edici reaksiyonlar da önlenmiş olur. Gerçek antibiyotik alerjisi tanılı hastalar için güvenli alternatif ilaç belirlemesi ve ilaç alerjisi kimlik kartı oluşturulması ile hem hastanın uygun tedavi ile etkin ve doğru sağlık hizmeti alması sağlanır hem de hekimlerin tedavi sürecinde karşılaşacağı olası problemler engellenir. Doktorların günlük pratiğinde ilaç seçimini ve sağlık harcamalarını etkileyen önemli bir toplum sağlığı sorununun önüne geçilmiş olur. Özetle, ayrıntılı klinik öykü doğrultusunda çocuk alerji kliniklerinde gerçekleştirilen tanısal testler hekimi doğru tanıya götürür ve doğru tanı ile önemli sosyoekonomik kazanımlar sağlanabilir.

5.2 SONUÇLAR

1. Antibiyotik ilişkili İADR pediyatrik hasta grubunda yüksek oranda bildirilmesine karşın gerçek antibiyotik alerjisi sanılanın aksine oldukça nadirdir. BL antibiyotik alerjisi şüphesi ile başvuran hastaların %16,5'inde BL alerjisi ve BL dışı antibiyotikler ile ilişkili İADR şüphesi olan hastaların %5,7'sinde antibiyotik alerjisi saptanmıştır. Antibiyotik alerjisi şüphesi ile başvuran hastaların %16,4'ü antibiyotik alerjisi tanısı almıştır. Gerçek ilaç alerjisine ilişkin epidemiyolojik veriler etnik kökenlere göre farklı olabileceği için ve çocukluk yaş grubunda bu konuda ülkemize ait veriler kısıtlı olduğu için çalışmamızın sonuçları bu yönden literatüre katkı sunmaktadır.
2. Gerçek antibiyotik alerjisi tanısı alan hastaların 21'i (%70) tıbbi kayıtlarla dökümanate edilmiş anafilaksi, 2'si (%6,7) SJS/TEN, 1'i (%3,3) İDT ve 6'sı (%20) İPT ile tanı almıştır.

3. Antibiyotik alerjisi ve özellikle BL antibiyotik alerjisi riski literatür verileri ile uyumlu olarak kronik hastalık varlığı ile belirgin olarak artmaktadır.
4. Hastanın cinsiyeti, yaşı, inhalan/besin alerjen duyarlılığı, kişisel ve ailesel alerjik hastalık öyküsü ve ailede ilaç alerjisi hikayesi antibiyotik alerjisi riskini ve özellikle BL ilişkili ADR gelişim riski arttırmamaktadır. Özellikle ailede antibiyotik alerjisi varlığının gerçek antibiyotik alerjisi ile ilişkisini net değerlendirebilmek için ailesel antibiyotik alerjisinin objektif tanısal testlere dayandırıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
5. Bir hastanın birden fazla şüpheli reaksiyonu olabileceği göz önüne alınarak tüm reaksiyonlar birlikte değerlendirildiğinde BL kullanımı sonrası gerçekleşen şüpheli İADR'nın %17'sinde ve BL dışı antibiyotik kullanımı sonrası gerçekleşen İADR'nın %9'unda antibiyotik alerjisi saptanmıştır. Antibiyotik kullanımı sonrası gerçekleşen şüpheli İADR'nın %15,8'inde antibiyotik alerjisi saptanmıştır. Bu durum da gerçek antibiyotik alerjisinin çocukluk çağında şüpheli reaksiyonlara göre çok daha nadir olduğunu desteklemektedir.
6. BL ve BL dışı antibiyotikler ile yapılan IDT'nin %14,7'sinde (5/34) ve IPT'nin %3,4'ünde (7/210) antibiyotik alerjisi saptanmıştır. Çocuk alerji uzmanlarınca antibiyotik ilişkili İADR şüphesi nedeniyle gerçekleştirilen tanısal testler gerçek ilaç alerjisini belirlemede önemli bir basamaktır.
7. Çalışmamızda hastaların çoğunluğuna uygulanan deri testi yapılmadan direkt provokasyon testi tercih edilmesi antibiyotik ilişkili hafif kutanöz reaksiyonu olan hastalarda özellikle son yıllarda önerilen bir methodtur ve çalışmamızda da uygulanmıştır. Çalışmamız bu pratik yöntemin tercih edilmesiyle bu konuda çalışan klinisyenler için yol gösterici, örnek bir çalışma olmuştur.
8. BL alerjisi saptanan reaksiyonların %91,4 'ü (32/35) ve BL dışı antibiyotik alerjisi olan reaksiyonların tamamı ilk 1 ile 6 saat içerisinde (erken tip) gerçekleşmiştir.
9. En sık BL ilişkili İADR saptanmıştır (%92,1). BL antibiyotikler içerisinde en sık İADR'na sefalosporin grubu antibiyotikler neden olmuştur (%71,4). BL antibiyotikler klinik uygulamada sıklıkla reçete edilmekte ve

sefalosporin grubu antibiyotiklerin kullanımı arttıkça sefalosporin alerjisi sıklığı da artmaktadır.

10. Gerçek BL antibiyotik alerjisi saptanan hastalar içinde sefalosporin grubu ilaçlar şiddetli reaksiyona yol açarken amoksisilin, ampicilin gibi aminopenisilin grubu BL antibiyotikler ürtiker, MPE gibi hafif kutanöz reaksiyonlara yol açmaktadır. Her iki antibiyotik grubu çocuklarda sık kullanımda olduğu için özellikle gerekli durumlarda sefalosporinlerin reçete edilmesi duyarlanmayı azaltmak ve şiddetli reaksiyonların önlenmesi açısından çok önemlidir.
11. %84,2 reaksiyonda deri bulgusu saptanmış olup en sık gözlenen deri bulgusu ürtikere kıyasla daha yüksek oranda görülen ve 17 reaksiyona (%44,7) eşlik eden anjiyoödemdir.
12. Antibiyotik alımını takiben ilk 1 saat içerisinde gerçekleşen erken tip reaksiyonlarda gerçek antibiyotik alerjisi riski daha yüksektir [OR:7,39, %95GA: (1,17-46,51), p:0,033].
13. Reaksiyonlara eşlik eden GIS, SS ve KVS bulgularının olması ve anafilaksi gibi şiddetli reaksiyonların gözlenmesi veya reaksiyonun hastane yatış gerektirecek düzeyde olması şüpheli reaksiyonun antibiyotik alerjisi olma olasılığını artırır [sırası ile OR:13,16, %95GA: (2,27-76,12), p:0,004, OR:15,48, %95GA: (2,81-85,22), p:0,002, OR:54,65, %95GA: (2,38-1252,63, p:0,012, OR:40,05, %95GA: (15,18-105,65, p<0,001 ve OR:23,7, %95GA: (5,03-111,7), p<0,001].
14. Antibiyotiklerin parental kullanımı antibiyotik alerjisi gelişme riskini artırır [OR:10,05, %95GA: (4,63-21,8), p<0,001]. Enteral yol parenteral yola göre daha güvenlidir.
15. BL dışı antibiyotik alerjisi dikkate alındığında değerlendirme yapılarak risk faktörlerinin belirlenmesi için örneklemimiz nispeten sınırlı olup bu alanda daha büyük örneklemlemler ile yeni prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, 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(5):832-6.
2. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1(4):305-10.
3. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3 Suppl):S67-73.
4. Bircher AJ, Scherer Hofmeier K. Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):263-4; author reply 5-6.
5. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):405-18.
6. Volcheck GW. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(3):357-71, v.
7. Muraro A, Lemanske RF, Jr., Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017;72(7):1006-21.
8. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009;64(2):183-93.

9. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Capanoglu M, Vezir E, Toyran M, Kocabas CN. Proven Non-beta-Lactam Antibiotic Allergy in Children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(1):45-50.
10. Davies DM, Ashton CH, Rao JG, Rawlins MD, Routledge PA, Savage RL, et al. Comprehensive clinical drug information service: first year's experience. *Br Med J.* 1977;1(6053):89-90.
11. Szeffler S, Bonilla F, Akdis C, Sampson H. *Pediatric Allergy: Principles and Practice* 3rd ed: Elsevier; 2015. 498-504 p.
12. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med.* 2003;139(8):683-93.
13. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am.* 2010;94(4):645-64, xv.
14. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2019;74(8):1457-71.
15. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am.* 2010;94(4):805-20, xii.
16. Sanderson JP, Naisbitt DJ, Farrell J, Ashby CA, Tucker MJ, Rieder MJ, et al. Sulfamethoxazole and its metabolite nitroso sulfamethoxazole stimulate dendritic cell costimulatory signaling. *J Immunol.* 2007;178(9):5533-42.
17. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003;24(3):201-20.
18. Schnyder B, Pichler WJ. Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(3):268-72.
19. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy.* 2016;71(2):149-61.

20. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PA, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(2):300-27.
21. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9S):S16-S116.
22. Fernandez TD, Ariza A, Palomares F, Montanez MI, Salas M, Martin-Serrano A, et al. Hypersensitivity to fluoroquinolones: The expression of basophil activation markers depends on the clinical entity and the culprit fluoroquinolone. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(23):e3679.
23. Blanca-Lopez N, Ariza A, Dona I, Mayorga C, Montanez MI, Garcia-Campos J, et al. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(5):560-7.
24. Araujo L, Demoly P. Macrolides allergy. *Curr Pharm Des*. 2008;14(27):2840-62.
25. Jick H. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in hospitalized patients. *Rev Infect Dis*. 1982;4(2):426-8.
26. Dibbern DA, Jr., Montanaro A. Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfur-containing drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(2):91-100; quiz -3, 11.
27. Romano A, Caubet JC. Antibiotic allergies in children and adults: from clinical symptoms to skin testing diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):3-12.
28. Cornejo-Garcia JA, Gueant-Rodriguez RM, Torres MJ, Blanca-Lopez N, Tramoy D, Romano A, et al. Biological and genetic determinants of atopy are predictors of immediate-type allergy to betalactams, in Spain. *Allergy*. 2012;67(9):1181-5.
29. Kurtz KM, Beatty TL, Adkinson NF, Jr. Evidence for familial aggregation of immunologic drug reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(1 Pt 1):184-5.

30. Noguera-Morel L, Hernandez-Martin A, Torrelo A. Cutaneous drug reactions in the pediatric population. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(2):403-26.
31. Sandipan D. *Color Atlas & Synopsis of Pediatric Dermatology*. 3rd ed: Jaypee Brothers Medical Publishers Private Limited; 2015. 326-37 p.
32. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed: Elsevier; 2017. 348-75 p.
33. Mayorga C, Sanz ML, Gamboa PM, Garcia BE, Caballero MT, Garcia JM, et al. In vitro diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(2):103-9.
34. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(2):80-90.
35. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* 2003;58(9):854-63.
36. Chiriac AM, Demoly P. Drug allergy diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(3):461-71, vii.
37. Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Gaeta F, Caruso C, Gueant JL. Cross-reactivity among drugs: clinical problems. *Toxicology.* 2005;209(2):169-79.
38. Prescott WA, Jr., DePestel DD, Ellis JJ, Regal RE. Incidence of carbapenem-associated allergic-type reactions among patients with versus patients without a reported penicillin allergy. *Clin Infect Dis.* 2004;38(8):1102-7.
39. Saxon A, Hassner A, Swabb EA, Wheeler B, Adkinson NF, Jr. Lack of cross-reactivity between aztreonam , a monobactam antibiotic, and penicillin in penicillin-allergic subjects. *J Infect Dis.* 1984;149(1):16-22.
40. Vega JM, Blanca M, Garcia JJ, Miranda A, Carmona MJ, Garcia A, et al. Tolerance to aztreonam in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* 1991;46(3):196-202.

41. Perez Pimiento A, Gomez Martinez M, Minguez Mena A, Trampal Gonzalez A, de Paz Arranz S, Rodriguez Mosquera M. Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross allergenicity. *Allergy*. 1998;53(6):624-5.
42. Dona I, Moreno E, Perez-Sanchez N, Andreu I, Fernandez de Rojas DH, Torres MJ. Response to Ebo et al., Letter to the Editor Regarding Update on Quinolone Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(10):75.
43. Johnson KK, Green DL, Rife JP, Limon L. Sulfonamide cross-reactivity: fact or fiction? *Ann Pharmacother*. 2005;39(2):290-301.
44. Menendez Ramos F, Llamas Martin R, Zarco Olivo C, Dorado Bris JM, Merino Luque MV. Allergic contact dermatitis from tobramycin. *Contact Dermatitis*. 1990;22(5):305-6.
45. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy*. 2010;65(11):1357-66.
46. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-12.
47. Blanca-Lopez N, Atanaskovic-Markovic M, Gomes ER, Kidon M, Kuyucu S, Mori F, et al. An EAACI Task Force report on allergy to beta-lactams in children: Clinical entities and diagnostic procedures. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(7):1426-36.
48. Iammatteo M, Alvarez Arango S, Ferastraoaru D, Akbar N, Lee AY, Cohen HW, et al. Safety and Outcomes of Oral Graded Challenges to Amoxicillin without Prior Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):236-43.
49. Vezir E, Dibek Misirlioglu E, Civelek E, Capanoglu M, Guvenir H, Ginis T, et al. Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(1):50-4.

50. Macy E, Vyles D. Who needs penicillin allergy testing? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(5):523-9.
51. Collins CA, Choe D, Mochizuki D, Cannavino CR. Evaluating penicillin allergies in children using a standard EMR-based questionnaire. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(6):663-5.
52. Mill C, Primeau MN, Medoff E, Lejtenyi C, O'Keefe A, Netchiporouk E, et al. Assessing the Diagnostic Properties of a Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children. *JAMA Pediatr.* 2016;170(6):e160033.
53. Siew LQC, Li PH, Watts TJ, Thomas I, Ue KL, Caballero MR, et al. Identifying Low-Risk Beta-Lactam Allergy Patients in a UK Tertiary Centre. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2173-81 e1.
54. Dias de Castro E, Carolino F, Carneiro-Leao L, Barbosa J, Ribeiro L, Cernadas JR. Allergy to beta-lactam antibiotics in children: Risk factors for a positive diagnostic work-up. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(5):417-23.
55. Zambonino MA, Corzo JL, Munoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(1):80-7.
56. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(4):411-8.
57. Eser Simsek I, Tuba Cogurlu M, Aydogan M. Suspected Reaction with Cephalosporin May Be a Predictive Factor for beta-Lactam Allergy in Children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(3):248-54.
58. Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr.* 1998;132(1):137-43.

59. Tugcu GD, Cavkaytar O, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O, Tuncer A, et al. Actual drug allergy during childhood: Five years' experience at a tertiary referral centre. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(6):571-8.
60. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, Esenboga S, Arik Yilmaz E, Sahiner UM, et al. Characteristics of drug-induced anaphylaxis in children and adolescents. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(5):56-63.
61. Misirlioglu ED, Guvenir H, Toyran M, Vezir E, Capanoglu M, Civelek E, et al. Frequency of selective immediate responders to aminopenicillins and cephalosporins in Turkish children. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(5):376-82.
62. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270-7.
63. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(2):102-8.
64. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013;68(11):1353-61.
65. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):956-63 e1.
66. Wood RA, Camargo CA, Jr., Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):461-7.
67. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):434-42.

68. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1318-28 e7.
69. Dhopeshwarkar N, Sheikh A, Doan R, Topaz M, Bates DW, Blumenthal KG, et al. Drug-Induced Anaphylaxis Documented in Electronic Health Records. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):103-11.
70. Schrufer P, Brockow K, Stoevesandt J, Trautmann A. Predominant patterns of beta-lactam hypersensitivity in a single German Allergy Center: exanthem induced by aminopenicillins, anaphylaxis by cephalosporins. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16(1):102.
71. Saraclar Y, Sekerel BE, Kalayci O, Cetinkaya F, Adalioglu G, Tuncer A, et al. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. *Respir Med*. 1998;92(2):203-7.
72. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sanchez-Borges M, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gomez M, et al. Drug-Induced Anaphylaxis in Latin American Countries. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):780-8.
73. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(1):191-8.
74. Arikoglu T, Aslan G, Batmaz SB, Eskandari G, Helvacı I, Kuyucu S. Diagnostic evaluation and risk factors for drug allergies in children: from clinical history to skin and challenge tests. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(4):583-91.
75. Nicoletti P, Carr DF, Barrett S, McEvoy L, Friedmann PS, Shear NH, et al. Beta-lactam-induced immediate hypersensitivity reactions: A genome-wide association study of a deeply phenotyped cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(5):1830-7 e15.

İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONU ANAMNEZ FORMU:

Adı Soyadı: Dosya No: İAL NO:
 Cinsiyeti: Doğum tarihi: Başvuruda yaş:
 Başvuru Tarihi: Boy:
 Vücut Ağırlığı: Tel. No:
 Oturduğu il:

Şikayet: (Eğer birden fazla ilaç aynı anda kullanıldıysa; hepsi için ayrı ayrı hangi hastalığın tedavisi için ne zaman(kaç yıl / ay önce ya da kaç yaşındayken) ilaç verildiği reaksiyon türü, şiddeti, acil servis başvurusu ve alerjik reaksiyon için uygulanan tedavi ilaçları belirtilecek ve o ana ait hikaye kısaca yazılacak**)

REAKSİYON GÖSTEREN İLAÇ SAYISI VE İSİMLERİ:**1) Reaksiyona neden olan ilaç(lar):**

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

Birinci ilaç reaksiyonu sırasında yaş:**İkinci ilaç reaksiyonu sırasında yaş:**

Birinci ilaç reaksiyonunda ANAFİLAKSİ: VAR YOK

İkinci ilaç reaksiyonunda ANAFİLAKSİ: VAR YOK

Anafilaksi varsa şiddeti (Ring Messmer sınıflamasına göre, Bkz Son kısım):

Grade II, III, IV

Birinci İlaç Anafilaksi Şiddeti: Grade

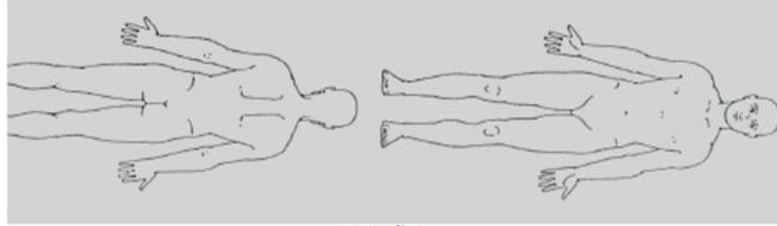
İkinci İlaç Anafilaksi Şiddeti: Grade

Birinci İlaç Deri Bulguları: VAR YOK ÇEŞİDİ:

Makülopapüler döküntü	Ürtiker	Anjiyoödem (lokalizasyon)	Akut jeneralize egzantematöz püstülozis (AGEP)
Eritema multiforme	Fiks ilaç erupsiyonu	SJS / TEN	Egzema
Konjonktivit	Ürtikeryal Vaskülit	Diğer:	

EK 1. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu Anamnez Formu (İAL Formu)

Lezyonların dağılımı ve yeri:



İkinci İlaç Deri Bulguları: VAR YOK
ÇEŞİDİ: YAYGINLIĞI:

Gastrointestinal ve Solunum sistemi semptomları:

Birinci İlaç: VAR YOK

İkinci İlaç: VAR YOK

Kusma	Diyare	Karın ağrısı/GIS krampı	Öksürük	Ses kısıklığı
dispne	Hışıltı	Siyanoz	Rinit	Hapşırma
Rinore	Burun tıkanıklığı			

Kardiyovasküler Semptomlar:

Birinci İlaç VAR YOK ÇEŞİDİ

İkinci İlaç: VAR YOK ÇEŞİDİ

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

Psişik Semptomlar:

Birinci İlaç VAR YOK ÇEŞİDİ

İkinci İlaç: VAR YOK ÇEŞİDİ

Korku/Panik	Vertigo	Terleme	Parestezi	Hiperventilasyon
-------------	---------	---------	-----------	------------------

Reaksiyonda Yeni Oluşan diğer semptomlar:

Birinci İlaç VAR YOK ÇEŞİDİ

İkinci İlaç: VAR YOK ÇEŞİDİ

Karaciğer tutulumu	Böbrek tutulumu	Akciğer tutulumu	Periferik nöropati	Artralji/miyalji (Lokalizasyon)
Ateş	Lenfadenopati			

Reaksiyon Sırasında Eşlik Eden Kofaktör herhangi biri varsa belirtiniz:

Egzersiz:	Ateş:	Stres:	Mens:	Fotosensivite:	Diğer:
-----------	-------	--------	-------	----------------	--------

Birinci İlaç Reaksiyonu:**İkinci İlaç Rxn:****O anda kronik hastalık için kullanılmakta olan diğer ilaçlar****Birinci İlaç Reaksiyonu:****İkinci İlaç Rxn:****Kronik İlaç Kullanım süresi:****Birinci İlaç Reaksiyonu:****İkinci İlaç Rxn:****Reaksiyon Sırasında Önceden Bulunan Eşlik Eden Enfeksiyon veya Durum/Agri vb., belirtiniz:****Eşlik eden AOM, soğuk algınlığı, İYE AGE, tonsilit, farenjit, tonsillofarenjit, pnömoni, lenfadenit, retrofaringeal abse, migren atağı, ağrı vb. varsa, BELİRTİNİZ):****Birinci İlaç Reaksiyonu sırasında :**

1. Çocuğunuz ilaç alerjisi nedeniyle Acil servise başvurdu mu?
A.Evet B.Hayır
2. Çocuğunuz ilaç alerjisi nedeniyle hastaneye yattı mı?
A. Evet.....YBÜ'de B.Hayır
3. Yattı ise kaç gün yattı
4. Yattı ise kaç kez bu nedenle yattı?

İkinci İlaç reaksiyonu sırasında ne oldu? Acil Servis VAR YOK**Hastaneye yatış: VAR YOK Yatış süresi :****Birinci ilaç için reaksiyonda uygulanan tedavi, lütfen tek tek belirtiniz :****İkinci ilaç için reaksiyonda uygulanan tedavi, lütfen tek tek belirtiniz :**

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

Özgeçmiş (Büyük hastalar için sadece kronik hastalık kısmı doldurulacak **):

Çocuğunuz doğduğunda vücut ağırlığı:.....

Kronik hastalığı var mı?

A. Evet.....

B. Hayır

Hastanın deri testleriyle belirlenmiş atopisi var mı? (Birden fazla şık işaretlenebilir)

a. Evet

Ev tozu akarı	Polen	Evcil hayvan tüyü	besin	mantar	Diğer
---------------	-------	-------------------	-------	--------	-------

b. Hayır

c. Deri testi yapılmamış.

EK 1. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu Anamnez Formu (İAL Formu)

Hastanızın alerjik bir hastalığı var mı? (Birden fazla şık işaretlenebilir)

Alerjik rinit	A. konjunktivit	Atopik dermatit	Besin alerjisi	Rekürren ürtiker
Kronik Ürtiker	Astım	Diğer.....		

Hastanızın astımı varsa.....

Çocuğunuzun astım semptomları kaç yaşında başladı?.....

Çocuğunuza astım tanısı ilk kez kaç yaşında konuldu?

Halen kullandığı ilaç tedavisi:.....

18. AİLE & ÇEVRE

Anne	Astım Yok	Alerjik rinit	Atopik dermatit
Baba	Astım Yok	Alerjik rinit	Atopik dermatit
Kardeş	Astım Yok	Alerjik rinit	Atopik dermatit
Evde sigara içimi	VAR	YOK	
Ailede ilaç alerjisi öyküsü (ayrıntılı hangi ilaçla nasıl bir hikaye var?)			

19) Tanısal Testler: İlaç deri testi hangi ilaçla hangi tarihte yapıldı ? Sonucu ne ?

20) İlaç provokasyon Testi hangi ilaçla hangi tarihte yapıldı? Sonucu ne ?

Anafilakside Ring Messmer Sınıflaması:

Rxn şiddeti	Sınıflama	Semptom
Hafif	Grade 1 (G1)	Yaygın deri tutulumu (kızarıklık, ürtiker, anjiyoödem vb.)
	Grade 2 (G2)	Hafif-orta şiddette SS, KVS ve/veya GIS bulguları
Ağır	Grade 3 (G3)	Anafilaktik şok, bilinç kaybı
	Grade 4 (G4)	Kardiyak arrest, apne

EK 2. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 10.02.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocukluk Çağında Antibiyotik İlişkili Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Özlem Cavkaytar		
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI		
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
DESTEKLEYİCİ			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
	FAZ 2	☐	
	FAZ 3	☐	
	FAZ 4	☐	
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
	İlaç dışı klinik araştırma	☐	
	Retrospektif	☒	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐
		ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SIGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0110	Tarih: 10.02.2021
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Kurul Başkanı
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

EK 2. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI: _____ Tarih: 10.02.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocukluk Çağında Antibiyotik İlişkili Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Başkanı: _____
Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER