



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLARDA NON-STEROİDAL ANTI
İNFLAMATUVAR İLAÇ HİPERSENSİTİVİTESİNİ
ÖN GÖREN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yekbun Gamze ŞAYAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Erdem TOPAL

MALATYA 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimi hazırlamamda katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Erdem Topal' a, uzmanlık eğitimim boyunca deneyim ve birikimlerini aktararak yolumu aydınlatan, birçok konuda kendime örnek aldığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD'nın tüm öğretim üyelerine ve Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. M. Ayşe Selimoğlu' na;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve birçok anı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Kliniğimizdeki tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Bana her konuda destek olan sevgili aileme;

Sevgisi ve desteği ile bana her zaman güç veren sevgili eşim Hasan'a;

Sonsuz teşekkürler...

ÖZET

ÇOCUKLARDA NON-STEROİDAL ANTI İNFLAMATUVAR İLAÇ HİPERSENSİTİVİTESİNİ ÖN GÖREN FAKTÖRLER

Non-steroidal anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ)' lar, ilaçlara bağlı hipersensitivite reaksiyonlarının en sık nedenlerinden biridir. NSAİİ hipersensitivite tanısını öyküye dayanarak koymak çoğunlukla yanıltıcı olmaktadır. Bu nedenle gerekli durumlarda deri testleri ve/veya oral provokasyon testleri yapılmalıdır.

Nisan 2013 ile Mart 2015 tarihleri arasında erken tip NSAİİ hipersensitivitesi öyküsü ile İnönü Üniversitesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerjisi polikliniğine başvuran hastalar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya, toplam 50 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 22 (%44)' si kız ve 28 (%56)' i erkek idi. Hastaların ortanca yaşı 6 (1-16) idi. Daha öncesinde NSAİİ ile erken tip hipersensitivite reaksiyonu tarifleyen 13 hasta (%26) vardı. Sekiz (%16) hasta birden fazla NSAİİ grubuna karşı erken tipte reaksiyon tarifliyordu. Hastaların 7 (%14)' sine astım, 7 (%14)' sine alerjik rinit ve 8 (%16)' ine besin alerjisi eşlik ediyordu. NSAİİ'lara karşı gelişen erken tip reaksiyonların %50'si ilk 1 saat içerisinde gelişmişti. NSAİİ hipersensitivite öyküsü ile başvuran hastaların 28'ine deri prik /intradermal testler yapıldı. Toplam 13 (%26) hastada (2'si intradermal test sonucuna göre, 11'i oral provokasyon test sonucuna göre), NSAİİ hipersensitivitesinin olduğu ispatlanmış oldu. NSAİİ'lara karşı erken tip hipersensitivitesi olduğu ispatlanan hasta grubu ile hipersensitivitesi olmadığı ispatlanan hasta grubu tek yönlü analiz ile karşılaştırıldıklarında; oral provokasyon testi pozitif olan grupta, hastaların 6 yaşından büyük olması ($p=0,006$), ailelerinde NSAİİ hipersensitivite öyküsünün olması ($p=0,039$), birden fazla NSAİİ grubuna karşı erken tipte hipersensitivite öyküsünün olması ($p=0,01$) ve reaksiyonun ilaç alımından sonraki ilk 1 saat içerisinde ortaya çıkması daha fazla idi ($p=0,004$). Öyküden NSAİİ hipersensitivitesini ön gören bağımsız faktörleri belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldığında ise reaksiyonun ilaç alımından sonra ilk 1 saat içerisinde ortaya çıkması (OR: 22,81, 95%CI: 1,520-342,457, $p=0,024$) ve birden fazla NSAİİ grubuna karşı erken tipte hipersensitivitenin olması (OR: 22,85, 95%CI: 1,337-390,554, $p=0,031$) gerçek NSAİİ hipersensitivitesini ön gören faktörler idi.

Erken tip NSAİİ hipersensitivite öyküsü veren hastalarda; öyküye dayanarak tanı asla konulmamalı, gerekli hastalarda deri testleri ve oral provokasyon testleri yapılmalıdır. Tanıyı kesinleştirmek için deri testleri ve/veya oral provokasyon testleri mutlaka yapılmalıdır. Öyküde ilaç alımından sonra ilk 1 saat içerisinde reaksiyon gelişmesi ve birden fazla NSAİİ grubuna hipersensitivite öyküsünün olması, gerçek NSAİİ hipersensitivitesini ön gören faktörlerdir.

Anahtar kelimeler: Deri testleri, hipersensitivite, NSAİİ, oral provokasyon testleri



SUMMARY

THE FACTORS THAT PREDICT THE NON- STEROIDAL ANTI INFLAMMATORY DRUG HYPERSENSITIVITY IN CHILDREN

NSAIDs are one of the most common cause of drug related hypersensitivity reactions. The diagnosis of hypersensitivity to NSAID that based on clinical history is generally misleading. Therefore, in necessary situations skin tests and/or oral provocation tests (OPT) should be performed.

The study population was chosen from patients who applied to Department of Allergy and Immunology, Inonu University Hospital in the April 2013 to March 2015 with history of Type 1 (immediate) hypersensitivity to NSAID (NSAID-H).

In total 50 patients were included. Of these 50 patients, 22 (44%) were males, 28 (56%) were females, a mean age of 6 (range 1 to 16). 13 (26%) patients described having type 1 NSAID-H reactions in the past. 8 (16%) patients described having these reactions to more than one type of type 1 NSAIDs. 7 (14%) patients had asthma, 7 (14%) patients had allergic rhinitis and 8 (16%) patients had food allergy. 50 % of type 1 NSAID-H reactions had occurred in the first hour of medication. 28 of the patients underwent skin prick/intradermal tests. NSAID-H was proven in 13 of 50 (2 of them according to intradermal tests, 11 of them according to OPT). Patients were stratified into 2 groups: those with confirmed NSAID-H and those without NSAID-H. When a one way analysis is used to compare between these two groups the OPT positive group had more risk factors such as being older than 6 years of age ($p=0,006$), a positive family history ($p=0,039$), having a clinical history of hypersensitivity to more than one type of type 1 NSAID ($p=0,001$), the onset of allergic reaction in the first hour of medication ($p=0,004$). When logistic regression analysis is used to determine unrelated predictive factors of NSAID-H from clinical history, the onset of allergic reaction in the first hour of medication (OR:22,81 %95 CL 1,520-342,457, $P=0,024$) and the type 1 hypersensitivity to multiple NSAID drugs (OR:22,85 %95 CL 1,337-390,554 $p=0,031$) were predictive factors of true NSAID-H.

The definitive diagnosis should not be made based on clinical history, when required skin tests and OPTs must be performed. Skin tests and/or OPT must be done to

establish a firm diagnosis. The history of hypersensitivity to multiple NSAID drugs and the onset of allergic reaction in the first hour of medication are predictive factors of true NSAID-H.

Key words: Skin tests, hypersensitivity, NSAIDs, oral provocation tests



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
SUMMARY.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İlaç Alerjileri.....	2
2.1.1. İlaç Alerjisi Tanımı.....	2
2.1.2. İlaçlara Karşı Gelişen Reaksiyonlar	2
2.1.3. İlaç Alerjilerinde İmmünopatolojik Sınıflama.....	4
2.1.4. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları ve Klinik.....	5
2.1.4.1. IgE aracılı erken reaksiyon (Tip 1 ADR).....	6
2.1.4.2. Nonalerjik İlaç Reaksiyonları	7
2.1.4.3. IgG Aracılı Reaksiyonlar (Tip II ADR "Hücreyel Sitotoksikite" ve Tip III ADR "İmmün Kompleks Birikimi")	8
2.1.4.4. T Hücre Aracılı Geç Tip ADR (Tip IV ve Alt Sınıfları)	9
2.1.5. İlaç Alerjisinde Reaksiyonların Ortaya Çıkış Zamanına Göre Sınıflama.....	10
2.2. Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar	10
2.2.1. Tanımı ve Tarihçesi.....	10
2.2.2. Epidemiyoloji.....	10
2.2.3. Patomekanizma.....	11
2.2.4. NSAİİ' lerle Ortaya Çıkan Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları	15
2.2.4.1. Nonimmünolojik (Çapraz Reaksiyon Tipi) Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları.....	15
2.2.4.1.1. NSAİİ' lerle Alevlenen Hava Yolu Hastalığı (NSAIDs-Exacerbated Respiratory Disease: NERD)	15
2.2.4.1.2. NSAİİ' lerle Alevlenen Deri Hastalıkları (NSAIDs- Exacerbated Cutaneous Disease: NECD).....	16
2.2.4.1.3. NSAİİ' lerle Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem (NSAIDs İnduced Urticaria/ Angioedema: NIUA).....	17
2.2.4.2. İmmünolojik Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları	17

2.2.4.2.1. Tek NSAİİ İle Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem veya Anafilaksi	17
2.2.4.2.2. Tek NSAİİ ile Tetiklenen Geç Tip Aşın Duyarlılık Reaksiyonları	18
2.2.5. Klinik	18
2.2.6. Risk Faktörleri:	19
2.2.6.1. İlaç ile İlişkili Risk Faktörleri	19
2.2.6.2. Birey ile ilişkili risk faktörleridir	20
2.2.7. Tanı	21
2.2.7.1. Tanıya Yönelik Testlerin Yapılması:	22
2.2.7.1.1. İn Vitro Testler.....	22
2.2.7.1.1.1. Erken Tip İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi <i>slgE (Alerjene Özgü IgE)</i>	23
2.2.7.1.1.2. Geç Tip İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi	24
2.2.7.1.2. İn Vivo Testler	24
2.2.7.1.2.1. Deri Testleri	24
2.2.7.1.3. İlaç Provokasyon Testleri	32
2.2.7.2. Emniyetli Bir İlaç Seçeneğinin Önerilmesi	36
2.2.7.3. Desensitizasyon	36
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	38
3.1. Olgu Seçimi	38
3.2. Çalışma Şekli	38
3.3. Çalışma Planı	38
3.4. NSAİİ ile erken tip reaksiyon tarifleyen hastalara tanısal yaklaşım.....	38
3.5. Etik Kurul Onayı.....	40
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Demografik özellikler	41
4.2. Hastaların öykülerinde, ispatlanmış erken tip NSAİİ hipersensitivitesini ön gören klinik faktörler	45
5. TARTIŞMA	48
SONUÇ	53
KAYNAKLAR	55
EKLER.....	67
Ek 1. İspatlanmış NSAII Alerjisini Ön Gören Prediktif Faktörler	67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İlaç aşın duyarlılık reaksiyonlarının güncel sınıflaması.....	3
Şekil 2. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.....	41
Şekil 3. Çalışma için, öyküden tanıya gidilene kadar izlenen çalışma algoritması.....	45



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. İlaçlarla ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonların sınıflandırılması	3
Tablo 2. Gell ve Coombs' a göre ilaç reaksiyonları ve ortaya çıkan klinik tablolar	6
Tablo 3. İmmünolojik ve nonimmünolojik mekanizmalarla reaksiyona neden olan başlıca ilaçlar	8
Tablo 4. Gell ve Coombs sınıflamasının yeni düzenlemesi ve tip 4 reaksiyonlarının alt grupları	9
Tablo 5. NSAİİ' lerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması	12
Tablo 6. NSAİİ' lerin farmakolojik etkilerine göre sınıflandırılması	13
Tablo 7. NSAİİ' lerle meydana gelen reaksiyonların güncel sınıflaması	14
Tablo 8. NSAİİ' lerle ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonların alerjik/nonalerjik oluşuna göre sınıflama ve isimlendirilmesi	14
Tablo 9. Oral asetilsalisilik asit provokasyon testinde gözlenen reaksiyon tipleri	16
Tablo 10. Alerjik ilaç reaksiyonlarında klinik sınıflama	19
Tablo 11. İlaç allerjilerinde altta yatan mekanizmaya göre deri testi seçimi	26
Tablo 12. Deri testlerinde reaktiviteyi azaltan ilaçlar ve önerilen kesilme süreleri	28
Tablo 13. Bazı NSAİİ'lerin deri prik ve Intradermal testlerinde iritan olmayan maksimum konsantrasyonları*	29
Tablo 14. Yama testi sonucunun değerlendirilmesi (ICDRG/EECDRG)	30
Tablo 15. Foto yama testinde test sonucunun yorumlanması	31
Tablo 16. Bazı NSAİİ' ler için kullanılan/önerilen iritan olmayan maksimum yama testi konsantrasyonları	32
Tablo 17. İlaç provokasyon testi için kontrendikasyon oluşturan durumlar	33
Tablo 18. İlaç provokasyon testi öncesi kesilmesi gereken ilaçlar	34
Tablo 19. NSAİİ aşım duyarlılığında ilaç provokasyon testlerinde çocuklarda kullanılan NSAİİ' ler ve dozlar	36
Tablo 20. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı	41
Tablo 21. Hastaların öykülerinde NSAİİ ile olan özellikleri	42
Tablo 22. Hastalara eşlik eden alerjik hastalıklar	42
Tablo 23. Hasta ebeveynlerinde eşlik eden alerjik hastalıklar	42
Tablo 24. Öyküde NSAİİ hipersensitivitesine neden olan ilacın veriliş yolu	43
Tablo 25. Öyküde hipersensitiviteye neden olan NSAİİ' lerin sıklığı	43

Tablo 26. Öyküde NSAİİ' lere karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonlarının dağılımı.....	44
Tablo 27. Oral provokasyon testi (+) olan grup ile (-) olan grubun, öyküdeki klinik önemi olan faktörler açısından karşılaştırılması.....	46
Tablo 28. Lojistik regresyon modeli: Hastanın klinik öyküsünden gerçek NSAİİ hipersensitivitesinin olduğunu ön gören faktörler.....	47



KISALTMALAR DİZİNİ

ADR	: Aşırı duyarlılık reaksiyonu
AGEP	: Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (Acute generalized exanthematous pustulosis)
AÖ	: Anjiyoödem
ASA	: Asetilsalisilik asit
ASH	: Antijen sunan hücre
AIDS	: Acquired immunodeficiency syndrome
BAT	: Bazofil aktivasyon testi (Flow cytometric basophil activation test)
BL	: Beta-laktam
CAST	: Cellular Allergen Stimulation Test
COX	: Siklooksijenaz
DMSO	: Dimethy-sulfoxide
DPT	: Deri prik testi
DRESS	: İlaç ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonu [DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)] sendromu veya ilaç aşırı duyarlılık sendromu (DIHS)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAACI	: “European Academy of Allergy, Asthma and Immunology ”
ENDA	: “European Network of Drug Allergy ”
FEV1	: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü
FİE	: Fiks ilaç erüpsiyonu
GA2LEN/HANNA	: Global Allergy and Asthma European Network/European Network on Hypersensitivity to Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs
HSS	: Hipersensitivite sendromu
İDT	: İntradermal deri testi
İİR	: İstenmeyen ilaç reaksiyonu
İPT	: İlaç provokasyon testi
MHC	: Major histocompatibility complex
MPE	: Makülopapüler erüpsiyon

NERD	: NSAİİ' lerle alevlenen hava yolu hastalığı
NECD	: NSAİİ' lerle alevlenen deri hastalıkları
NIUA	: NSAİİ' lerle tetiklenen ürtiker/anjiyoödem
NK	: Natural killer
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
OPT	: Oral provakasyon testi
PUVA	: Psoralen plus UVA
RAST	: Radioallergosorbent test
RKM	: Radyokontrast madde
SDAE	: Aspirin/ steroid dışı inflamatuvar ilaç
SDRIFE	: Simetrik ilaç-ilişkili intertriginöz ve fleksüral ekzantem
S Ig E	: Spesifik Ig E
SFT	: Solunum fonksiyon testleri
SLT	: Sisteinil Lökotrien
SNIUAA	: Tek NSAİİ ile tetiklenen ürtiker/anjiyoödem veya anaflaksi
SNIDR	: Tek NSAİİ ile tetiklenen gecikmiş reaksiyonlar
SJS	: Stevens Johnson sendromu
TEN	: Toksik epidermal nekrolizis
THR(TCR)	: T hücre reseptörleri
TH	: T helper
TMP-SMK	: Trimetoprim-sülfametoksazol

1.GİRİŞ

Günümüzde ilaçlara karşı gelişen reaksiyonlar tip A ve Tip B olarak sınıflandırılmaktadır. Tip A reaksiyonlar ilacın yapısına bağlı olarak öngörülebilir yan etkilidir. Tip B reaksiyonlar ise öngörülemez reaksiyonlardır. Bu tip reaksiyonlar idiosenkrazik veya immünolojik mekanizmalarla gelişen reaksiyonlardır. Tip B reaksiyonlar her türlü ilaca karşı gelişebilmektedir. Ancak ilaçların kullanımındaki artışa paralel olarak, kullanılan ilaca bağlı alerjik reaksiyonların sıklığında artmaktadır. Günümüzde çocuklarda en sık antibiyotikler ve non steroid anti inflamatuvar ilaçların kullanılması nedeniyle, gelişen alerjik reaksiyonlarda sıklıkla bu ilaçlara karşı olmaktadır. NSAII bağlı gelişen alerjik reaksiyonlar erken tip (ilk 24 saate meydana gelen reaksiyonlar) veya geç tip (24 saatten sonaer meydana gelen reaksiyonlar) reaksiyonlar şeklinde olabilmektedir. Ayrıca NSAII ilaçlara karşı gelişen reaksiyonlar immünolojik mekanizmalarla geliştiği gibi non immünolojik mekanizmalar (COX inhibisyonu sonucu) ile de meydana gelebilmektedir (1,2,3). NSAII alerjisi şüphesiyle başvuran çocuklarda **“European Network for Drug Allergy”** (ENDA) önerisi doğrultusunda öncelikle güvenilir bir öykü alınmalı ve daha sonra eğer şüpheli ilacın ampul formu varsa önerilen konsantrasyonlarda deri testleri yapılmalıdır. Şüpheli ilaç ile deri testleri negative sonuçlanan ya da ampül formu olmayan hastalarda tanıyı doğrulamak için şüpheli ilaç ile provakasyon testleri yapılmalıdır (3). Bu testlerin sonucunda NSAII alerjisi doğrulanmış olmaktadır. Yapılan çalışmalarda da özellikle NSAII ile alerjik reaksiyon öyküsü tarifleyen hastaların çok az bir kısmında gerçek NSAII alerjisi olduğu gösterilmiştir (2). Bu nedenle NSAII ilaç alerjisi şüphesiyle başvuran hastalarda tanıyı kesinleştirmek için ilaç ile provakasyon testlerinin yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak ilaç provakasyon testleri çocuk alerji kliniklerinin olduğu 3. basamak sağlık kuruluşlarında yapılabilmektedir. Çocuk alerji kliniklerinin olmadığı 1. ve 2. basamak sağlık kuruluşlarında öyküde NSAII alerjisi tarifleyen hastalarda gerçekten NSAII ilaç alerjisi olabileceğini ön gören faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İlaç Alerjileri

2.1.1. İlaç Alerjisi Tanımı

Sağlık hizmetlerinin yaygınlaşması ve tedaviye ulaşılabilirliğin artması ile birlikte istenmeyen ilaç reaksiyonları (İİR) doktor reçetelerini ve pratiğini etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), İİR' yi ilaçların insanlarda kullanılan normal dozlarında ortaya çıkan, amaçlanmamış ve zararlı etkileri olarak tanımlamıştır (4). İİR tüm hastane başvurularının %6,5' ini oluşturur. Hastaneye yatırılıp tedavi uygulanan hastalarda ise %15 oranında İİR gelişmektedir (5).

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonu; normal bir birey tarafından tolere edilen ilaç dozunun klinik olarak alerjiye benzer bulgulara neden olmasıdır.

İlaç alerjisinin tanımı ise; önceden ilaçla karşılaşmış ve/veya duyarlanmış kişilerde immünolojik mekanizmayla meydana gelen ve ilaca özgü antikorların ve/veya T hücrelerinin oluşumu ile sonuçlanan reaksiyonlardır.

2.1.2. İlaçlara Karşı Gelişen Reaksiyonlar

İİR, öngörülebilir (tip A) ve öngörülemez (tip B) reaksiyonlar olmak üzere iki grupta incelenir. (Tablo 1). A tipi reaksiyonlar, sağlıklı kişilerde görülebilen, ilacın farmakolojik etkisi ve uygulanan dozla ilişkili, olağan reaksiyonlardır. İİR' nin %80' den fazlası bu gruptur. Toksikite, yan etki, ikincil etki ve ilaçlar arası etkileşim bu gruptaki reaksiyonlardır. B tipi reaksiyonlar ise duyarlı kişilerde görülen, ilacın bilinen farmakolojik etkisiyle ve uygulanan dozla ilişkili olmayan reaksiyonlardır. İİR' nin yaklaşık %15-20' sini oluşturur (6,7). Her iki ilaç reaksiyonunda hastaların genetik yapısından etkilenir.

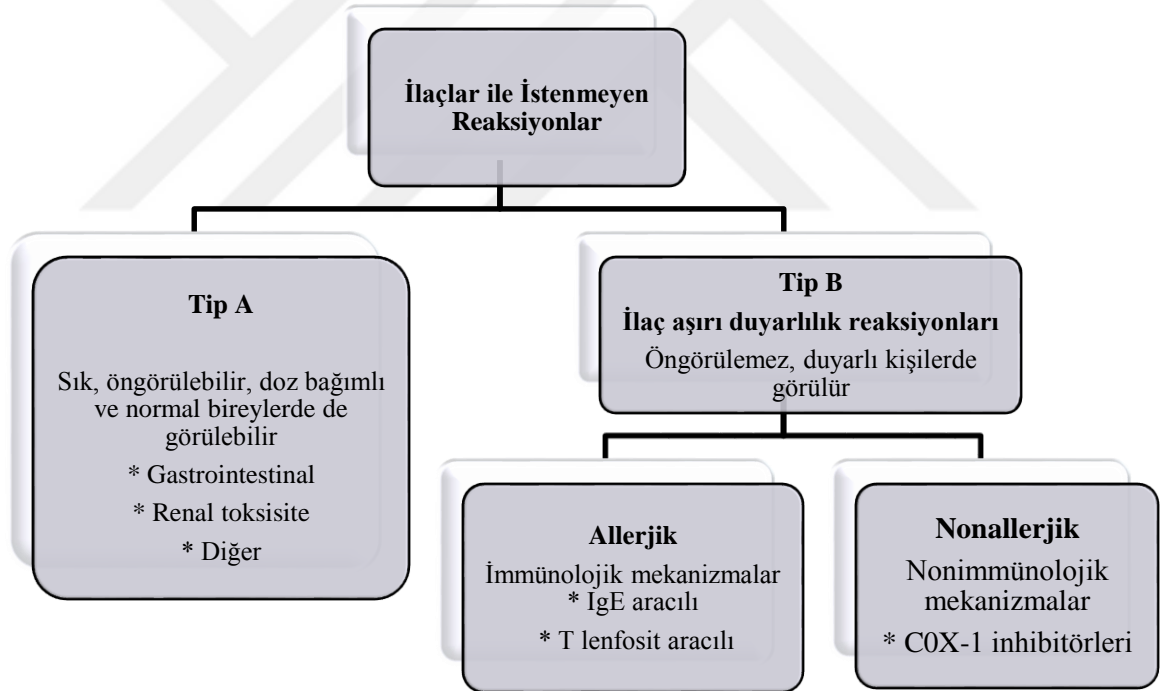
İlaçlarla ortaya çıkan Tip B reaksiyonlar; aynı zamanda ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak da tanımlanır. "Alerjik (IgE ve non-IgE aracılı)" ve "Nonalerjik" olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Bu sınıflamada kesin olarak immün mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar "ilaç alerjisi" olarak kabul edilmekte, immün olmayan patojenik mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar "nonalerjik" aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak tanımlanmaktadır (4) (Şekil 1).

Tablo 1. İlaçlarla ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonların sınıflandırılması (4)

Tip A: Tedavi ajanlarının yeterli süre ve dozda verildiği birçok hastada oluşan reaksiyonlar	
Aşırı doz	Asetaminofen ile karaciğer yetmezliği
Yan etkiler	Metilksantinler ile baş ağrısı, bulantı
Sekonder/indirekt etkiler	Antibiyotik tedavisinden sonra gastrointestinal bakteri florasının değişmesi
İlaç etkileşimleri	Eritromisin teofilin / digoksin kan düzeylerini artırması
Tip B: Genel popülasyonun küçük bir grubuna sınırlı olan ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları	
İntolerans*	Tek bir doz asetilsalisilik asit sonrası kulakta çınlama
İdiyosinkrazi**	G6PD eksikliği; Antioksidan ilaçlardan sonra anemi
İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları	BL antibiyotiklerden sonra anafilaksi

• Subterapötik dozlarda yan etki oluşması.

** Oluşan yan etki ne immün aracılıdır ne de ilacın bilinen farmakolojik özelliklerine bağlıdır.



Şekil 1. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının güncel sınıflaması (4)

2.1.3. İlaç Alerjilerinde İmmünopatolojik Sınıflama

İlaça spesifik olarak gelişen immün yanıt; konakçıya ait faktörlere ve ilacın kimyasal yapısıyla metabolizmasına bağlı olarak gelişir.

İlaç alerjilerinde en geçerli görüş, yabancı bir maddenin immün yanıtı başlatabilmesi için "multivalan" yapıda olması gerekliliğidir. Antijen, spesifik bir immün yanıt oluşturmak ve immünopatolojik mekanizmaları başlatmak için immün sisteme "multivalan"(yani çok sayıda tekrarlayan epitoplar) şekilde sunulmalıdır (8,9). "*Tam alerjen*" olarak adlandırılan birkaç küçük molekül, tek bir epitopun çok sayıda tekrarından oluşur (nöromusküler blokaj yapan ilaçlardaki guaterner amonyum epitopları).

Moleküler ağırlığı 1000 Da' dan büyük ilaçlar direkt antijenik özellik gösterebilirken, ilaçların çoğunun molekül ağırlığı 1000 daltonun altındadır. Bu küçük organik moleküller immün efektör hücrelerce tanınmaz, küçük moleküller için değişik hipotezler öne sürülmüştür.

Hapten

İlaçların yapısındaki kimyasal bileşikler, genellikle 1000 Da' dan küçük moleküllerdir ve immünojenik değildir. Bu bileşikler normal olarak yıkıma uğrar, metabolize olur ve immün bir yanıt uyarmadan vücuttan elimine edilir.

İlaçlar gibi küçük moleküllerin B hücreler ve T hücreler tarafından tanınması 'hapten' konseptiyle açıklanır. Haptenler kimyasal olarak reaktif küçük moleküller olup genelde ağırlıkları 1000 daltonun altındadır ve daha büyük protein ya da peptide bağlanır. Bu şekilde küçük molekül immünojenik hale gelir. Böylelikle immünglobulinler hapten taşıyıcı kompleksi direkt tanır ve immünglobulin aracılı immün cevap oluşur. T hücreleri ise hapten taşıyıcı kompleksin peptid fragmanını, kompleksin hücre içi üretimi ve MHC molekülleri tarafından T hücrelerine sunulmasıyla tanır. Penisilin G tipik bir hapten örneğidir (10).

Prohapten

Diğer birçok ilaç kimyasal olarak reaktif olmayan moleküler yapıdadır. Metabolizma ile reaktif son ürünler veya metabolizmaları sırasında reaktif ara ürünler oluşur. Bu moleküller de yine protein ve peptide bağlanır ve immünojenik hale gelir. Ksenobiyotikler büyük oranda karaciğerde sitokrom P450 ilişkili enzimlerle metabolize olarak protein-reaktif ara ürünlere dönüşür. Hücre içi proteinler hızla haptenizasyona uğrayarak multivalan kompleksler oluşturur. Bu kompleksler ya hücreden salınır ya da

antijen sunan hücrede işleme uğrayarak T veya B lenfositleri aktive eder. Sulfametaksazol prohapten ilaçlara iyi bir örnektir (11).

Pi Kavramı

Bu kavram, ilaçla ilk karşılaşmada, önceden bir duyarlanma evresi oluşmadan hızla semptomların geliştiği durumları açıklamaktadır (12-14).

Bu konseptte göre, kimyasal yapısı inert olan, yani kovalan olarak proteinlere ve peptidlere bağlanma özelliği taşımayan ilaçlar, ASH' deki HLA moleküllerine veya belirli T hücrelerinin üzerindeki T hücre reseptörlerine direkt ve reversibl olarak bağlanarak yine de immün sistemi uyarabilir. Bu uyarı ile T hücrelerinde sitokin yapımı, proliferasyonu ve sitotoksisite için stimülasyon ortaya çıkabilir. Bu durumda ilaçla daha önceden karşılaşma gerekli değildir.

Pi mekanizmasına bağlı ilaç alerjisinde klinik belirtiler, egzantemler ve ilaca bağlı hepatitlerde olduğu gibi T hücre baskın inflamatuvar immün yanıt olur. Pi mekanizması iki tipte oluşabilir. MHC sınıf I ile sınırlı reaksiyonlarda, ilaç önce sınıf I molekülüne bağlanır ve güçlü CD8+ T hücre immün yanıtını uyarır, klinik olarak ülserler, büllöz lezyonlar ile karakterize TEN, SJS gibi tablolar görülür. Diğerisi ise, ilacın esas olarak TCR ile etkileşmesi ve polimorfik CD4+ T hücre yanıtının oluşmasıdır. Bu durumda klinik olarak çoğunlukla daha hafif reaksiyonlar, örneğin MPE gelişir. Nadiren DRESS gibi ciddi belirtiler oluşur (15).

2.1.4. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları ve Klinik

İlaçlara karşı gelişen ADR, bilinen Coombs- Gell sınıflamasına göre tanımlanır (Tablo 2). Ancak pi kavramının ortaya atılmasından sonra tip IV reaksiyonun alt tiplmesi yapılarak klasik sınıflama genişletilmiştir.

Tablo 2. Gell ve Coombs' a göre ilaç reaksiyonları ve ortaya çıkan klinik tablolar (16,17)

Reaksiyon kategorisi	Klinik	Duyarlanma süreci	Tekrar maruziyette semptom başlama süresi
Tip I (IgE)	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	1-2 hafta*	Sıklıkla ilk saat içinde (6 saate dek görülebilir)
Nonimmünolojik	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	Gerekmiyor (ilk dozda da reaksiyon olabilir)	Dakikalar içinde-saatler
Tip II (IgG ve kompleman)	Hemolitik anemi Trombositopeni Nötropeni Nefrit	1-2 hafta	Günler-haftalar
Tip III (IgG İmmün kompleks)	Serum hastalığı Ateş Vaskülit	10-21 gün	Günler-haftalar
Tip IV (a-d)	Kontakt dermatit, makülopapüler ve büllöz ekzantemler, SJS, TEN, hepatit, AGEP	1-2 hafta	1-3 gün (14 güne kadar)

* Çok potent ilaçlar için daha kısa olabilir

2.1.4.1. IgE aracılı erken reaksiyon (Tip 1 ADR)

Duyarlılık, mast hücrelerinin yüksek afiniteli IgE reseptörlerine ilaç sIgE moleküllerinin bağlanmasıyla başlar. Alerjen aracılığıyla yüzey reseptörleri arasındaki çapraz bağlantı mast hücrelerini uyararak çeşitli mediyatörlerin salınmasına neden olur. Salınan mediyatörlerin başlıcaları; histamin, triptaz, lökotrienler, prostoglandinler, TNF- α ve diğer sitokinlerdir. İlaçlara karşı gelişen IgE aracılı reaksiyonlar, genellikle sorumlu ilaç ile önceden karşılaşmayı gerektirir. İlaç ile tekrarlayan karşılaşmalarda, haptent taşıyıcı kompleksleri B hücre yüzey reseptörlerine bağlanır, takiben antijen sunumuyla spesifik T hücreleri gelişir. Duyarlanma fazı asemptomatiktir.

İlacın çok az miktarları bile yaygın ve ciddi sistemik reaksiyon oluşturabilir. Bu nedenle, ilaçla yapılan deri testleri sırasında bile sistemik ve ölümcül reaksiyonlar

görülebilir. İlaçların yol açtığı IgE aracılı reaksiyonların bu kadar ciddi ve ağır olmasının nedeni haptenezasyondur (18). Ölümcül anafilaksi gelişen hastaların 4/5' i ise sorumlu ilacı daha önce hiç kullanmamıştır (19). Bu durum "immünolojik olmayan anafilaksi" kavramıyla açıklanıyordu. Ancak nöromusküler blokaj yapan ilaç sonrası anafilaksi geçiren hastalarda deri testi ve seroloji ile sIgE' nin gösterilmesi, benzer durumun radyokontrast maddeler için de söz konusu olması, bu hastaların çapraz yapıdaki bazı kimyasal maddeler ile temas ederek önceden duyarlılık geliştirdiklerini göstermektedir (19-21).

IgE aracılı reaksiyonlar hafif, orta şiddette, ciddi hatta ölümcül olabilen değişik klinik tabloda kendini gösterebilir. Reaksiyonlar; ürtiker, anjiyoödem, nefes darlığı, nazal yakınmalar, larinks ödemi, hipotansiyon, gastrointestinal sistem belirtileri, çarpıntı ve anafilaksidir. IgE aracılı ilaç reaksiyonlarının çoğunluğu bu derece ciddi değildir. Sıklıkla sadece ürtiker, anjiyoödem veya lokal kızarıklık ve ödem gelişir. Parenteral olarak uygulanan ilaçlarda saniyeler, ağızdan alınan ilaçlarda dakikalar içinde reaksiyon gelişebilir. Anafilaksi belirtilerinin ortaya çıkması ne kadar hızlı olursa klinik o kadar ciddidir. Duyarlı ilacın yüksek dozda alınması, ileri yaş ve astım varlığı reaksiyonun ciddiyeti açısından risk faktörleridir. Anafilaksi sırasında miyokard infarktüsü, serebral hipoksi ve kalıcı beyin hasarı gelişebilir (22).

2.1.4.2. Nonalerjik İlaç Reaksiyonları

Bazı ilaç reaksiyonları, immünopatolojik mekanizmalarla uyumludur ancak immünolojik herhangi bir temeli bulunmaz. Bu reaksiyonlar için daha önce "*psödoalerji*" terimi kullanılırken güncel yayınlarda "*nonalerjik aşırı duyarlılık reaksiyonları*" tanımının kullanımı önerilmektedir (4).

Nonalerjik ADR' de tip 1 reaksiyonlarla benzer klinik bulgular oluşur. Bu nedenle klinik olarak immünolojik (alerjik) reaksiyonlardan ayrımları yapılamaz. Çoğunda erken tip IgE aracılı reaksiyonların hafif formları gibi eritem ve ürtiker gelişirken, bazı reaksiyonlar anafilaksiye kadar ilerleyebilir. Bu hastalarda söz konusu ilaç bazofil ve mast hücrelerin immünolojik olmayan bir mekanizmayla uyarır ve vazoaktif mediyatörler salınır (örn. asetilsalisilik asit (ASA) ile alevlenen solunum yolu hastalığı, ASA ile alevlenen ürtiker, RKM reaksiyonları, opiyatlarla oluşan ürtiker vb.).

Sıklıkla birçok ilaç ya alerjik ya da nonalerjik mekanizmayla istenmeyen etkilerini

gösterir (Tablo 3). Çoğunluğu, alerjik olmayan ADR' ye neden olurken bazı ilaçlar ise hem nonalerjik hem de gerçek IgE aracılı reaksiyonları uyarır (23,24).

Tablo 3. İmmünolojik ve nonimmünolojik mekanizmalarla reaksiyona neden olan başlıca ilaçlar (16,17,25)

İmmünolojik mekanizma ile	Nonimmünolojik mekanizma ile
BL antibiyotikler ile anafilaksi Halotana bağlı hepatit Protamin sonrası hipotansiyon Sülfonamidlerle dermatit Fenitoin veya sefaklor ile serum hastalığı Süksinilkolin sonrası hipotansiyon Kininlerin neden olduğu trombositopeni Fenolfitaleyn ile fiks ilaç erüpsiyonu Sisplatinum ile ürtiker	Astımlı hastada NSAİİ ile nefes darlığı RKM sonrası anafilaktik şok* Opiyat ilişkili ürtiker Koline bağlı hemolitik anemi Lokal anestezi sonrası sehpok Vankomisin infüzyonu sırasında flaşing

* RKM ile IgE aracılı reaksiyon da görülebilir.

2.1.4.3. IgG Aracılı Reaksiyonlar (Tip II ADR "Hücrel Sitotoksikite" ve Tip III ADR "İmmün Kompleks Birikimi")

Tip II ve Tip III reaksiyonlar komplemanı bağlayan IgG antikorlarının oluşmasıyla gelişir. Tip II reaksiyonda ilaç spesifik antikorlar hücre yıkımına neden olur. Etkilenen hedef hücreler eritrositler, lökositler, trombositler ve olasılıkla kemik iliğindeki hematopoietik öncü hücrelerdir. Bu hücrelerin çeperindeki antijene bağlanarak hücreyi kaplayan antikorlar makrofaj ve NK hücrelerin Fc reseptörleri tarafından bağlanır ve komplemanı aktive ederek lizise uğrar. Tip II ADR' de ki en sık klinik tablolar hemolitik anemi (Penisilin ve deriveleri, sefalosporinler, metildopa, levodopa, kinidin, bazı antiinflamatuvar ilaçlar), trombositopeni (ilaçların en sık neden olduğu reaksiyondur)' dir.

Tip III reaksiyonda, eliminasyon kapasitesini aşan aşırı immün kompleks oluşumu vardır. Bu immün kompleksler, deri, eklem boşluğu, böbrek dokularında çöker. Komplemanı aktive eder. C3a ve C5a gibi anafilatoksinler oluşur. Nötrofiller alana toplanarak proteolitik enzimlerini ortama salgılar. İlaç kullanımının 4-10. gününde vaskülit ve serum hastalığı benzeri tablo gelişir. En sık bildirilen ilaçlar; sefaklor, TMP-SMX, sefalekssin, amoksisilin, NSAİİ ve diüretiklerdir. Vaskülitik tablo genellikle deriye

lokalizedir. Özellikle alt ekstremitelerde palpabl purpura, mavi-mor renkli küçük döküntüler olur (14,17,26).

2.1.4.4. T Hücre Aracılı Geç Tip ADR (Tip IV ve Alt Sınıfları)

T hücrelerinin aracılık ettiği inflamatuvar veya sitotoksik ilaç reaksiyonları gelişir. ilaçlara karşı gelişen immünolojik reaksiyonlar dört alt grupta değerlendirilir (14,17,26).

Tablo 4. Gell ve Coombs sınıflamasının yeni düzenlemesi ve tip 4 reaksiyonlarının alt grupları (7)

Tip	Mekanizma	Örnek
Tip 4a	TH1 lenfositler interferon salgılayarak monosit reaksiyonu makrofajları aktive eder	Tüberkülin reaksiyonu
Tip 4b	TH2 lenfositleri IL-4, IL-5 ve MPE IL-3' ü salgılar ve eozinofilleri (eozinofili ile) aktive eder	MPE (eozinofili ile)
Tip 4c	Sitotoksik T hücreleri (CD4+ ve CD8+) dokuya göç eder ve hücre ölüüne neden olur	Makülopapüler ve büllü erüpsiyonlar
Tip 4d	T hücre ilişkili nötrofilik enflamatuvar yanıt	Akut yaygın ekzantamatöz püstüloz

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

2.1.5. İlaç Alerjisinde Reaksiyonların Ortaya Çıkış Zamanına Göre Sınıflama

İmmün mekanizmalarla oluşan İR' ler ortaya çıkış sürelerine göre ani "immediate", hızlı "accelerated" ve geç "delayed" reaksiyonlar olarak üç tiptir. Ani reaksiyonlar parenteral uygulamadan sonra 20 dakikada, ağızdan uygulamadan sonra ise bir saat içinde ortaya çıkan Ig E aracılı reaksiyonlardır. Hızlı reaksiyonlar IgE aracılığıyla oluşan ancak 1-72 saat arasında ortaya çıkan reaksiyonlardır. Geç reaksiyonlar ise 72 saatten sonra ortaya çıkar ve genellikle tip 1 dışındaki immün mekanizmalarla oluşur (27,28).

Aspirin/steroid dışı anti-inflamatuar ilaç (SDAE) aşırı duyarlılığı için erken reaksiyon ilk 24 saat içinde, geç reaksiyon ise 24 saatten sonra ortaya çıkan reaksiyon şeklinde tanımlanmaktadır (1).

2.2. Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar

2.2.1. Tanımı ve Tarihçesi

Asetilsalisilik asit (ASA) yani aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) tüm dünyada en sık kullanılan ilaç grupları içinde yer alır. İlk NSAİİ, 1883 yılında sentezlenen antipirindir ve bunu 1887 yılında ASA' nın sentezlenmesi izlemiştir. Bundan sonra da benzer antiinflamatuar aktivitesi olan bir dizi NSAİİ sentezlenmiş ve bu ilaçlar hem ağrı hem de inflamasyon tedavisinde geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), antipiretik, analjezik ve antiinflamatuar etkileri nedeniyle çocuklarda sık kullanılan ilaçlardır (29).

NSAİİ' lerin sık kullanımı ile hafif lokal reaksiyonlardan (deri döküntüsü veya gastrik tahriş), yaşamı tehdit eden anafilaksiye kadar değişen reaksiyonların artması paralellik kazanmıştır (30).

2.2.2. Epidemiyoloji

İlaca bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının antibiyotiklerden sonra ikinci en yaygın nedeni nonsteroid antiinflamatuar ilaçlardır (31). Genel olarak aspirin (ASA) aşırı duyarlılığı nüfusun % 0.5 ile % 1.9' u kadardır (32,33). Erişkin astımlı hastalar arasındaki NSAİİ' lere karşı aşırı duyarlılığın yaygınlığı % 4.3 ile % 11 arasında değişir (34) ve teşhis provakasyon testleri içeriyorsa % 21 kadar yüksek olabilir (35). Bronş astımı ve burun polipi olan hastalar arasında ASA aşırı duyarlılık prevalansı % 25.6' ya ulaşabilir

(36). NSAİİ' ler için cilt bulguları genel nüfusun % 0.3' ünü etkileyebilir (32) ve kronik ürtikerli hastalarda aspirin aşırı duyarlılığının yaygınlığı % 27-35 kadar yüksek olabilir (37). NSAİİ' lerin anafilaktik reaksiyonlardan sorumlu major veya ikinci grup ilaçlar olduğu bildirilmiştir (38,39).

2.2.3. Patomekanizma

NSAİİ' lerin etki mekanizması 1971' de Sir John Vane tarafından keşfedildi ve bu ilaçların ortak farmakolojik aktiviteyi, yani prostaglandin sentezinin inhibisyonunu paylaştıklarını gösterdi (40). NSAİİ' lerin temel etki mekanizması siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonu üzerinden olmaktadır.

COX enzimi araşidonik asitten prostaglandinlerin sentezlenmesine aracılık eder ve COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki ayrı izoformu vardır. Bunlardan COX-1 enzimi yapısal olarak pek çok hücre üzerinde bulunur ve koruyucu fonksiyonu vardır. COX-2 enzimi ise yapısal olarak vardır ya da sitokinler, büyüme faktörleri gibi inflamatuvar uyarılar altında sentezlenir ve inflamasyonda rol alan prostaglandinlerin sentezlenmesine aracılık eder (41).

NSAİİ' lerin COX-1 ve COX-2' yi inhibe etme potansiyellerinde belirgin farklılıklar vardır (42). Aspirin ve "klasik" NSAİİ' lerin (örn. Indometasin, naproksen ve diklofenak) çoğunlukla COX-1' i ve daha az ölçüde COX-2' yi inhibe eder ve koruyucu prostanooidlerin üretimini inhibe edip gastrointestinal sistemi ilgilendiren genel semptomlara yol açar. Yeni geliştirilen, ağırlıklı olarak COX-2' yi (örn. Nimesulid ve meloksikam) veya seçici COX-2' yi (örn. selekoksib, rofekoksib) inhibe eden bileşikler, inflamatuvar prostanooidlerin güçlü inhibitörleridir ancak üretilen koruyucu prostanooidlerin üretimini çok az etkiler. Bununla birlikte, COX-1' in gastrik emniyet profili daha iyidir (42). Kimyasal yapıları ve / veya anti-inflamatuvar potansi ne olursa olsun neredeyse tüm NSAİİ' lere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlemlenmiştir. NSAİİ' lerin heteroaril asetik asit grubu (naproksen, diklofenak, ibuprofen gibi) diğer gruplara göre daha yüksek anafilaktik reaksiyon riski taşımaktadır (43). Pirazoller, erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarını başlatan en muhtemel NSAİİ' lerdir (44).

Asetaminofen, dünya çapında yaygın kullanılan ateş düşürücü eski bir ilaçtır. Periferel COX-1 ve COX-2 ile ilgili önemli bir etkiye sahip değildir, ateş düşürücü etkisini, beyin ve omurilikte bulunan COX-3 enziminin selektif inhibisyonu ile gösterir.

Yüksek dozlarda dahi hemen hemen hiç antiinflamatuvar özelliklere yoktur ve bu nedenle bir NSAİİ değildir, aspirin ve NSAİİ gibi prostaglandin sentezinin bir inhibitörüdür (45).

Günlük kullanımda 30' dan fazla NSAİİ mevcuttur. Kimyasal yapılarındaki farklılıklara karşın tümünün COX enzimlerini inhibe etme özelliği vardır ve anti-inflamatuvar etkilerini bu yolla gösterir. Mevcut NSAİİ, COX-1 ve COX-2 enzimi üzerindeki etkileri temelinde, kimyasal ve farmakolojik yapılarına göre iki alt grupta tanımlanmaktadır (41,46,47).

Tablo 5. NSAİİ' lerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

Ortak kimyasal bileşen	İlaç etken madde
Salisilik asitler	1. Asetilsalisilik asit 2. Diflunisal 3. Metiisalisilat 4. Sodyum salisilat
Propionik asitler	1. Fenbufen 2. Fenoprofen 3. Flurbiprofen 4. İbuprofen 5. Ketoprofen 6. Naproksen 7. Oksaprozin 8. Pranoprofen 9. Tiaprofenikasit
Asetik asitler	1. Asetmetasin 2. Diklofenak ' 3. Indometazin 4. Etodolak 5. Ketorolak 6. Nabumeton 7. Sulindak 8. Tolmetin
Fenamotlar(antranilik asitler)	1. Etofenomat 2. Mefenamik asit 3. Meklofenamat 4. Flufenamat 5. Tolfenamat
Oksikamlar(enoloik asitler)	1. Lornoksikam 2. Piroksikam 3. Tenoksikam 4. Meloksikam
Pirazolonlar	1. Azapropazon 2. Fenilbutazon 3. Metamizol 4. Oksifenbutazon 5. Propifenazon
Sülfonanilidler	1. Nimesulid
Diğer narkotik olmayan analjezikler	1. Benzidamin 2. Parasetamol 3. Prokuazon

Tablo 6. NSAİİ'lerin farmakolojik etkilerine göre sınıflandırılması

COX-1/COX-2 inhibitörleri	Selektif COX-2 inhibitörleri	Kısmi selektif COX-2 inhibitörleri	Zayıf COX-1 veya COX-2 inhibitörleri
Indometazin	Selekoksib	Nimesulid	Salsalat
Piroksikam	Rofekoksib	Meloksikam	Asetaminofen
İbuprofen	Valdekoksib		
Flurbiprofen	Etorikoksib		
Naproksen	Parekoksib		
Fenoprofen	Lumirakoksib		
Ketoprofen			
Diklofenak			
Ketorolak			
Etodolak			
Nabumeton			
Diflunisal			
Tolmetin			
Mefenamikasin			
Sulindak			
Oksaprozin			

NSAİİ'ler diğer tüm ilaçlar gibi istenmeyen ilaç reaksiyonlarına yol açabilir. Uzun yıllarca ASA en sık kullanılan NSAİİ olduğu için NSAİİ aşırı duyarlılık reaksiyonları geçmişte "ASA" ile tetiklenen (indüklenen) reaksiyonlar olarak tanımlanmıştır. Ancak son yıllarda, diğer NSAİİ'lerin ASA'dan daha sık kullanılmasının yanı sıra özellikle çapraz reaksiyon mekanizmasıyla ortaya çıkan gruplarda reaksiyonun birçok NSAİİ ile meydana gelmesi nedeniyle yeni sınıflamalarda reaksiyonları "ASA" yerine "NSA- II" ifadesiyle ilişkilendirme önerilmektedir (46,47). 2001 yılında Stevenson tarafından önerilen; NSAİİ aşırı duyarlılık reaksiyonlarını; klinik özellikleri, alta yatan hastalık, çapraz reaksiyon olup olmamasına göre değerlendiren sınıflama güncel sınıflamalara da dayanak teşkil etmiştir (48). Güncel sınıflama, EAACI/ENDA ve GA²LEN/HANNA tarafından yapılmış ve burada NSAİİ ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkış zamanına göre "erken" ve "geç" olarak ele alınırken, aynı zamanda alta yatan mekanizmaya göre "alerjik" ve "nonalerjik" olarak da tanımlanmaktadır (Tablo 7) (47).

Tablo 7. NSAİİ' lerle meydana gelen reaksiyonların güncel sınıflaması

Reaksiyon zamanı	Klinik bulgular	Reaksiyon tipi	Altta yatan hastalık	Mekanizma
Erken tip reaksiyonlar (ilk birkaç saat-24 saat)	Rinit/Astım (NERD)	Çapraz reaksiyon	Astım/nazal polip/rinit	COX-1 inhibitörü
	Ürtiker/Anjiyoödem (NECD)	Çapraz reaksiyon	Kronik ürtiker	COX-1 inhibitörü
	Ürtiker/Anjiyoödem	Çapraz reaksiyon	Yok	COX-1 inhibitörü
	Ürtiker/Anjiyoödem/ Anafilaksi	Tek NSAİİ ile tetiklenen	Atopi, besin alerjisi, ilaç alerjisi	IgE aracılı
Geç tip reaksiyonlar (24 saatten sonra)	FIE, MPE, Büllöz deri reaksiyonu, Kontakt dermatit, Hepatit, Pnömonitis, Nefrit	Tek NSAİİ ile tetiklenen	Genellikle yok	T lenfosit aracılı

Tablo 8. NSAİİ' lerle ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonların alerjik/nonalerjik oluşuna göre sınıflama ve isimlendirilmesi (47)

A. Nonimmünolojik (çapraz reaksiyon tip) aşırı duyarlılık reaksiyonları	<ol style="list-style-type: none">1. NSAİİ' lerle Alevlenen Hava Yolu Hastalığı (NSAIDs-Exacerbated Respiratory Disease: NERD)2. NSAİİ' lerle Alevlenen Deri Hastalıkları (NSAIDs-Exacerbated Cutaneous Disease: NECD)3. NSAİİ' lerle Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem (NSAIDs-Induced Urticaria/Angioedema: NIUA)
B. İmmünolojik aşırı duyarlılık reaksiyonları	<ol style="list-style-type: none">1. Tek NSAİİ ile Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem veya Anafilaksi (Single NSAİD-Induced Urticaria/Angioedema and Anaphylaxis: SNIUAA)2. Tek NSAİİ ile Tetiklenen Geç Tip Reaksiyonlar (Single NSAİD-Induced Delayed Reactions: SNIDR)

Reaksiyonun ortaya çıkış zamanıyla olaya katılan NSAİİ' ler, immün ve nonimmün mekanizmalar hakkında da fikir verir. Kimyasal olarak benzerliği olmayan ancak ortak özelliği farmakolojik olarak COX-1 enzimini inhibe etmek olan birden fazla NSAİİ' ye karşı reaksiyonlar erken olarak ortaya çıkar ve "çapraz reaksiyon" tipi NSAİİ duyarlılığı olarak adlandırılır. Bu sınıflamada, erken reaksiyonların ilk üç tipi COX-1 inhibisyonuyla ortaya çıkan dolayısıyla çapraz reaksiyon grubuna ait olan reaksiyonları tanımlar. Bazı hastalarda ise aşırı duyarlılık reaksiyonu tek bir NSAİİ veya aynı kimyasal gruba ait NSAİİ ile olur ve diğer NSAİİ' ler hasta tarafından sorunsuz alınabilir. Bu grup reaksiyonlar immün mekanizmalarla ortaya çıkar ve "alerjik" tip aşırı duyarlılık olarak tanımlanır. Reaksiyonlar olaya katılan immün mekanizmaya göre erken (IgE aracılı) veya geç (T lenfosit aracılı) olarak ortaya çıkar.

Çocuklar arasında NSAİİ atfedilebilecek ADR tahmini insidansı % 0.3' dir (32). NSAİİ aşırı duyarlılığı ancak atopi varlığı ile pozitif ilişkili gibi görünmektedir (32,49).

2.2.4. NSAİİ' lerle Ortaya Çıkan Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

2.2.4.1. Nonimmünolojik (Çapraz Reaksiyon Tipi) Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

2.2.4.1.1. NSAİİ' lerle Alevlenen Hava Yolu Hastalığı (NSAIDs-Exacerbated Respiratory Disease: NERD)

ASA veya diğer NSAİİ' lerle karşılaşma, altta yatan hastalık olarak astım/rinit/nazal polipi olan bir grup hastada; burun akıntısı, hapşırık, burunda tıkanıklık, gözlerde sulanma, öksürük, nefes darlığı, ağır bronkospazm gibi solunumsal yakınmalara neden olur. Bazı hastalarda bu tabloya; ürtiker, anjiyoödem, karın ağrısı, bulantı, kusma, tansiyon düşüklüğü gibi solunum sistemi dışı bulgular da katılabilir (47). Bu klinik durum geçmiş yıllarda "ASA triadı, Samter sendromu, WİDAL sendromu, ASA ile tetiklenen astım veya ASA' ya duyarlı rinosinüzit/astım sendromu, ASA-intolerant astım, ASA ile alevlenen solunum hastalığı "olarak tanımlanmıştır. Görülme sıklığı %4.3-20 arasındadır (35,50,51). Tekrarlayan ve güvenilir ASA/NSAİİ ilişkili reaksiyon öyküsü tanıda değerlidir. ASA provokasyonu tanıda altın standarttır. Oral ASA provokasyonu en duyarlı (%89-90) tanı yöntemidir.

Tablo 9. Oral asetilsalisilik asit provokasyon testinde gözlenen reaksiyon tipleri (52)

Reaksiyon tipi	Bulgular
Yanıt yok	Semptom yok, FEV1' de < %15 deęişim
Klasik yanıt	FEV1' de > %20 azalma ile birlikte nazo-oküler yakınmalar
Astmatik yanıt	FEV1' de > %20 azalma
Rinit yanıtı	Nazo-oküler yakınmalar
Kütanöz yanıt	Eritem ± kaşıntı, ürtiker anjiyoödem
Sistemik yanıt	Kütanöz ve/veya solunumsal yakınmaları olsun olmasın yoğun ekstrapulmoner semptomlar (skor > 12)

2.2.4.1.2. NSAİİ' lerle Alevlenen Deri Hastalıkları (NSAIDs- Exacerbated Cutaneous Disease: NECD)

ASA/NSAİİ aracılı kütanöz reaksiyonların $\frac{3}{4}$ ' ü bu gruptur. Kronik ürtikeri olan hastalarda görülür. Bu hastaların %10-50' sinde ASA/NSAİİ alınımını takiben ürtiker ve/veya anjiyoödem tetiklenir (47,53). İlaç alınımını takiben 30 dakika veya birkaç saate kadar uzayan bir süre sonrasında ürtiker ve anjiyoödem ortaya çıkar. Lezyonlar birkaç saat-birkaç gün içinde düzelir (54). Bazı olgularda önce ASA/NSAİİ duyarlılığı başlar daha sonra buna kronik ürtiker katılır (55). Kronik ürtiker öyküsü olan hastalarda, ASA/NSAİİ alımıyla lezyonların tetiklenme öyküsü yeterince duyarlı olmayabilir. Kesin tanı için risk/yarar oranı dikkate alınarak kuşkulu ilaçla provokasyon yapılmalıdır (44). Provokasyon testleri hastanın ürtikerinin olmadığı ve antihistaminik kullanmadığı bir dönemde ve hastane koşullarında, deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır. İn vitro tanısal testlerin tanıda yeri sınırlıdır (1,47).

2.2.4.1.3. NSAİİ' lerle Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem (NSAIDs Induced Urticaria/Angioedema: NIUA)

Altta yatan kronik ürtikeri olmayan bir grup hastada ASA ve diğer NSAİİ' lerin alımını takiben genellikle ilk bir saatte ürtiker ve/veya anjiyoödem ortaya çıkar. Yakınmaların farklı kimyasal gruptan en az iki NSAİİ ile görülmesi esastır (1,47,56). Altta yatan kronik ürtikeri olmayan olgularda NSAİİ alımını takiben tekrarlayan ürtiker ve/veya anjiyoödem öyküsü tanıda önemlidir. Ancak oral provokasyon testi olmadan öykünün tanıdaki yeri tartışmalıdır ve öykünün güvenilir olmadığı durumlarda sorumlu ilaçla provokasyon yapılmalıdır. ASA sorumlu ilaç ise çapraz reaksiyon varlığını göstermek ya da dışlamak için başka güçlü bir COX-1 inhibitörüyle oral provokasyon yapılmalıdır. Deri testleri ve in vitro testlerin tanıda yeri yoktur.

2.2.4.2. İmmünolojik Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

ASA/NSAİİ ile ortaya çıkan deri reaksiyonlarının %30' u bu gruptandır. Bu grupta reaksiyonlar tek bir NSAİİ veya aynı kimyasal gruptan olan NSAİİ' lerle ortaya çıkar. En sık sorumlu olan NSAİİ' ler; pirazolonlar, ibuprofen, diklofenak, ASA ve parasetamoldür. Hastalar bunlar dışındaki NSAİİ' leri tolere eder. Bu reaksiyonlar erken tip (IgE aracılı) veya geç tip (T lenfosit aracılı) reaksiyonlar olmak üzere iki alt gruba ayrılır (1,47).

2.2.4.2.1. Tek NSAİİ İle Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem veya Anafilaksi

Tek bir NSAİİ veya aynı kimyasal gruptan NSAİİ alımını takiben dakikalar içinde hafif ürtiker/ lokalize anjiyoödem veya anafilaksiye kadar giden klinik ortaya çıkar. Hastaların altta yatan kronik ürtikeri yoktur ancak besin alerjisi veya diğer ilaçlara alerji öyküsü olabilir. Klinik bulgular ve reaksiyonun ortaya çıkış zamanı IgE aracılı mekanizmayı düşündürür. Az sayıda çalışmada ASA, pirazolonlar ve diğer NSAİİ' lere karşı sIgE gösterilmiştir (1,47,53,57). Hastada tek bir NSAİİ ile erken tip reaksiyon öyküsü tanıda ilk basamaktır. Öyküde diğer kimyasal gruptan NSAİİ' lerin tolere edilmesi tanıyı destekler. Çapraz reaksiyon tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu dışlamak için ASA provokasyonu yapılabilir. IgE aracılı duyarlılığı göstermek için deri testleri yapılabilir ancak deri testlerinin sadece pirazolonlar ile reaksiyonların tanısında yararlı olabileceği gösterilmiştir (58).

2.2.4.2.2. Tek NSAİİ ile Tetiklenen Geç Tip Aşın Duyarlılık Reaksiyonları

Tek bir NSAİİ veya aynı kimyasal gruptan NSAİİ alımını takiben 24-48 saat sonra kütanöz semptomlar (kontakt dermatit, MPE, FİE) veya organ spesifik semptomlar (örn. böbrek, pulmoner) veya ciddi kütanöz reaksiyonlar (SJS/TEN, AGEP, DRESS) görülür. Klinik bulgular olaya katılan ilaca göre değişebilir. Metamizol, parasetamol ve mefenamik asit sıklıkla FİE' ye, İbuprofen ve naproksen ise MPE' ye yol açar. T hücre bağımlı mekanizmaların olaya katılımı gösterilmiştir(1,47,59). Tanı temelde öyküye dayanır. Yama testlerinde standardizasyon sorunu olmakla birlikte bazı geç tip reaksiyonların tanısında kullanılır (1,47).

2.2.5. Klinik

Reaksiyon sonrası başvuran ve başka bir sistemik hastalığı olmayan hastalarda muayene bulguları normaldir (5,6,60,61). Akut reaksiyonla başvuran hastada muayenede bilinç kaybı, panik hali, terleme, taşikardi, aritmi, hipotansiyon, hiperemi, rinore, ürtiker plakları, genel veya lokalize anjiyoödem, MPE, FİE ile uyumlu bulgular, wheezing, ronküs gibi genellikle herhangi bir alerji reaksiyonunda karşılaşılabilecek bütün bulgular olabilir (10,62,63).

İlaç alerjilerinin en sık klinik bulgusu deri döküntüleri ve anafilaktik reaksiyonlardır (60). Deri bulguları en fazla makülopapüler erüpsiyon (MPE) şeklinde görülür. İlaçlara bağlı MPE genellikle ciddi olmayan reaksiyonlar olmalarına karşın, bazen bu tip reaksiyonları izleyerek Stevens-Johnson sendromu (SJS)/Toksik epidermal nekroliz (TEN) ya da ilaç hipersensitivite sendromu (drug rash eosinophilia and systemic symptoms-DRESS) gibi daha ciddi hatta ölümlü sonuçlanabilen reaksiyonlar gelişebilmektedir (64,65).

NSAİİ' lere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları, ilaç alındıktan sonra farklı başlangıç zamanlarıyla ortaya çıkabilen çeşitli semptomlarla (solunum, kütanöz, anafilaktik veya diğer organa özgü) ortaya çıkabilir. NSAİİ kullanımı sırasında döküntü, anjiyoödem, nefes darlığı, burun akıntısı/tıkanıklığı gibi semptom veya bulgular nedeniyle ilaç alerjisi ön tanısıyla çocuk alerji kliniklerine yönlendirilen hastalar, günlük pratikte önemli yer tutmaktadır (3). Ürtiker ve anjiyo ödem ise IgE-aracılı ilaç alerjilerinin en sık bulgusudur. Ancak, IgE aracılı olmayan ilaç alerjilerinin de ürtiker ve anjiyoödem şeklinde bulgu verebileceği akılda tutulmalıdır (6).

Çocuklarda ilaç alerjisi tanısında en büyük güçlük makülopapüler/morbiliform ilaç döküntülerinin bu yaş grubunda çok sık görülen viral döküntülerden ayırt edilmesidir. Çocukluk çağında ilaç alerjileri ayırıcı tanısında viral döküntüler (EBV, human herpes virüs 5, adenovirüs) dışında bakteriyel infeksiyonlar (streptokokal, stafilakokal vb.), juvenil idiyopatik artrit, Kawasaki hastalığı ve eritema multiforme gibi diğer ayırıcı tanımlar da ele alınmalıdır (67).

Tablo 10. Alerjik ilaç reaksiyonlarında klinik sınıflama (66)

Sistemik reaksiyonlar	Organlara yönelik etkiler	
Anafilaksi İlacın tetiklediği ateş Otoimmün reaksiyonlar Serum hastalığı Ürtiker-anjiyoödem DRESS	Deri: Alerjik kontakt dermatit Eksfoliyatif dermatit Fiks ilaç erüpsiyonu Morbiliform/makülopapüler döküntü Fotodermatit SJS TEN Ürtiker-anjiyoödem (sistemik olmayan)	Akciğer: Akciğer tutulumu Fibrotik reaksiyonlar Hepatik: Hepatoselüler Kolestatik Böbrek: Glomerülonefrit Nefrotik sendrom İntertisyel nefrit
	Kan: Eozinofili Hemolitik anemi Nötropeni Trombositopeni	Her zaman ilaçlara bağlı olmayan reaksiyonlar: Eritema multiforme Vaskülit

2.2.6. Risk Faktörleri:

İlaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları her bireyde gözlenmez. İlaça ait ve bireye ait bazı özellikler kişilerde ilaç alerjisi gelişimine neden olabilir. Bu risk faktörleri;

- A- İlaç ile ilişkili risk faktörleri
- B- Birey ile ilişkili risk faktörleridir

2.2.6.1. İlaç ile İlişkili Risk Faktörleri

- 1- İlacın tüketilme miktarı: Daha sık kullanılan ilaçlarla daha fazla alerji görülür.
- 2- İlacın yapısal özellikleri: Yapısı karışık olanlar ve molekül ağırlığı daha fazla olan ilaçlar ile daha fazla aşırı duyarlılık reaksiyonları görülür.
- 3- İlacın immün sistemi uyarabilme özelliği.

- 4- İlacın verililiş yolu: En fazla deri altına veya damar içine uygulamalarda alerjik reaksiyon gözlenir. Oral kullanımların parenteral uygulamalara göre daha emniyetli olduğu gösterilmiştir.
- 5- İlacın verililiş sıklığı: Sık aralıklarla uygulamada ya da uzun süreli uygulamada daha fazla alerji görülür (8,16,68).

2.2.6.2. Birey ile ilişkili risk faktörleridir

- 1- Cinsiyet ve yaş: Kadınlar, bazı ilaç alerjisi reaksiyonları için erkeklere göre daha fazla risk altındadır. Çocuklarda ilaç reaksiyonları erişkinlerden daha az görülür.
- 2- Önceki ilaç alerjisi öyküsü: Bireylerde penisilin alerjisi var ise diğer ilaçlara alerji riski de artmıştır (69).
- 3- Genetik faktörler: İmmünolojik ilaç reaksiyonu gelişiminde ailesel yatkınlık bildirilmiştir. Bazı HLA allellerinin taşınması belirli bir ilaca karşı şiddetli istenmeyen etki gelişimi için önemli risk faktörleridir (70-73).
- 4- Komorbid durumlar: Eşlik eden bazı klinik durumlarda, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu görülme olasılığı daha fazladır.
 - Karaciğer veya böbrek hastalığı varsa ilacın vücutta birikimine bağlı aşırı duyarlılık/alerji görülme olasılığı artar (68).
 - Kronik ürtikerde özellikle NSAİİ' lerle ürtikerde alevlenme olabilir. Üç olgudan birinde NSAİİ' ler ile ürtikerde tetiklenme olmaktadır (1,74).
 - Astım ve nazal polip, analjezik duyarlılığı için bir risk faktörü oluşturmaktadır. NSAİİ kullanımını takiben bu olgularda solunumsal belirtilerde artış olur (1).
 - Kronik böbrek yetmezliği, radyokontrast madde allerjisi gelişimine zemin hazırlar (16,23,68).
 - HIV pozitif bireylerde, ilacın toksik metabolitlerinin birikimine bağlı başta sülfonamid grubu olmak üzere özellikle antibiyotiklere karşı artmış aşırı duyarlılık sözkonusudur (75).
 - İnfeksiyöz mononükleoz infeksiyonu varlığında ampisilin kullanıldığında döküntüler oluşur (76).

- Kistik fibroziste antibiyotiklerin sık kullanımına bağlı olarak antibiyotik alerjisi sıktır (77).

5- Atopi

- Atopik oluş radyokontrast madde alerjisi için artmış risk oluşturur (20).
- Atopik oluş diğer ilaçlar için ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonunun daha ciddi olması için risk oluşturur (8,16,68).

2.2.7. Tanı

İlaç alerjisiyle başvuran hastaların değerlendirilmesinde asıl amaç başvuru nedeni olan reaksiyonun ilaç alerjisine bağlı olup olmadığını doğrulamak, kesin veya yüksek olasılıkta ilaç alerjisi tanısı konulursa hastaya benzer endikasyonlarda kullanılabilecek güvenli alternatif ilacı önermektir (16,60).

NSAİİ yan etkilerinin teşhisi, klinik öyküsüne, hastanın fizik muayenesine ve mümkünse in vitro veya in vivo testlere, ardından da ilaç provokasyon prosedürlerine dayanmaktadır. Klinik öykü, daha ileri tanısal araç seçimi için çok önemlidir ve dikkatle toplanmalıdır. Bununla birlikte, nadiren yeterli olabilir ve çoğu vakada diğer tanısal yöntemlerle takip edilmelidir. Hikâye yakın zamandaki ilaç kaynaklı reaksiyonlar hakkında ayrıntılı bilgi içermelidir; sorumlu ilaçlar, semptomların şekli ve kronolojisi, son doz ile semptomların başlangıcı arasındaki zaman aralığı ve ilaç kesildikten sonra semptomların kaybolması gibi. Sorumlu ilaca ve alınan diğer ilaçlara önceden maruz kalınması kaydedilmelidir. Astım, rinosinüzit, burun polipozisi veya kronik ürtiker gibi komorbiditelerin varlığı belgelenmeli ve doğrulanmalıdır. Daha önce NSAİİ alımının (isimler ve dozlar) hem reaksiyonlar öncesi hem de sonrasında toplanan ayrıntılı öyküleri alınmalıdır. Özellikle, hastalara asetilsalisilik asit (aspirin) alımı ve toleransı sorulmalıdır. Mevcut olan ilaç alerjisi anketleri (örn. EAACI) tanı sürecinin erken safhasında yardımcı olabilir (42).

Son on yıl içinde, klinik tanı ve ilaç kaynaklı hipersensitivite reaksiyonlarının etkin yönetiminin, altta yatan mekanizmaları tanımlamadan ve anlamadan sağlanamayacağı ve tek başına öykünün ilaç hipersensitivitesinin doğru teşhisi için yeterli olamayabileceği açıkça görülmektedir (47,78).

İlaç alerjisinden şüphelenmek tanıda ilk adımdır (79). İlaç alerjisi şüphesiyle ve aktif lezyonla başvuran hastaya, şikâyetine göre medikal tedavisi yapılır. Ancak aktif

dönem sona erdikten sonra, yaklaşım planı yapmak son derece önemlidir. İlaç alerji şüphesi olan bir hastada, detaylı değerlendirme sonrası birkaç yaklaşım söz konusudur.

Bu seçenekler;

- Tanıya yönelik testlerin yapılması
- Hastanın kullanabileceği emniyetli bir alternatif ilaç bulunması
- Desensitizasyondur (61,63,64).

Tanı yöntemlerini iyileştirmek için çok araştırma yapılmasına rağmen, NSAİİ aşırı duyarlılığının teşhis edilmesine izin veren güvenilir bir kütanöz veya in vitro test yoktur. Bu nedenle şüpheli bileşik ile provakasyon testi (PT), NSAİİ aşırı duyarlılığı tanısını koymak veya hariç tutmak için 'altın standart' olarak düşünülür(5,52,80,81).

2.2.7.1. Tanıya Yönelik Testlerin Yapılması:

İlaç alerjisi şüphesiyle başvuran hastalarda yapılan tanısal testler sonucu, bu hastaların %40' ından azında ilaç alerjisinin gerçekten olduğu doğrulanmıştır (81,82). İlaç alerjisiyle başvuran olgularda kontrendikasyon olmadığı müddetçe tanısal testlerin yapılması uygundur. Şüpheli öykü durumunda; son reaksiyondan sonra uzun süre geçmiş olması; atipik belirtiler olması ve tanının doğrulanması amacıyla istenir.

Tanısal testlerin;

- Çok kuvvetli öykü durumunda (sorumlu ilaç ile tekrarlayan ve ilişkisi kurulabilen reaksiyonlar)
- Hasta testi kabul etmiyorsa
- Testi yapacak merkez bu konuda deneyimli değilse
- Test yapılacak merkezde yoğun bakım bulunmuyorsa
- Sorumlu ilaç ile son bir yılda ciddi anafilaktik şok tanımlanıyorsa yapılması önerilmez.

İlaç alerjilerinin tanısında kullanılan testler, in vitro testler ile in vivo testler (deri testleri ve ilaç provokasyon testi)' dir (83,84).

2.2.7.1.1. İn Vitro Testler

Alerjik hastalıkların tanısında kullanılan in vitro testler erken tip reaksiyonlar için alerjene özgü IgE (slgE) analizi ve alerjenle indüklenen mediyatör salınım testleri, T hücre aracılı geç tip reaksiyonlar için ise lenfosit transformasyon testi ve akım sitometride T hücre aktivasyonunun ölçülmesidir.

2.2.7.1.1.1. Erken Tip İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi *slgE* (Alerjene Özgü *IgE*)

Alerjik hastalıkların tanısında kullanılan testlerin önemli bir bölümü, klinik tabloya neden olan ilgili alerjene karşı gelişmiş, alerjene *slgE*' nin varlığının gösterilmesine dayanır. Alerjene *slgE*' nin varlığı kişinin o alerjene karşı duyarlılığının bulunduğu bir göstergesidir (85). *IgE* aracılı alerjik olaylarda deri testleri ilk tercih edilen test yöntemidir. Deri testleri daha hızlı, basit ve ucuz testlerdir, *in vitro* testlere göre duyarlılıkları daha yüksektir.

Alerjenle İndüklenen Mediyatör Salınım Testleri

Alerjenin *IgE* antikolarını çapraz bağlayarak bazofil aktivasyonuna neden olması ve dış ortama boşalan veya hücre yüzeyinde eksprese olmaya başlayan mediyatörlerin ölçülmesi esasına dayanan testlerdir.

Sisteinil lökotrien (*sLT*) salınım testi diğer adıyla "Celluler Alerjen Stimülasyon Test (*CAST*)" periferik kandan izole edilen lökositlerde alerjen stimülasyonu sonrası ortaya çıkan *sLT* (*LTD4*, *LTC4* ve *LTE4*) düzeyinin *ELISA* ile ölçümü esasına dayanır. NSAİİ duyarlılığında *CAST-ELISA* duyarlılığı %21-80, özgüllüğü %88-100 arasındadır(86-88).

15-HETE (hidroksi-eikosa-tetra-enoik asit) analizi lökositlerden ve eozinofillerden salınan 15-HETE' nin *ELISA* ile ölçülmesi ilkesine dayanır. NSAİİ aşırı duyarlılığının tanısında *ASA*' nın farklı konsantrasyonlarının (200-500 pM) ve naproksen, indometazin ve selekoksibin kullanıldığı iki farklı çalışmada; NSAİİ' lere bağlı solunum sistemi semptomu geliştiren hastalarda duyarlılık %83, özgüllük %82, pozitif prediktif değer %79, negatif prediktif değer %86 olarak bulunmuştur (89,90).

Akım Sitometrik Bazofil Aktivasyon Testi

Akım sitometrik bazofil aktivasyon testi (*BAT*), akım sitometride tek bir sıra halinde lazer ışını önünden geçen hücre yüzeyinde ve içerisindeki antijenik yapıların floresan işaretli proplar kullanılarak görünür hale getirildiği ve aynı zamanda kantitatif olarak belirlendiği bir yöntemdir (91). Test bazofillerin aktivasyonuna dayanır. Aktifleşen bazofilleri saptamada kullanılan başlıca iki bazofil yüzey markeri *CD63* ve *CD203c* bulunmaktadır. Her iki marker için de alerjenle 20 dakikalık inkübasyon bazofil uyarısı yeterlidir (92). Altta yatan hastalığa bakılmaksızın *ASA/NSAİİ* aşırı duyarlılığını saptamada *BAT*' in duyarlılığı %30-78 arasında, özgüllüğü ise %40-100 arasındadır(94-

96). Diğer NSAİİ' leri tolere eden ancak sadece dipirona karşı reaksiyon geliştiren hastalarda duyarlılığın %42-70, özgüllüğün %86-100 olduğu belirtilmektedir (93). NSAİİ' ler için önerilen BAT konsantrasyonları ASA ve parasetamol için 0.3 ve 1.25 mg/mL, dipiron için 0.6-5.0, 20 mg/mL, diklofenak için 0.08, 0.3 mg/mL dir. ASA' nın 5 mg/mL dozlarında sağlıklı kişilerde bile anlamlı ölçüde bazofil aktivasyonu oluşur (97-99).

2.2.7.1.1.2. Geç Tip İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi

Lenfosit transformasyon testi (LTT)

Etyopatogenezinde T lenfositlerin rol aldığı ilaç alerjilerinin tanısında kullanılan bir testtir. LTT, her hasta için negatif kontrol, ilacın bulunduğu örnek ve tetanus toksoidi içeren pozitif kontrol olarak düzenlenir. Bu testin akut alerjik reaksiyondan 4-8 hafta sonra yapılması önerilir (100).

Akım sitometrik T hücre aktivasyon analizi

İlaç alerjisiyle biraraya gelen T lenfositleri aktive olur ve CD69, CD25 ve HLA-DR gibi moleküllerin ekspresyonunda artış gösterir. Hastanın periferik kan mononükleer hücreleri tetanus toksoidi (pozitif kontrol), negatif kontrol (hücre kültür mediumu) ve ilaçla kültüre edilir. Kırk sekiz saat sonra CD69 ekspresyonu CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinde ölçülür. CD69 stimülasyon indeksi > 2 ise test pozitif kabul edilir (101).

2.2.7.1.2. İn Vivo Testler

2.2.7.1.2.1. Deri Testleri

Deri testleri klinik öyküsü uygun olan hastada tanıyı destekler veya test edilen ilaca karşı alerjiyi ekarte etmeye yardımcı olur (84,102). Bu amaçla kullanılan testler arasında deri prik testi (DPT), intradermal deri testinde (İDT) erken (20. dakika) ve geç (24, 48, 72. saat ve 7. gün) okuma, yama testi ve foto-yama testleri yer alır. Deri testleri, IgE aracılı veya T hücre aracılı ilaç alerjisini lokal in vivo olarak oluşturma potansiyeline sahiptir, immünopatolojik mekanizmaya uygun olarak seçilip uygulandıklarında tanıda çok yardımcı olabilir (6,84,103). İlaç alımından sonra ilk saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlar erken tip, bir saatten sonra ortaya çıkanlar da geç tip reaksiyon olarak tanımlanmaktadır. Erken tip reaksiyonda prik testi ve İDT' nin erken okunması, geç tip reaksiyonda İDT' nin geç okunması ve yama testi yapılması önerilir (84,104). Ürtiker-anjiyoödem, rinit,

konjunktivit, bronkospazm ve anafilaksi gibi erken tip reaksiyonların çoğundan IgE aracılı mekanizmalar sorumludur ve tanıda DPT ve İDT kullanılmalıdır (105). Erken tip reaksiyonların non immünolojik mekanizmalarla oluşabilir. Nonimmünolojik mekanizmayla gelişen erken tip nonalerjik aşırı duyarlılık reaksiyonlarında deri testlerinin tanısal değeri yoktur (105). İlaçlara karşı Tip 2 ve Tip 3 immün mekanizmalarla gelişen hematolojik (anemi, trombositopeni, lökopeni), renal (glomerülonefrit, interstisyel nefrit), hepatik (hepatitis) ve otoimmün hastalıklar gibi klinik durumlarda deri testlerinin tanısal değeri yoktur (81,84,102). T hücre aracılığıyla geliştiği düşünülen kontakt dermatit, MPE, FİE, SDRIFE, eritema multiforme ve fotoalerjik reaksiyonların tanısında geç okumalı İDT ve yama testi kullanılır (103,106,107). AGEP, SJS, TEN ve DRESS T hücre aracılı gelişen ağır ilaç reaksiyonlarıdır. Bunların tanısında İDT yapılması sistemik reaksiyonu tetikleyebileceğinden risklidir. Bu hastalarda öncelikle yama testlerinin yapılması önerilir. Eğer negatifse, AGEP' de yüksek sulandırmada İDT ile devam edilebilir ancak SJS/TEN' de İDT kontrendikedir (106,107).

Tablo 11. İlaç allerjilerinde altta yatan mekanizmaya göre deri testi seçimi (6,103)

Reaksiyon mekanizması	Klinik tablo	Reaksiyon kategorisi ve ortaya çıkış olası zamanı	Deri testi yöntemi
Tip 1 (IgE)	Anafilaksi Ürtiker/Anjiyoödem Rinit, Konjunktivit Bronkospazm Larinksödemi Gastrointestinal semptomlar	Erken tip reaksiyon İlk 1 saat (6 saate dek görülebilir) Geç faz reaksiyon 1-24 saat	Prik deri testi Intradermal testte erken (20. dakika) okuma Prik deri testinde erken ve geç (24 saat) okuma Intradermal testte erken ve geç (1-24 saat) okuma
Nonimmünolojik	Ürtiker/Anjiyoödem Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Hipotansiyon Gastrointestinal semptomlar, Anafilaksi	Erken tip 1-3 saat	Yok
Tip II (IgG ve kompleman)	Hemolitik anemi Trombositopeni Nötropeni Nefrit	Erken olmayan (veya geç) tip > 1 saat	Yok
Tip III (IgG immün kompleks)	Serum hastalığı Ateş Vaskülit	Erken olmayan (veya geç) tip > 1 saat	Yok
Tip IV(a-d) (T hücre)	Kontakt dermatit MPE/FİE/Eritema multiforme, SDRIFE, AGEP* Fotoallerjik reaksiyonlar SJS/TEN* DRESS (DIHS)*	Erken olmayan (veya geç) tip birkaç saat-birkaç gün	Yama testi Intradermal testte geç okuma (24, 48, 72. saatler ve 7. gün)

*Öncelikle yama testleri yapılmalıdır, Intradermal testler risklidir

İlaç alerjisi düşünülen bir kişide reaksiyondan önceki 10 gün içinde ve reaksiyon sırasında kullanılan bütün ilaçlarla test yapılmalıdır. Eğer DRESS ve TEN/SJS söz konusuysa son iki ay içinde kullanılan bütün ilaçlar ve reaksiyon başladıktan sonraki bir hafta içinde verilen bütün ilaçlarla test yapılması önerilir (107). Deri prik testleri ve yama testleri her tip ticari ilaç preparatıyla yapılabilir. İDT sadece enjektabl formlar veya ilacın saf ve steril preparatıyla yapılabilir (103,106). Erken tip reaksiyon öyküsünde ilaç allerjenleriyle önce prik test yapılır. Bu test negatifse İDT uygulanır. Şiddetli reaksiyon öyküsü olanlarda deri testleri öncesi ilaç slgE bakılması önerilir (105). Bunların tümü negatifse ilaç provokasyon testiyle devam edilir (16,104). Geç tip reaksiyonlarda testlerin sırasına, klinik durum ve semptom şiddetine göre karar verilir. Yüksek riskli olmayan

hastada standart olarak ilk gün yama testleri uygulanır ve aynı gün, artan konsantrasyonlarda ilaç alerjenleriyle İDT' ler (erken reaksiyon şüphesi varsa ilk önce prik test, ardından İDT) yapılır. İDT 20. dakika okumaları negatifse hasta yollanır ve testlerin uygulanmasından sonraki 24, 48, 72. saatlerde ve 7. günde İDT geç okumaları, 48, 72 ve \pm 96. saatlerde ve 7. günde yama testi okumaları yapılır. Bunların tümü negatifse ve kontrendikasyon yoksa, ilaç provokasyon testleriyle devam edilir (103,106).

İn vivo testler belirli koşullar sağlandıktan sonra yapılmalıdır;

- Hastalar işlem hakkında bilgilendirilmeli ve yazılı onamları alınmalıdır.
- İşlemler hastane koşullarında, alerji/klinik immünoloji uzmanlarının sorumluluğunda, deneyimli ekiple gerçekleştirilmelidir.
- Testlerin yapıldığı ortamda resüsitasyon için gerekli cihaz ve ilaçlar bulunmalıdır.
- Tüm in vivo testler yapılırken, testlerin kontrendikasyonlarının iyi değerlendirilmesi, yakın gözlem, hasta emniyetinin sağlanması ve dosya kayıtlarının iyi tutulması gerekir.

Prik ve İntradermal Testler

İlaç antijenleriyle yapılan deri prik testi İDT, IgE aracılı reaksiyonların tanısında oldukça yararlı testlerdir, intradermal testin 48-72. saatlerde geç okuması ise T hücre aracılı gecikmiş reaksiyonların tanısında kullanılır. Testlerin reaksiyondan sonra altı hafta ile altı ay arasında (ESCD) veya üç hafta ile üç ay arasında yapılması önerilir. Testler, elektif bir zamanda veya tedavi endikasyonu olduğunda tedavi öncesi yapılabilir (103,106).

Tablo 12. Deri testlerinde reaktiviteyi azaltan ilaçlar ve önerilen kesilme süreleri (106)

	Erken tip reaksiyon testleri (deri prik testi ve intradermal test)	Geç tip reaksiyon testleri (yama testi ve intradermal testte geç okuma)
H₁ antihistaminikler, imipramin, fenotiyazin	5 gün	Gerekmez
Beta-adrenerjik ilaçlar	5 gün	Gerekmez
Uzun süreli sistemik glukokortikoid tedavi (> 10 mg)	3 hafta	3 hafta
Kısa süreli yüksek doz (> 50 mg) sistemik steroid tedavi	1 hafta	1hafta
Kısa süreli (< 50 mg) sistemik steroid tedavi	3 gün	3 gün
Test alanında topikal steroid tedavisi	7 gün	1hafta

Prik testleri, ön kol volar yüze ya da çocuklarda sırt bölgesine bir miktar alerjen solüsyonunun damlatılmasıyla yapılır.

Erken tip reaksiyonların tanısında önce prik testi, negatifse intradermal deri testi yapılır. Deri prik testine o ilaç için iritatan olmayan en yüksek konsantrasyonun 1/10-1/100'ü ile başlanır, negatifse konsantrasyonda 10 kat artırmalar yapılarak pozitif reaksiyon elde edilene veya maksimum konsantrasyona ulaşana kadar devam edilir. DPT ile herhangi bir reaksiyon saptanmadıysa intradermal testlere geçilir. Kullanılacak en yüksek konsantrasyonun 1/10.000-1/100'ü (veya DPT için kullanılan başlangıç konsantrasyonunun 1/100'ü) ile başlanır, negatifse 10 kat artan konsantrasyonlarla pozitif reaksiyon saptanana veya en yüksek nonirritan konsantrasyona ulaşana kadar artırılır (84,105). Derinin duyarlılığı bireyler arasında farklılıklar gösterdiği için deri testi uygulaması sırasında mutlaka negatif ve pozitif kontrol kullanılmalıdır. Negatif kontrol olarak genellikle serum fizyolojik, pozitif kontrol olarak ise 10 mg/ml konsantrasyondaki histamin kullanılır.

Deri testleri yanıtın zirve yaptığı dönemde okunmalıdır. Tüm yöntemlerde, gelişecek yanıtın doruk noktasına varma süresi histamin için 8-10 dakika, mast hücre kaynaklı sekresyon uyarıcı ajanlar için 10-15 dakika, alerjenler için 15-20 dakikadır (108). Test sonuçları histamin kontrolü için 10 dakika, alerjenler için 15-20 dakika sonra pozitif ve negatif kontrol solüsyonları ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. Eğitimli biri tarafından yapıldığında testler yüksek oranda güvenilirdir (109).

Testlerin sağlıklı değerlendirilmesi için negatif kontrol yanıtının olmaması, histamin ile en az 3 mm çapında kabarıklık yanıtının oluşması istenir. Prik testlerde, negatif kontrolde hiç reaksiyon yokken kabarıklık çapı 3 mm' den büyük ve/veya kızarıklık çapı 10 mm' den büyük ise test pozitif kabul edilir (110,111). İntradermal testlerin değerlendirilmesinde ise 20 dakika sonra ölçülen kabarıklık çapının ilk ölçümden 3 mm ya da daha fazla artış göstermesi pozitif olarak kabul edilir (106). Sütçocukları deri testine büyük bir kızarıklık ve küçük bir kabarıklık şeklinde reaksiyon verirler (112). Ancak 3 aydan sonraki pek çok sütçocuğunda prik testleri ile, histamin, kodein fosfat ya da alerjen ekstralarına belirgin kabarıklık ortaya çıkar.

Tablo 13. Bazı NSAİİ'lerin deri prik ve Intradermal testlerinde iritan olmayan maksimum konsantrasyonları*

İlaç	Prik test	Intradermal test (maksimum konsantrasyon)
Metamizol ve parasetamol	Sulandırılmamış toz ilaç	0.1 mg/mL
Diklofenak	Sulandırılmamış toz ilaç	0.1 mg/mL

*Belirtilen dozlar iritan olmayan maksimum dozdur.

İlaçlar ile Yama (Patch) ve Foto Yama Testi

Yama testleri geç tip T hücre aracılı ilaç reaksiyonlarının tanısında kullanılır. Yama testlerinin gelişen ilaç reaksiyonu düzeldikten en az bir ay sonra yapılması, tercihen altı ayı aşmaması önerilmektedir. DRESS tanılı olgularda her inflamatuvar stimulus virüs reaktivasyonuna yol açabileceğinden DRESS tablosu düzeldikten en az altı ay sonra yama testi yapılması önerilir. Ağır reaksiyonlarda uzun süreli sistemik steroid kullanımı söz konusu olduğundan reaksiyondan sonraki 12 ay içinde test yapılabilir (107). Testler öncesi belli ilaçlar, özellikle kortikosteroidler kesilmelidir. Çok acil durumlar dışında hastada o

esnada ateş, infeksiyon, ciddi egzema veya aktif inflamasyon olmamalıdır. Hasta en az son dört haftadır güçlü UV ışını almamış (örn. deniz kenarında tatil) olmalıdır. Yeterli sayıda (en az 20) kontrol grubu kullanılmalıdır.

Yama testlerinde potansiyel ilaç alerjenleri ve kontrol materyali alüminyum (Finn chamber, Epitest, Tuusula, Finlandiya) veya inert polietilen plastik (IQ Chamber, Chemotechnique, İsveç) odacıklar içinde ve iritan olmayan konsantrasyonlarda hastanın cildine hipoalerjenik bir bantla yapıştırılır. İlaç alerjenlerine ek olarak ilacın karıştırıldığı taşıyıcı (vehicle) materyal (örn. vazelin, alkol, su) negatif kontrol olarak koyulmalıdır (113). Pozitif kontrol kullanılmaz. İşlem yeri üst sırt bölgesi olup temiz, lezyonsuz ve tedavi uygulanmamış olmalı ve alkolle temizlik yapılmamalıdır. Üst sırt bölgesi kullanılamıyorsa üst kola da uygulanabilir. Fiks ilaç erüpsiyonunda test uygulaması lezyonlu alana da yapılır. Diğer cilt tutulumlarında da (örn. TEN, SJS, MPE) önceden etkilenmiş alana uygulama daha iyi sonuç verebilir (114). Test uygulandıktan 48 saat sonra test materyali çıkarılarak test alanı kalemle işaretlenir ve 15-20 dakika sonra değerlendirilir (48. saat değerlendirmesi). Test bölgesi allerjen uygulamasından sonraki 72. ve 96. saatlerde ve 7. günde yeniden değerlendirilir (107). Test değerlendirme işlemleri bitene kadar hasta yıkanmamalı ve sırt bölgesi travmatize edilmemelidir.

Tablo 14. Yama testi sonucunun değerlendirilmesi (ICDRG/EECDRG) (106)

Klinik tablo	Skor	Değerlendirme
Hafif, homojen eritem	? veya (+)?	Şüpheli reaksiyon
Eritem, infiltrasyon, tek tük papül	(+)	Zayıf pozitif reaksiyon
Eritem, infiltrasyon, papül, vezikül	(++)	Güçlü pozitif reaksiyon
Şiddetli eritem, infiltrasyon, veziküllerde birleşme	(+++)	Çok güçlü pozitif reaksiyon
	(-)	Negatif reaksiyon
	İR	Değişik iritan reaksiyonlar

(+), (++) , (+++) Skorlar yama testi pozitif olarak, (-) skor ise yama testi negatif olarak değerlendirilir.

Foto yama testi fotoalerjik reaksiyonlara neden olabilecek şüpheli ilaç alerjenlerinin belirlenmesinde kullanılan modifiye bir yama testidir. Yama testinden farklı olarak, aynı test seti iki ayrı grup olarak sırtın farklı bölgelerine yerleştirilir. Yirmi dört (veya 48) saat sonra her iki test seti çıkarılır. Bir test bölgesine geniş spektrumlu bir UVA kaynağı yardımıyla, tercihen PUVA (psoralen plus UVA) floresan lambalarıyla, 5 J/cm² UVA verilir. Diğer test setine ışık verilmez ve UVA geçirmeyen bir materyalle kaplanır.

Işık uygulamasından önce, hemen sonra, 24 saat, 48 saat, 72 saat ve 96 saat sonra cilt reaksiyonları değerlendirilir (103,114). Işınlanmış ve ışınlanmamış alanlardaki reaksiyon durumları karşılaştırılarak hastanın duyarlılığına karar verilir (115).

Tablo 15. Foto yama testinde test sonucunun yorumlanması (106)

Işınlanmamış tarafta reaksiyon	Işınlanmış tarafta reaksiyon	Değerlendirme
Negatif	Negatif	Kontakt allerji yok, fotoallerji yok
Negatif	Pozitif	Saf fotoallerji var (özellikle reaksiyon giderek artıyorsa)
Pozitif	Negatif	Kontakt allerji var, fotoallerji yok veya fotoinhibisyon var
Pozitif	Pozitif	Işıkla alevlenme gösteren kontakt allerji

NSAİİ' lere karşı olan kütanöz reaksiyonların çoğu alerjik olmayan aşırı duyarlılık patojen mekanizmasına dayalıdır. Bu nedenle birden fazla analjezik ilaca karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olanlarda ortak yol olan COX baskılanması üzerinden etki etmeleri nedeniyle prik, intradermal testlerle anlamlı sonuç beklenmemektedir. Buna rağmen, pirazolonlara karşı olan ani tip reaksiyonlar, IgE aracılı olup, tanı deri testleriyle konur (58,71). Diğer taraftan pirazolonlar, diklofenak, piroksikam, asetaminofen gibi bazı NSAİİ' lere karşı ani olmayan reaksiyonlarda, hücre aracılı mekanizmalar etkili olmakta ve intradermal geç okuma ve yama test gerekli olmaktadır (116-118).

Tablo 16. Bazı NSAİİ' ler için kullanılan/önerilen iritan olmayan maksimum yama testi konsantrasyonları

İlaç	Konsantrasyon ve taşıyıcı
Parasetamol	% 10pet
İbuprofen	%2, %5 ve %10pet
ASA	% 10pet
Ketoprofen	% 1,%5 ve %10pet
Metamizol	% 1 ve %10 pet, %10 w %20 ve %50 DMSO
Diklofenak	% 10pet
Selekoksib	% 1 ve %10 pet (ticari)
Nimesulid	% 10pet

•Saf haldeki ilaç molekülleri; Ticari; piyasada bulunan ticari preparat; Pet: Petrolatum (beyaz vazelin); w: Water (su); DMSO: Dimetilsülfoksit

İntradermal testlerle reaksiyon alevlenmesi prik testlere göre çok daha sıktır (119). Hayatı tehdit edici ilaç reaksiyonu olanlar (Anafilaksi, Ağır cilt reaksiyonları (SJS,TEN, vaskülit), sistemik reaksiyonlar (DRESS), gebelik (test ertelenir), beta-bloker tedavi alan hastalar (anafilaksi tedavisine direnç olur) ilaç deri testleri için yüksek riskli hastalar olup deri testlerinin yapılması tehlikelidir. Yüksek riskli hastalarda test kararı için risk/yarar analizi yapılmalıdır.

2.2.7.1.3. İlaç Provokasyon Testleri

İlaç provokasyon testi (İPT), test edilecek ilacın tek seferde tam doz olarak değil kontrollü bir şekilde bölünmüş olarak verilmesi işlemidir (80,120). İşleme hedef dozun belirli bir oranında başlanır ve reaksiyon gözlenmedikçe doz artışı yapılarak hedef doza ulaşıncaya kadar devam edilir.

Endikasyonları;

İlaç provokasyon testi endikasyonları 4 başlık altında toplanabilir:

1. Öyküyle ilaç alerjisi düşünülmeyen, lokal anestezi altında vagal belirtilerin görülmesi gibi özgün olmayan belirtileri olan hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonunu dışlamak.
2. Kanıtlanmış aşırı duyarlılık reaksiyonu olanlarda güvenli farmakolojik ve/veya yapısal olarak ilişkisiz ilaçlarla başka bir alternatif bulmak.

3. Kanıtlanmış alerjisi olan hastalarda çapraz reaksiyon gösterebilecek ilaçları dışlamak, örneğin aspirin alerjisi olan astımlı olgularda alternatif NSAİİ bulmak amacıyla.
4. İlaç hipersensitivitesi düşünülen ancak alerji testi negatif olan ya da testi yapılamayan ilaçlarla ilaç alerjisi tanısını doğrulamak ya da dışlamak için, örneğin alerji testleri negatif olmasına karşın aminopenisilin tedavisi sırasında makülopapüler döküntü oluşması (121).

Kontrendikasyonları;

İlaç provokasyon testleri aşağıdaki durumlarda yapılmamalıdır:

Tablo 17. İlaç provokasyon testi için kontrendikasyon oluşturan durumlar (80,122,123)

Gebelik
Otoimmün hastalıklar <ul style="list-style-type: none">▪ Bullöz pemfigoid▪ Pemfigus vulgaris▪ Sistemik lupus eritematozus
Ciddi eksfoliyatif deri reaksiyonları <ul style="list-style-type: none">▪ AGEP▪ DRESS/"Drug-induced hypersensitivity syndrome"▪ Eksfoliyatif dermatitis▪ SJS▪ TEN
Ciddi vaskülitik sendromu
Spesifik organ tutulumları <ul style="list-style-type: none">▪ Sitopeniler▪ Hepatit▪ Nefrit▪ Pnömonitis

Eğer orijinal reaksiyon geç reaksiyonsa ya da tehlikeli değilse İPT poliklinikte yapılabilir ancak ciddi reaksiyon öyküsü olan hastalarda İPT hastaneye yatırılarak yapılmalıdır (124). İPT uzman ekip tarafından yapılmalıdır. Ciddi durumlar için resüsitasyon malzemeleri hazır olmalı, monitörizasyon yapılmalı, önceki reaksiyon ciddiye provokasyondan önce hastanın damar yolu açılmalıdır. İPT öncesi bazı ilaçlar kesilmelidir (Tablo 18). ENDA tarafından ACE baskılayıcılarının da kullanılması

önerilmemektedir (80). Yine bronşiyal aşırı reaktiviteye yol açmaları nedeniyle beta-2 agonistler ve teofilin kullanımı ilaç provokasyon testleri esnasında önerilmemektedir.

Tablo 18. İlaç provokasyon testi öncesi kesilmesi gereken ilaçlar (80,122,123)

İlaç	Erken reaksiyon	Geç reaksiyon	Kesilmesi gereken süre	Kesilme nedeni
H₁ antihistaminikler	+	-	3-7 Gün	Reaksiyonları maskeler
Antidepresanlar (klasik)	+	-	5 Gün	Reaksiyonları maskeler
Beta 2 agonistler				
➤ Kısa etkili	+	-	6-8 Saat	Reaksiyonları maskeler
➤ Uzun etkili	+	-	1-2 Gün	
Beta-blokerler				
➤ Oral	+	+	1-2 Gün	Reaksiyonu artırır
➤ Göz damlası	+	-	1-2 Gün	Acil tedaviyi güçleştirir
Kortikosteroidler				
➤ Kısa süreli, düşük doz (< 50 mg)	+	-	3-5 Gün	Reaksiyonları maskeler
➤ Kısa süreli, yüksek doz (> 50 mg)	+	+	1 Hafta	
➤ Uzun süreli	+	+	3 Hafta	
➤ Topikal*	-	?	3 Hafta	
Ipratropium bromid	+	-	6-8 Saat	Reaksiyonları maskeler
Antilökotrienler	+	-	>1 Hafta	Reaksiyonları maskeler
Uzun etkili teofilin	+	-	1-2 Gün	Reaksiyonları maskeler
ACEI**	+	+	1 Gün	Reaksiyonu artırır

* Uzun süreli (> 5 gün) kullanımı yama testi yanıtını baskılayabilir.

** ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri.

İPT yapmadan önce, alerjik reaksiyonun tamamen düzelmiş olması gerekir. Genel kural olarak reaksiyonun üzerinden en az dört hafta geçtikten sonra İPT yapılmalıdır (80,122).

İlaç provokasyon testleri ilacın oral, parenteral (intravenöz, intramuskuler, subkutan), topikal (nazal, bronşiyal, konjonktival ya da deri) yoluyla uygulanmasıyla yapılabilir (125-127). İlke olarak ilacın reaksiyon meydana geldiğinde verildiği aynı yolla uygulanması önerilmektedir. Ancak eğer mümkünse emilim daha yavaş olduğundan ve parenteral yolla yapılan provokasyon testi ile karşılaştırıldığında gelişen yan etkiler daha çabuk tedavi edilebildiğinden oral yol tercih edilir (122). Genellikle, ticari preparatlar kullanılır, ilaç kombinasyonları söz konusuysa tek bileşikler ayrı ayrı test edilmelidir (128). Genellikle en düşük dozla başlanır, doz dikkatli bir şekilde gittikçe artırılır ve ilk objektif belirtiler ortaya çıktığında kesilir. Eğer hiçbir belirti ortaya çıkmazsa ilacın en yüksek test dozuna ulaşılmıncaya dek test sürdürülür. Önceki acil reaksiyon durumunda (örneğin ilacın uygulanmasından sonraki 1 saatten daha kısa süre içinde ortaya çıkan) reaksiyonun şiddetine bağlı olarak başlangıç dozu ilacın tedavi dozunun 1: 10000 - 1: 10' u arasında olmalıdır. Dozlar arasındaki zaman aralığı en az 30 dakika olmalıdır ancak bazı özel durumlarda bu süre uzatılabilir. Eğer önceki reaksiyon son ilacın uygulanmasından 1 saatten daha uzun süre sonra oluşmuşsa başlangıç dozu ilacın tedavi dozunun 1: 100' ünü aşmamalıdır (124). İlaça ve hastanın yanıtına bağlı olarak İPT saatler, günler bazen de haftalar içinde tamamlanabilir. Eğer anafilaksi, bronkospazm, rinokonjonktivit, laringeal ödem, ürtiker, makülopapüler erüpsiyon ya da izole generalize kasıntı gibi ilaç hipersensitivitesine ilişkin belirtiler olursa provokasyon testi pozitif olarak ifade edilir (81).

Tablo 19. NSAİİ aşın duyarlılığında ilaç provokasyon testlerinde çocuklarda kullanılan NSAİİ' ler ve dozlar (2)

İlaç	Provokasyon dozu (mg)	Maksimum günlük doz (mg/kg/gün)
Tanısal amaçlı		
Asetaminofen	10, 50, 250, 500	60
İbuprofen	10, 20, 80, 150	40
Metamizol Sodyum	62.5, 125, 250	66
Asetilsalisilik asit	10, 20, 50, 100, 200	40
Naproksen Sodyum	10, 20, 50, 150, 275	7
Tolmetin sodyum	10, 50, 100, 200	30
Ketoprofen	5, 10, 20	2
Güvenli alternatif		
Asetaminofen	30, 90, 120 (>12 yaş; 60, 180, 250)	
Nimesulid	25, 75, 100	
Meloksikam	2, 6, 7.5	
Tolmetin sodyum	10, 50, 100	

2.2.7.2. Emniyetli Bir İlaç Seçeneğinin Önerilmesi

Emniyetli alternatif ilaç; hastanın aşırı duyarlılık gösterdiği ilaç ile benzer hizmet gören (örn. ASA duyarlılığında bir diğer analjezik) emniyetli olan diğer bir ilaç bulma işlemidir (80, 122, 123). Alternatif ilaç, öyküde reaksiyon gösteren ilaç ile kullanım amacıyla benzerlik gösteren ancak kimyasal yapı olarak benzemeyen ve literatür verilerine göre bu hasta grubunda emniyetli sonuçlar veren ilaçlar arasından belirlenir. Yöntem olarak ilaç deri testi ve/veya ilaç provokasyon testiyle hastanın tolere ettiği gösterildikten sonra alternatif ilaç reçete edilir (80,122,123).

2.2.7.3. Desensitizasyon

Hastaya allerjik olduğu ilacın küçük dozdan başlanarak, belirli süre aralıklarıyla artırılarak verilmesine ve sonunda hastanın bu ilacı kullanabiliyor olduğu işleme "desensitizasyon" denir (129-131). Hastanın allerjik/duyarlı olduğu ilacın mutlaka kullanılması gereken bir klinik durum oluşmuşsa ve alternatif bir tedavi yoksa veya alternatif ilaç sorumlu ilaç kadar etkili değilse desensitizasyon düşünülür. Desensitizasyon asıl olarak Tip I IgE aracılı mekanizmayla meydana gelen ilaç allerjilerinde uygulanmakla

birlikte, ASA gibi immün mekanizma olmaksızın reaksiyona yol açan ilaçlarla da başarıyla uygulanabilmektedir. Bazı tip 4 reaksiyonlarda da (FİE, MPE gibi) başarılı sonuçlar vardır (129-131).



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Olgu Seçimi

Çalışmaya, Nisan 2013 ile Mart 2015 tarihleri arasında erken tip NSAİİ hipersensitivitesi öyküsü ile İnönü Üniversitesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerjisi polikliniğine başvuran hastalar alınmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri: Dosya bilgileri tam olan ve ürtiker/anjiyoödem, bronkospazm, larinks ödemi gibi erken tip NSAİİ reaksiyonu tariflenen ve 1-18 yaş arası hastalar çalışmaya alındı.

Dışlanma kriterleri: Bir yaşından küçük olan hastalar ile fix ilaç erüpsiyonları, eritema multiforme, Stevens-Johnson/toksik epidermal nekroliz kompleksi gibi gecikmiş NSAİİ reaksiyon tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Çalışma Şekli

Retrospektif bir çalışmadır.

3.3. Çalışma Planı

Çocuk İmmünolojisi ve Alerjisi kliniğimizde, NSAİİ' lere aşırı duyarlılık tanısı "European Network for Drug Allergy" (ENDA) rehberine göre gerçekleştirilmektedir (1). "European Network for Drug Allergy" rehberine göre hazırlanan ilaç alerji formları aşağıdaki bilgileri içermektedir. Hastaların demografik özellikleri, sorumlu NSAİİ, reaksiyon tipi ve ilaç alımından sonra ortaya çıkma zamanı, aynı ilaç ile daha önce reaksiyon geliştirip geliştirmediği, hastaların ve ebeveynlerin eşlik eden atopik hastalık durumları, ebeveynlerinde NSAİİ hipersensitivite öyküleri, eğer bakılmış ise periferik eozinofili ve total Ig E düzeyleri vb.. Hastaların dosyalarından, sorumlu ilaç ile deri testleri yapılmış ise bu testlerin sonuçları, tanının kesinleştirilmesi için yapılan provokasyon testlerinin sonuçları ve provokasyonun hangi NSAİİ ile yapıldığı kaydedildi.

3.4. NSAİİ ile erken tip reaksiyon tarifleyen hastalara tanısal yaklaşım

Kliniğimizde tek bir NSAİİ ile erken tip reaksiyon tarifleyen hastalara, sorumlu NSAİİ ile ilk olarak deri prik/intradermal testleri yapılmaktadır eğer sonuç negatif ise sorumlu NSAİİ ile provakasyon testleri yapılmaktadır. Birden fazla NSAİİ grubuna karşı

reaksiyon tarifleyen hastalara ise olası COX-1 inhibisyonuna bağlı gelişen reaksiyonları belirlemek için güçlü bir COX-1 inhibitörü olan asetil salisilik asit ile oral provokasyon testleri yapılmaktadır.

Deri prik ve intradermal testler: Kliniğimizde deri prik ve intradermal testler, ilacın ampul formu mevcut olan asetaminofen, metamizol sodyum ve diklofenak sodyum ile yapılmaktadır. Deri prik testi, asetaminofen (Perfalgan, 10 mg / ml; Bristol-Myers Squibb, Ixassou, Fransa) ile 10 mg/ml konsantrasyonunda, metamizol sodyum (Novalgin, 1 g/2 ml; Sanofi-Aventis, Milano, İtalya) ile 0.4 mg/ml konsantrasyonlarda ve diklofenak sodyum (Voltaren, 75 mg/3 ml, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) ile 25 mg/ml konsantrasyonunda yapılmaktadır. İntradermal testleri ise 1/10 dilüsyonlarında yapılmaktadır. Deri testinde bir kabarık çap negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ≥ 3 mm ise ve test gerçekleştirildikten 15 dakika sonra eritem eşlik ediyorsa pozitif olarak kabul edilmektedir.

Oral provokasyon testleri: Oral provokasyon testleri hastane ortamında ve çocukların sağlık durumlarının iyi olduğu bir zaman dilimi içinde tıbbi gözetim altında yapılmaktadır. Antihistaminikler testten 7 gün önce kesilmektedir. Oral provokasyon öncesi tüm hastalar muayene edilmekte vital bulgularına bakılmaktadır. Vital bulgular her doz artışından önce kaydedilmektedir. Tüm hastalara I.V. damar yolu açılmakta ve tüm anafilaksi önlemleri alındıktan sonra oral provokasyon testlerine başlanmaktadır. Oral provokasyon testleri, antihistaminik ve oral steroid gibi oral provokasyon testlerinin sonucunu etkileyebilecek ilaçlar kullanan hastalarda, ürtiker, kontrolsüz astım, alta yatan ağır kardiyak, renal veya karaciğer hastalığı olanlarda veya üst solunum yolu enfeksiyonu olanlarda yapılmamaktadır. OPT sırasında sorumlu NSAİİ, 45 dk aralarla artan dozlar halinde dört ya da beş doza bölünerek ilacın günlük maksimum dozuna ulaşana kadar yapılmaktadır. Kliniğimizde uygulanan oral provokasyon testlerinin sonucu negatif olduğu vakalarda, test tamamlandıktan sonra 2 saat boyunca tıbbi gözetim altında tutulmaktadır. Herhangi bir reaksiyonu gelişmeyen hastalar olası geç tip reaksiyonların dışlanması için 2 gün daha evde ilacın günlük dozunu almaya devam etmektedirler. Dozlar için, hasta ebeveynlerine yazılı bir plan verilmektedir. Bu süreçte şüpheli bir reaksiyon durumunda, çocuk kliniğine geri gelmeleri önerilmektedir. İzlem süresi sonunda herhangi bir reaksiyon meydana gelmez ise oral provokasyon testinin sonucu negatif olarak kabul edilmektedir. NSAİİ ile oral provokasyon yapılan hastalarda ürtiker,

anjioödem, laringeal ödem, hipotansiyon, nefes darlığı, nazal semptomlar, anafilaksi ya da diğer döküntüler test sırasında veya testten sonra ilk 24 saat içerisinde gözlemlenirse NSAİİ bağlı erken tip de reaksiyonun pozitif olduğu kabul edilmektedir. Pozitif bir reaksiyon durumunda, testler sonlandırılmakta ve hastaya semptomatik tedavi verilmektedir. Semptomları tamamen düzelene kadar hastalar gözetim altında tutulmaktadır.

3.5. Etik Kurul Onayı

Çalışmamıza; İnönü Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından 2015 tarihli ve 2015/5-3 sayılı kararı ile onay verilmiştir.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS for Windows 15.0 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler normal dağılım göstermedikleri için ortanca (en küçük-en büyük) şeklinde, kategorik değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında, Pearson'ın Ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu Ki-kare testleri kullanıldı. Sonuçlar $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastaların öykülerinde, ispatlanmış erken tip NSAİİ hipersensitivitesini ön gören faktörleri belirlemek için lojistik regresyon modeli kullanıldı. Analiz için bu modele istatistiksel olarak önemi olan ya da klinik önemi olan faktörler dahil edildi. Bu faktörler; hasta yaşının 6 yıldan büyük olması, ailede NSAİİ karşı hipersensitivite öyküsü, birden fazla NSAİİ grubuna hipersensitivite öyküsü, reaksiyonun ilaç alımından sonra ilk 1 saat içerisinde ortaya çıkması, öyküde gelişen reaksiyonun anafilaksi karakterinde olması ve periferik eozinofilinin varlığı idi.

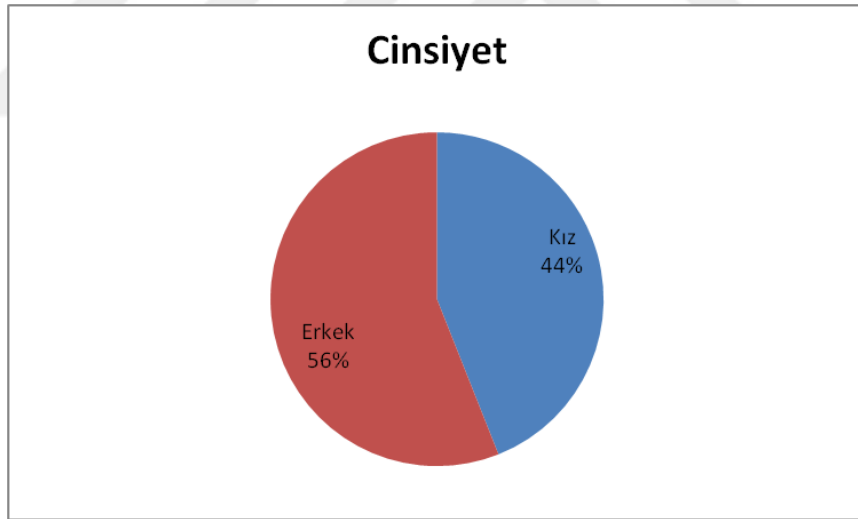
4. BULGULAR

4.1. Demografik özellikler

Çalışmaya, çalışma kriterlerini karşılayan ve dosya kayıtları tam olan toplam 50 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 22 (%44)' si kız ve 28 (%56)' i erkek idi. Hastaların ortanca yaşı 6 olup 1 yaş ile 16 yaş arasında değişiyordu. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı Tablo 20 ve Şekil 2' de gösterilmiştir.

Tablo 20. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

	n	%
Cinsiyet		
Kız	22	44
Erkek	28	56
Yaş, ortanca, en küçük -en büyük, yıl	6 (1-16)	



Şekil 2. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

Çalışmaya alınan hastalardan daha öncesinde NSAİİ ile erken tip hipersensitivite reaksiyonu tarifleyen 13 hasta (%26) vardı. Bu hastalardan 9 (%18)' u ise NSAİİ ile iki ve daha fazla reaksiyonu tarifliyordu. Hastaların 8 (%16)' inde ise birden fazla NSAİİ grubuna karşı erken tipte reaksiyon tarifliyordu. Bu bulgular Tablo 21' de özetlenmiştir.

Tablo 21. Hastaların öykülerinde NSAİİ ile olan özellikleri

	n	%
Daha önce NSAİİ hipersensitivite öyküsü	13	26
NSAİİ hipersensitivite öyküsü \geq 2 kez	9	18
Çoklu NSAİİ hipersensitivite öyküsü	8	16

Hastalara eşlik eden alerjik hastalıklara bakıldığında ise; hastaların 7 (%14)' sinde astım, 7 (%14)' sinde alerjik rinit ve 8 (%16)' inde besin alerjisi vardı. Eşlik eden alerjik hastalıklar Tablo 22' de özetlendi.

Tablo 22. Hastalara eşlik eden alerjik hastalıklar

	n	%
Astım	7	14
Alerjik rinit	7	14
Atopik egzama	-	-
Besin alerjisi	8	16

Hastaların ebeveynlerinde eşlik eden alerjik hastalıklara bakıldığında ise; hasta ebeveynlerin 17 (%34)' sinde astım, 4 (%8)' ünde alerjik rinit, 5 (%10)' inde atopik egzama, 3 (%6)' ünde besin alerjisi ve 7 (%14)' sinde ise NSAİİ hipersensitivitesi mevcuttu. Bu bulgular Tablo 23' de özetlendi.

Tablo 23. Hasta ebeveynlerinde eşlik eden alerjik hastalıklar

	n	%
Astım	17	34
Alerjik rinit	4	8
Atopik egzama	5	10
Besin alerjisi	3	6
NSAİİ hipersensitivite öyküsü	7	14

Reaksiyona neden olan NSAİİ' lerin veriliş yoluna bakıldığında, 44 hastada (%88) oral yoldan, 6 hastada (%12) ise I.V. yoldan verilmişti. NSAİİ karşı gelişen erken tip reaksiyonların %50' si ilk 1 saat içerisinde gelişmişti. Bu bulgular Tablo 24' de özetlenmiştir.

Tablo 24. Öyküde NSAİİ hipersensitivitesine neden olan ilacın verilmiş yolu

	n	%
İlacın verilmiş yolu		
IV	6	12
Oral	44	88
Reaksiyonun ilk 1 saat içerisinde gelişmesi	25	50

NSAİİ' lere hipersensitivite geliştiren hastalarda, ilaç etiyojilerine bakıldığında en sık reaksiyona neden olan NSAİİ ibuprofen idi. Bunu sırasıyla asetaminofen ve metimazol sodyum izliyordu. Hastalarda reaksiyona neden olan NSAİİ' ler sıklık sırasına göre Tablo 25' de verilmiştir.

Tablo 25. Öyküde hipersensitiviteye neden olan NSAİİ' lerin sıklığı

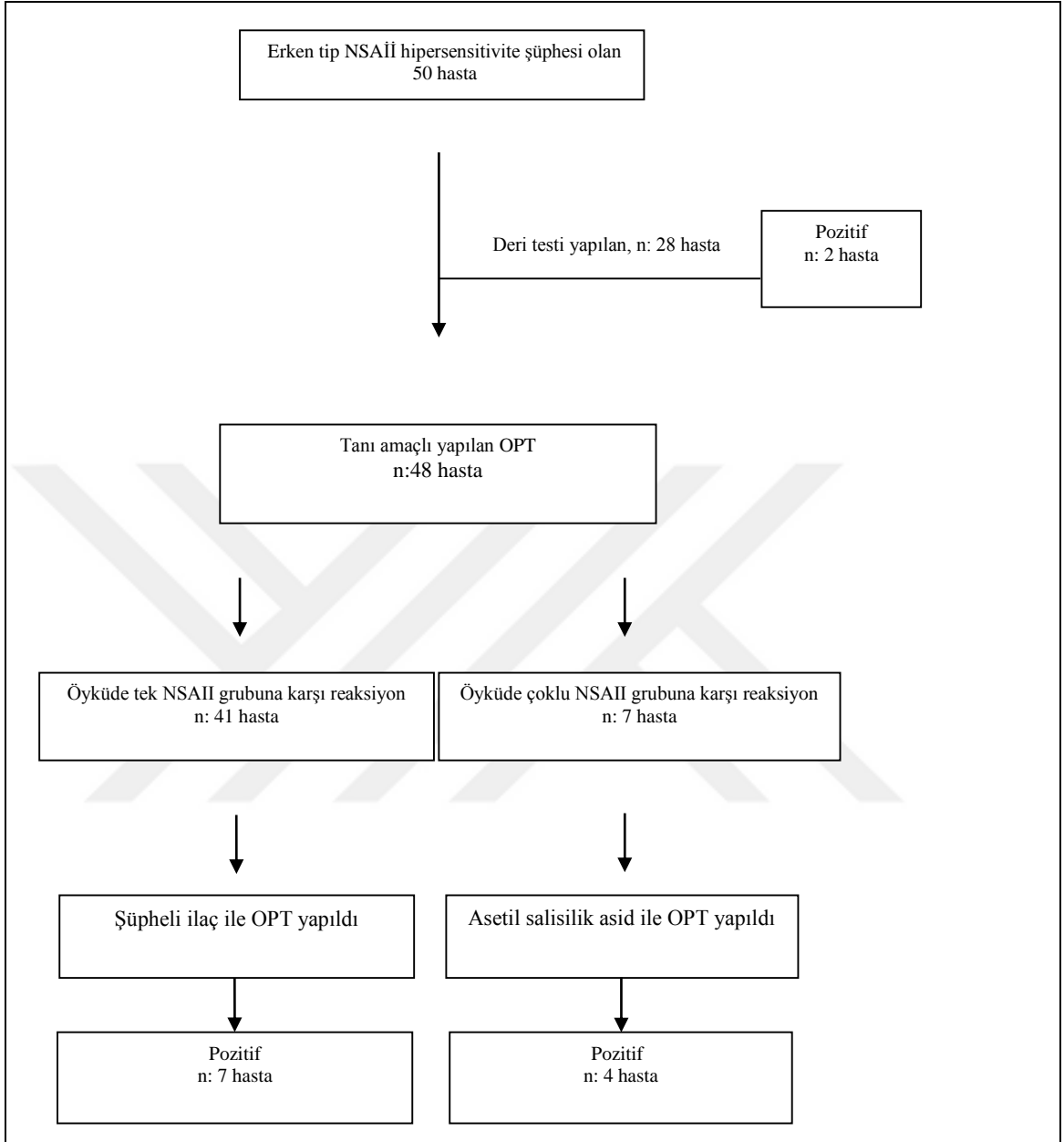
	n	%
İbuprofen	23	46
Asetaminofen	20	40
Metamizol sodyum	6	12
Asetil salisilik asid	3	6
Naproxen sodyum	3	6
Ketoprofen-propiyonik asid	3	6
Tolmetin sodyum	1	2

Öyküde NSAİİ ile gelişen hipersensitivite reaksiyonlarına bakıldığında; en sık ürtiker daha sonra kaşıntı ve anjiyoödem gelişmişti. Anafilaksi ise 3 hastada (%6) gelişmişti. Öyküde NSAİİ' lere karşı gelişen erken tip hipersensitivite reaksiyonları Tablo 26' de özetlenmiştir.

Tablo 26. Öyküde NSAİİ' lere karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonlarının dağılımı

	n	%
Ürtiker	33	66
Kaşıntı	28	56
Anjiyoödem	24	48
Flaşing	3	6
Anafilaksi	3	6

Erken tip NSAİİ hipersensitivite öyküsü ile başvuran hastaların 28' ine deri prik/intradermal testler yapıldı. İki hastada intradermal test pozitif bulundu. Bu ilaçlardan biri asetaminofen idi diğeri ise metimazol sodyum idi. Deri testi için ilacın ampul formu bulunmayan yada deri testleri negatif sonuçlanan toplam 48 hastaya oral provokasyon testi yapıldı. Bu hastalardan 7' sine birden fazla NSAİİ grubu ile reaksiyon tarifledikleri için asetil salisilik asid ile geriye kalan hastalarda ise reaksiyona neden olmuş şüpheli ilaç ile oral provokasyon testleri yapıldı. Toplam 13 (%26) hastada (2' si intradermal test sonucuna göre, 11' i oral provokasyon test sonucuna göre) NSAİİ hipersensitivitesinin olduğu ispatlanmış oldu. Çalışmaya alınan hastalara, öyküden tanıya gidene kadar izlenen algoritma şekil 3' de gösterildi.



Şekil 3. Çalışma için, öyküden tanıya gidilene kadar izlenen çalışma algoritması

4.2. Hastaların öykülerinde, ispatlanmış erken tip NSAİİ hipersensitivitesini ön gören klinik faktörler

Oral provokasyon testi veya deri testi sonucuna göre NSAİİ' lere karşı erken tip hipersensitivitesi olduğu ispatlanan hasta grubu ile hipersensitivitesi olmadığı ispatlanan hasta grubu karşılaştırıldıklarında; oral provokasyon testi pozitif olan grupta, hastaların 6 yaşından büyük olması ($p=0,006$), ailelerinde NSAİİ ile hipersensitivite öyküsünün olması ($p=0,039$), birden fazla NSAİİ grubuna karşı erken tipte hipersensitivite

öyküsünün olması ($p=0,01$) ve reaksiyonun ilaç alımından sonraki ilk 1 saat içerisinde ortaya çıkması daha fazla idi ($p=0,004$). Her iki grup arasında cinsiyet ($p=0,174$), daha önce NSAİİ' lere karşı erken tip hipersensitivite öyküsünün olması ($p=0,458$), eşlik eden alerjik hastalıklar ($p=0,720$) ve ilacın verilmiş yolu ($p=0,221$) açısından fark yoktu. İki grubun karşılaştırılması Tablo 27' de gösterildi.

Tablo 27. Oral provokasyon testi (+) olan grup ile (-) olan grubun, öyküdeki klinik önemi olan faktörler açısından karşılaştırılması

	Oral provokasyon testi (+) grup n (%)	Oral provokasyon testi (-) grup n (%)	p-değeri
Cinsiyet, erkek	4 (36,4)	23 (62,2)	0,174
Yaş \geq 6, yıl	9 (81,9)	12 (32,4)	0,006
Daha önce NSAİİ hipersensitivite öyküsü	4 (36,4)	9 (24,3)	0,458
Ebeveynde NSAİİ hipersensitivite öyküsü	4 (36,4)	3 (8,1)	0,039
Eşlik eden alerjik hastalık	4 (36,4)	11 (29,7)	0,720
Çoklu NSAİİ hipersensitivite öyküsü	5 (45,5)	3 (8,1)	0,010
Reaksiyonun ilk 1 saat içerisinde gelişmesi	10 (90,9)	13 (35,1)	0,004
İlacın verilmiş yolu, oral	9 (81,8)	35 (94,6)	0,221

NSAİİ' lere karşı erken tip hipersensitivite tarifleyen hastaların öykülerinden, gerçekten erken tip NSAİİ hipersensitivitesi olduğunu (deri testleri ve/veya oral provokasyon testleri ile ispatlanan) ön gören faktörleri belirlemek için istatistiksel olarak anlamlı olan yada klinik önemi olan faktörler lojistik regresyon modeli analizine dahil edildi. Lojistik regresyon modeline dahil edilen faktörler; hasta yaşının 6 yıldan büyük olması, ebeveynde NSAİİ' lere karşı hipersensitivitenin olması, birden fazla NSAİİ grubuna hipersensitivite öyküsü, reaksiyonun ilk 1 saat içerisinde ortaya çıkması, öyküde gelişen reaksiyonun anafilaksi karakterinde olması ve periferik eozinofilinin varlığı idi. Lojistik regresyon analiz sonucuna göre; öyküde reaksiyonun ilaç alımından sonra ilk 1 saat içerisinde ortaya çıkması (OR: 22,81, 95%CI: 1,520-342,457, $p=0,024$) ve birden fazla NSAİİ grubuna karşı erken tipte hipersensitivitenin olması (OR: 22,85, 95%CI: 1,337-390,554, $p=0,031$) gerçek NSAİİ hipersensitivitesini ön gören faktörler olarak belirlendi. Lojistik regresyon analizi sonucu Tablo 28' da özetlendi.

Tablo 28. Lojistik regresyon modeli: Hastanın klinik öyküsünden gerçek NSAİİ hipersensitivitesinin olduğunu ön gören faktörler

	Beta	Odds ratio	95% CI	p-değeri
Reaksiyonun ilk 1 saat içerisinde gelişmesi	3,127	22,81	1,520-342,457	=0,024
Öyküde çoklu NSAİİ hipersensitivitesinin olması	3,129	22,85	1.337-390,554	=0,031
Ebeveynde NSAİİ hipersensitivite öyküsü	2,886	17,93	0,848-379,090	=0,064

Lojistik regresyon modeli analizine dahil edilen değişkenler: Reaksiyonun ilk 1 saat içerisinde gelişmesi, öyküde çoklu NSAİİ hipersensitivite öyküsü, ebeveynde NSAİİ hipersensitivite öyküsü, hastanın 6 yaşından büyük olması, gelişen reaksiyonun anafilaksi şeklinde olması, periferik eozinofilinin olması

5. TARTIŞMA

İlaç reaksiyonları ilaçların istenmeyen ya da zararlı olabilen etkileridir. İstenmeyen ilaç reaksiyonlarının sıklığı genel popülasyonda yaklaşık %7 iken yatan hastalarda %10-20 arasında bildirilmektedir. İlaç alerjileri tüm istenmeyen ilaç reaksiyonlarının yaklaşık %10-15' ini oluşturmaktadır (5). İlaç alerjileri ani ortaya çıkan ve hayatı tehdit edebilen reaksiyonlardır. Klinik pratikte, hastalar ortaya çıkan çeşitli istenmeyen ilaç reaksiyonlarını ilaç alerjisi olarak bildirebilmektedir. Hekimler ise çoğu zaman tanısal testler yapmadan sadece klinik öyküye ve hasta ya da hasta yakınının beyanına dayalı olarak ilaç alerjisi tanısı koymaktadır. Dolayısıyla, sadece ilaç alerjisi şüphesi çoğu zaman gereksiz ilaç alerjisi tanısının konulmasına ve tedavide daha pahalı ve daha az etkin olan ve yan etkisi daha fazla ilaçların reçete edilmesine neden olmaktadır. En sık görülen ilaç alerjilerine bakıldığında ilk sırayı antibiyotikler almaktadır. Bunu non steroid anti inflamatuvar ilaçlar izlemektedir (31).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar; antipiretik, analjezik ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle çocuklarda sık kullanılan ilaçlardır (29). NSAİİ' ler, ilaçlara bağlı hipersensitivite reaksiyonlarının en sık nedenlerinden biridir. Bu durumun, NSAİİ' lerin sık kullanılması, hastaların genetik özellikleri ve ilaçların kimyasal yapısıyla ilişkili henüz tam olarak açıklanamayan nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (132,133). NSAİİ kullanımı sırasında döküntü, anjiyoödem, nefes darlığı, burun akıntısı/tıkanıklığı gibi semptom veya bulgular nedeniyle ilaç allerjisi ön tanısıyla çocuk allerji kliniklerine yönlendirilen hastalar, günlük pratikte önemli yer tutmaktadır. Belirtilen bulguların geliştiği sırada, genellikle birden fazla farklı grup ilaç kullanımı da (antibiyotik, antigribal, birden fazla ateş düşürücü gibi) söz konusu olur. Klinik tablo bu sırada kullanılan herhangi bir ilaç, o andaki ateş, infeksiyon ya da belirtilen durumların birlikte oluşturdukları etki nedeniyle de ortaya çıkmış olabilir (132). Böyle bir durumda tanıyı, sadece öyküyle koymak yanıltıcı olabilir. NSAİİ kullanımı sırasında tariflenen reaksiyonların, farklı zamanlarda benzer ilaçların alımıyla tekrarlanması, öyküde anafilaksi gibi akut ve ağır reaksiyon tariflenmesi NSAİİ hipersensitivitesini destekleyebilir fakat tanı koymakta her zaman yeterli olmayabilir (2,53,134-136). Kesin tanı için, reaksiyon sırasında kullanılan tüm ilaçlarla tanıya yönelik araştırmaların yapılması gerekir (1). NSAİİ hipersensitivitesi tanısı için bu araştırmalar çoğunlukla provokasyon testleri ve daha az sıklıkla deri prik ve intradermal (İD) testlerle yapılır.

Çalışmamızda da NSAİİ hipersensitivitesi tarifleyen hastalara yapılan diagnostik testler sonucu sadece dörtte birinde gerçekten NSAİİ hipersensitivitesi olduğunu belirledik. Bu nedenle NSAİİ ile hipersensitivite reaksiyonu tarifleyen hastalarda öyküye dayanarak tanı konulmamalı gerekli hastalarda deri testleri ve provokasyon testleri gibi ileri tetkikler yapılmalıdır.

Çocuklarda, erişkinlerde görülen her tip NSAİİ hipersensitivite gözlenebilir (1). NSAİİ hipersensitivite, oluş mekanizmasına göre iki ana gruba ayrılır: immünolojik olanlar ve immünolojik olmayanlar. İmmünolojik olmayan mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar, diğer gruba göre daha sık görülür. İmmünolojik olmayanlar NSAİİ' ler arasında çapraz reaksiyon vardır. Bu gruptaki reaksiyonlar, NSAİİ' lerin farmakolojik etkileri ile siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimini inhibe etmesiyle açıklanmaktadır. Araşidonik asit metabolizmasında yer alan bu enzimin inhibisyonuyla prostanoit (prostaglandin, prostasiklin, tromboksan) üretimi azalmakta, 5-lipooksijenaz aktive olarak sisteinil lökotrienler artmaktadır. Meydana gelen semptomlar artan lökotrienlerin etkisiyle oluşmaktadır (133). İmmünolojik mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar da; NSAİİ' ler arasında çapraz reaksiyon yoktur. Ig E aracılı ya da geç tip immünolojik mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle immünolojik olmayan mekanizmalar ile gelişen hastalarda deri testleri ile tanı konulamamaktadır ve şüpheli ilaç ile provokasyon testleri yapılmalıdır. Buna karşın immünolojik mekanizmalar ile ortaya çıkan reaksiyonlarda ise eğer şüpheli ilacın ampul formu varsa Ig E aracılı reaksiyonu ortaya çıkarmak için deri prik ve/veya intradermal testler yapılmaktadır. Geç tip reaksiyonları ortaya çıkarmak için ise deri yama testleri yapılmaktadır. Biz de çalışmamızda immünolojik mekanizmalar ile erken tip reaksiyonun ortaya çıktığını düşündüğümüz hastalarda eğer ilacın ampul formu var ise deri prik /intradermal testler yaptık. Test sonucu negatif olan veya immünolojik olmayan mekanizmalar ile reaksiyon geliştiğini düşündüğümüz hastalarda ise provokasyon testleri yaparak tanıya gittik.

Yapılan çalışmalar NSAİİ içerisinde en sık hipersensitiviteye neden olan ilacın ibuprofen olduğunu göstermiştir. Yetişkinlerde ise yapılan çalışmalarda hipersensitiviteye en sık neden olan NSAİİ ise asetilsalisilik asid olarak bulunmuştur (3,137). Bu NSAİİ grupları arasındaki farklılığın nedeni muhtemel ki bu ilaçların kullanım sıklığına bağlıdır. Çocuk yaş grubunda en sık antipiretik olarak asetaminofen ve ibuprofen kullanılmaktadır. Ancak ibuprofen daha potent bir COX-1 inhibitörü

olduğundan dolayı, ibuprofen ile hipersensitivite daha sık görülmektedir. Bu çalışmalarını destekler şekilde çalışmamızda da en sık NSAİİ hipersensitivitesine bağlı gelişen reaksiyon ibuprofene bağlıydı. Bunu sırasıyla asetaminofen ve metimazol sodyuma bağlı hipersensitivite izliyordu.

NSAİİ ile gelişen reaksiyonlar ürtiker anjiyoödem, kaşıntı anafilaksi gibi erken tip reaksiyonlar olabileceği gibi makülopapüler döküntü, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrozis gibi geç tip reaksiyonlar da olabilir. NSAİİ' lerde ilaç alımından sonra ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkan reaksiyonlar erken tip, 24 saatten sonra ortaya çıkan reaksiyonlar geç tip ilaç reaksiyonları olarak adlandırılmaktadır. Erken tip reaksiyonların semptomlardan yola çıkarak immünolojik ya da non immünolojik mekanizmalar ile ortaya çıktığını tespit etmek mümkün değildir. Ancak öyküde birden fazla NSAİİ hipersensitivitesi tarifleyen hastalarda NSAİİ arası çapraz reaksiyon olabileceği düşünülmektedir. Çapraz reaksiyon immünolojik olmayan (COX-1 inhibisyonu) mekanizmalar ile ortaya çıkan reaksiyonlarda rol almaktadır. Bu nedenle çalışmamızda tek bir NSAİİ ile reaksiyon öyküsü varsa, öncelikle eğer ampul formu varsa şüpheli ilaç ile deri testleri yapıldı. Eğer testler negatif ise aynı ilaç ile hastaya oral provokasyon testi yapıldı. Ancak birden çok NSAİİ grubuna hipersensitivite öyküsü varsa immünolojik olmayan mekanizmalar ile reaksiyonun olabileceğini düşündük. Bu nedenle bu hastalarda güçlü bir COX-1 inhibitörü olan asetil salisilik asid ile oral provokasyon testleri yaptık.

NSAİİ' lere bağlı gelişen hipersensitivite reaksiyonları kütanöz, solunum ve ürtiker/anjiyoödem şeklinde ortaya çıkmaktadır. Hem immünolojik hem de non immünolojik mekanizmalarda çoğunlukla ürtiker/anjiyoödem görülmektedir. Ancak immünolojik olmayan mekanizmalarda, ürtiker/anjiyoödeme ek olarak hastalarda NSAİİ ile şiddetlenen solunum yolu rahatsızlıkları ve kütanoz hastalıklar ağırlıklı görülürken, immünolojik mekanizmalarda ise ürtiker/anjiyoödeme ek olarak anafilaksi ve geç tip hipersensitivite reaksiyonları görülmektedir (3). Çalışmamızda ise erken tip NSAİİ hipersensitivitesi ile başvuran hastalarımızda en sık görülen reaksiyon ürtiker idi. Bunu kaşıntı ve anjiyoödem izliyordu.

Yapılan çalışmalar eşlik eden alerjik hastalıkların olmasının hastalarda NSAİİ hipersensitivite gelişimi için risk teşkil etmediklerini göstermiştir (2). Yılmaz ve ark.larının (2) çocuklar üzerine yaptıkları çalışmada hastaların kendilerinde astım, alerjik

rinit gibi hastalıkların olmasının NSAİİ hipersensitivitesi için risk teşkil etmediğini göstermiştir. Ancak Yılmaz ve ark.ları, hastaların ailelerinde NSAİİ hipersensitivitesinin olmasının çocukta da NSAİİ hipersensitivite riskini artırdığını göstermiştir. Bu çalışmaya benzer şekilde, çalışmamızda hastanın ebeveyninde NSAİİ hipersensitivitesinin olması NSAİİ hipersensitivite riskini 22 kat artırıyordu. Ayrıca hastanın kendisi veya ebeveyninde atopik bir hastalığın olması NSAİİ hipersensitivite riskinde herhangi bir artışa neden olmuyordu.

Hastaların verdikleri öyküye dayanarak NSAİİ hipersensitivitesi olduğunu söylemek doğru bir yaklaşım değildir. Çünkü öyküye dayanarak NSAİİ hipersensitivitesi olan hastaların ancak dörtte birinde gerçek NSAİİ hipersensitivitesinin olduğu gösterilmiştir (2). Ancak öyküden yolla çıkarak bazı klinik ve epidemiyolojik bulguların varlığı NSAİİ hipersensitivitesini ön görmede yardımcı olabilmektedir. Yılmaz ve ark.larının (2) çocuklar üzerinde yaptığı çalışmada tek yönlü analizde aile öyküsünün olması ve birden fazla NSAİİ grubu ile hipersensitivite öyküsünün olması gerçek NSAİİ hipersensitivitesini ön gören faktörlerdi.

Viola ve ark.ları (138) yetişkinler üzerinde yaptıkları çalışmada kadın cinsiyet, 40 yaşından büyük olmak, erken tip reaksiyon öyküsünün olması, birden fazla NSAİİ grubuna karşı hipersensitivite öyküsünün olması NSAİİ hipersensitivitesini ön gören faktörlerdi. Çalışmamızda ise yaşı 6 yıldan büyük olması, ebeveynde NSAİİ hipersensitivitesinin olması, reaksiyonun ilk bir saat içerisinde ortaya çıkması ve çoklu NSAİİ hipersensitivite öyküsünün olması, tek yönlü analizde gerçek NSAİİ hipersensitivitesinin olabileceğini ön gören faktörlerdi. Ancak NSAİİ hipersensitivitesini ön gören bağımsız risk faktörlerini belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizinde ise bir takım faktörler yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (134). Balance-Lopez ve ark.ları (134) yetişkin yaş grubunda yaptığı çalışmada kadın cinsiyet, reaksiyonun ilaç alımından sonra ilk 1 saat içerisinde ortaya çıkması ve çoklu NSAİİ hipersensitivite öyküsünün olması, gerçek NSAİİ hipersensitivitesini ön gören bağımsız risk faktörleri olduğunu rapor etmiştir. Yılmaz ve ark.ları (2) çocuklar üzerinde yaptığı çalışmada ailede NSAİİ hipersensitivite öyküsünün olmasının gerçek NSAİİ hipersensitivitesini ön gören bağımsız risk faktörü olduğunu rapor etmiştir. Çalışmamızda ise reaksiyonun ilaç alımından sonra ilk 1 saat içerisinde ortaya çıkması ve çoklu NSAİİ hipersensitivite öyküsünün olması gerçek NSAİİ hipersensitivitesini ön gören

bağımsız risk faktörleri idi. Reaksiyonun ilaç alımından sonra ilk 1 saat içerisinde ortaya çıkması gerçek NSAİİ hipersensitivite olma olasılığını 22.81 kat artırırken, öyküde çoklu NSAİİ hipersensitivitesinin olması ise gerçek NSAİİ hipersensitivite ihtimalini 22.85 kat artırıyordu. Bu nedenle çoklu NSAİİ hipersensitivite öyküsünün olması ve gelişen reaksiyonun ilk 1 saat içerisinde ortaya çıkması gelişen reaksiyonun gerçek NSAİİ hipersensitivitesi olabileceğini düşündürmelidir.

Sonuç olarak, erken tip NSAİİ hipersensitivite öyküsü veren hastalarda; öyküye dayanarak tanı konulmamalı gerekli hastalarda deri testleri ve oral provokasyon testleri yapılmalıdır. Öyküde NSAİİ hipersensitivite öyküsü olan hastaların yaklaşık dörtte birinde gerçek NSAİİ hipersensitivitesi vardır. Tanıyı kesinleştirmek için deri testleri ve/veya oral provokasyon testlerinin yapılma imkanının olmadığı birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarında ise öyküde reaksiyonun ilk 1 saat içerisinde ortaya çıkması ve çoklu NSAİİ grubuna hipersensitivitesinin olması hastanın gerçekten NSAİİ hipersensitivitesinin olabileceğini düşündürmelidir. Bu nedenle öyküde ilk 1 saat içerisinde reaksiyonu olan hastalarda ve/veya birden fazla NSAİİ grubuna karşı hipersensitivitesi olan hastalarda ileri tetkikler yapıp, tanı kesinleştirilene kadar şüpheli ilacı kullanmaması önerilmelidir.

SONUÇ

1. Çalışmaya, çalışma kriterlerini karşılayan ve dosya kayıtları tam olan toplam 50 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 22 (%44)' si kız ve 28 (%56)' i erkek idi.
2. Çalışmaya alınan hastalardan daha öncesinde NSAİİ ile erken tip hipersensitivite reaksiyonu tarifleyen 13 hasta (%26) vardı. Hastaların 8 (%16)' i birden fazla NSAİİ grubuna karşı erken tipte reaksiyon tarifliyordu.
3. Hastaların 7 (%14)' sine astım, 7 (%14)' sine alerjik rinit ve 8 (%16)' ine besin alerjisi eşlik ediyordu.
4. NSAİİ' lere karşı gelişen erken tip reaksiyonların %50'si ilk 1 saat içerisinde gelişmişti.
5. NSAİİ' lere hipersensitivite geliştiren hastalarda, ilaç etiyojilerine bakıldığında en sık reaksiyona neden olan NSAİİ ibuprofen idi.
6. NSAİİ ile gelişen hipersensitivite reaksiyonlarına bakıldığında; en sık ürtiker daha sonra kaşıntı ve anjiyoödem gelişmişti.
7. NSAİİ hipersensitivite öyküsü ile başvuran hastaların 28' ine deri prik /intradermal testler yapıldı. İki hastada intradermal test pozitif bulundu. Bu ilaçlardan biri asetaminofen idi diğeri ise metimazol sodyum idi.
8. Toplam 13 (%26) hastada (2' si intradermal test sonucuna göre, 11' i oral provokasyon test sonucuna göre), NSAİİ hipersensitivitesinin olduğu ispatlanmış oldu.
9. NSAİİ' lere karşı erken tip hipersensitivitesi olduğu ispatlanan hasta grubu ile hipersensitivitesi olmadığı ispatlanan hasta grubu tek yönlü analiz ile karşılaştırıldıklarında; oral provokasyon testi pozitif olan grupta, hastaların 6 yaşından büyük olması ($p=0,006$), ailelerinde NSAİİ ile hipersensitivite öyküsünün olması ($p=0,039$), birden fazla NSAİİ grubuna karşı erken tipte hipersensitivite öyküsünün olması ($p=0,01$) ve reaksiyonun ilaç alımından sonraki ilk 1 saat içerisinde ortaya çıkması daha fazla idi ($p=0,004$).
10. Öyküden NSAİİ hipersensitivitesini ön gören bağımsız faktörleri belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu analizin sonucuna göre; öyküde reaksiyonun ilaç alımından sonra ilk 1 saat içerisinde ortaya çıkması (OR: 22,81, 95%CI:

1,520-342,457, $p=0,024$) ve birden fazla NSAİİ grubuna karşı erken tipte hipersensitivitenin olması (OR: 22,85, 95%CI: 1,337-390,554, $p=0,031$) gerçek NSAİİ hipersensitivitesini ön gören bağımsız faktörler olarak belirlendi.



KAYNAKLAR

1. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA²LEN/HANNA. *Allergy* 2011;66:818-29.
2. Yılmaz Ö, Ertoy Karagöl IH, Bakirtaş A, et al. Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy* 2013;68:1555-61.
3. Yılmaz Ö, Ertoy Karagöl Hİ, Bakirtaş A, et al. Çocuklarda nonsteroid antiinflatuvar ilaç hipersensitivitesi/Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children *Asthma Allergy Immunol* 2014;12:123-9.
4. Johansson SG, Bieber T, Dahi R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 713:832-6.
5. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 43-61.
6. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 259-73.
7. Solensky R, Mendelson LM. Drug Allergy. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha R, (eds). *Pediatric allergy: principles and practice*. 2nd ed. Saunders: China; 2010: 616-30.
8. Demoly P, Viola M, Rebelo Gomes E, et al. Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. In: Pichler EJ (ed). *Drug Hypersensitivity*, Karger Basel, Switzerland 2007.
9. Schyder B, Pichler WJ. Mechanisms of drug induced allergy. *Mayo Clin Proc* 2009;84:268-72.
10. Pichler W. J. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 24 2004; 373-94.
11. Sanderson JP, Naisbitt DJ, Farrell J. Sulfamethoxazole and its metabolite nitroso sulfamethoxazole stimulate dendritic cell costimulatory signals. *J Immunol* 2007;178:5533-42.

12. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen specific Immune receptors: p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:301-5.
13. Pichler WJ. Direct T cell stimulations by drug by passing the Innate immune System. *Toxicology* 2005;209:95-100.
14. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions new concepts. *Clin Exper Allergy* 2007;37:989-99.
15. Wu Y, Farrell J, Pirmohamed M. Generation and characterization of antigen specific CD4+, CD8+ and CD4+CD8+ T-cell clones from patients with carbamazepine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:973-81.
16. Çelik GE, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Wesley Burks A, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RE, O'Hehir ER (eds). 8 ed. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. Elsevier Saunders. 2014:1274-95.
17. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, et al. Drug hypersensitivity reactions: Pathomechanism and clinical symptoms. *Med Opin N Am* 2010;94:645-64.
18. Christensen LH, Holm J, Lund G. Several distinct properties of the IgE repertoire determine effector cell degranulation in response to allergen challenge *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:298-304.
19. Pumphrey R. Anaphylaxis: Can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:285-90.
20. Brockow K, Romano A, Aberer W, et al. European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media a European multicenter study *Allergy* 2009;64:234-41.
21. Mertes PM, Lambert M, Gueant-Rodriguez RM. Perioperative anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:429-51.
22. Sampson HA, Nunez-Furlong A, Campbell RL. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:391-7.
23. Brockow K, Ring J. Classification and pathophysiology of radiocontrast media hypersensitivity. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:157-69.
24. Schabelman E, Witting M. The relationship of radiocontrast iodine, and seafood allergies: a medical myth exposed. *J Emerg Med* 2010;39:701-7

25. Demçly P, Bousguet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:305-10.
26. Caubet J, Pichler WJ, Eigenmann PA. Educational case series: Mechanisms of drug allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:559-67
27. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, et al. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987; 107: 204-15.
28. Yates AB. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. *Am J Med* 2008; 121: 572-6.
29. Martín-Muñoz F, Moreno-Ancillo A, Domínguez-Noche C, et al. Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999;9:172-7.
30. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 2012;32:1491-502.
31. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309–16.
32. Settiple RA, Constantine HP, Settiple GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. *Epidemiology and review. Allergy* 1980; 35:149–54.
33. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, et al. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597–1601.
34. Kasper L, Sladek K, Duplaga M, et al. Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. *Allergy* 2003;58:1064–66.
35. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434.
36. Kim JE, Kountakis SE. The prevalence of Samter’s triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 2007;86:396–9.
37. Erbagci Z. Multiple NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria is correlated with delayed, pronounced and prolonged autoreactivity. *J Dermatol* 2004;31:376–82.
38. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1033– 40.

39. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L, et al. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985–1996). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:27–32.
40. Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993;268:6610-4.
41. Stevenson DD. Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004;24:491-505.
42. Kowalski M.L, Makowska J.S. Seven Steps to the Diagnosis of NSAIDs Hypersensitivity: How to Apply a New Classification in Real Practice?. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7:312-20.
43. Quiralte J, Blanco C, Delgado J, et al. Challenge based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory- drug-induced-reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:182–8.
44. Asero R. Oral aspirin challenges in patients with a history of intolerance to single nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2005;35:713–6.
45. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:13926–31
46. Kowalski ML, Stevenson DD. Classification of reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin NAm* 2013;33:135-45.
47. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219-32.
48. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:177-80.
49. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for nonsteroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84:101–6
50. Bavbek S, Dursun B, Dursun E, et al. The prevalence of aspirin hypersensitivity in patients with nasal polyposis and contributing factors. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:477-5.

51. Bavbek S, Yilmaz F, Çelik G, et al. Prevalence of aspirin- exacerbated respiratory disease in patients with asthma in Turkey: a cross-sectional survey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:225-30.
52. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAAd/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:1111-8.
53. Dona F, Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy* 2011;41:86-95.
54. Mastalerz L, Setkovicz M, Sanak M, et al. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:771-5.
55. Mero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1095-8.
56. Asero R, Bavbek S, Blanca M, et al. Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs: An Expert Panel Review. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160:126-33.
57. Cantoa MG, Andreub I, Fernandez J, et al. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:293-7.
58. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, et al. IgE- mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:882-8.
59. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683-93.
60. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Immunol Clin North Am* 2009;29:405-18.
61. Volcheck GW. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. *Immunol Clin North Am* 2004;24:357-71.
62. McKenna JK, Lieferman KM. Dermatologic drug reactions. *Immunol Clin North Am* 2004;24:399-423.
63. Bircher AJ, Scherer K. Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Med Clin North Am* 2010;94:711-25.

64. Yawalkar N. Drug-induced exanthems. *Toxicology* 2005; 209: 131-4.
65. DeSwarte RD, Patterson R. Drug Allergy. In: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA (eds). *Allergic diseases, diagnosis and management*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ 1977: 317-410.
66. Gruchalla RS. Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:475-88.
67. Noguera-Morel L, Hernández-Martin A, Torrelo A. Cutaneous Drug Reactions in the Pediatric Population. *Pediatr Clin NAm* 2014;61:403-26.
68. Adkinson NE Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:567.
69. Moseley EK, Sullivan TJ. Allergic reactions to antimicrobial drugs in patients with a history of prior drug allergy *J Allergy Immunol* 1991;87:226.
70. Britchgi M, von Greyerz S, Burkhart C, et al. Molecular aspects of drug recognition by specific T cells. *Curr Drug Targets* 2003; 4:1-11.
71. Kowalski ML, Woszczek G, Bienkiewicz B, et al. Association of pyrazolone drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigens. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1353-8.
72. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7 and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359(9308):727-32.
73. Pirmohamed M, Lin K, Chadwick D, et al. TNF alpha promoter region gene polymorphisms in carbamazepine hypersensitivity patients. *Neurology* 2001; 56:890-6.
74. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:554-8.
75. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328:1670-4.
76. Avila PC, Kishiyama JL. Allergic manifestations in AIDS. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996;14:433.
77. Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CM, et al. Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007;6:297-303.
78. Stevenson DD, Kowalski ML. An epidemic of over diagnosing drug allergies. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:92-4.

79. Çolakoğlu B. Clinics and diagnosis in drug allergies. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:5-12.
80. Aberer W, Bircher A, Romano A et al. European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58:854–63.
81. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004; 140:1001–6.
82. Çelik GE, Karakaya G, Oztürk AB, et al. Drug allergy in tertiary care in Turkey: Results of a national survey. The ADAPT study: Adult drug allergy perception in Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 Oct 23. pii: S0301-0546(13)00234-6.
83. Mayorga C Sanz ML, Gamboa PM, et al. Immunology Committee of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology of the SEAIC. In vitro diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:103-9.
84. Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.
85. Flamilton RG, Franklin Adkinson N Jr. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:213-25.
86. Çelik G, Bavbek S, Mısırlıgil I, et al. Release of cysteinyl leukotrienes with aspirin stimulation and effect of prostaglandin E2 on this release. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1615-22.
87. Bavbek S, Dursun AB, Birben E, et al. Cellular allergen stimulation test with acetylsalicylic acid lysine is not a useful test to discriminate between asthmatic patients with and without acetylsalicylic acid sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149:58-64.
88. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter study. I. Clinical findings and in vitro diagnosis. *J investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:355-69.

89. Kowalski ML, Ptasinska A, Jedrzejczak M, et al. Aspirin- triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes is a specific and sensitive Aspirin-Sensitive Patients Identification Test(ASPI Test). *Allergy* 2005;60:II39-45.
90. Korosec P, Tisler U, Bajrovic N, et al. Acetylsalicylic acid-triggered 15-HETE generation by peripheral leukocytes for Identifying ASA sensitivity. *Respir Med* 2011;105:S81-S83.
91. Sainte-Laudy J, Valon C, Guerin JC. Analyse de l'expression membranaire du marqueur CD63 par activation du basophile humain. Application au diagnostic allergologique. *Allergie Immunol* 1994;26:211-4.
92. Sturm EM, Kranzelbinder B, Heinemann A, et al. CD203c-based basophil activation test in allergy diagnosis: characteristics and differences to CD63 upregulation. *Cytometry Part B. (Clinical Cytometry)* 2010;78B:308-18.
93. Song WJ, Chang YS. Recent applications of basophil activation tests in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Asia Pacific Allergy* 2013;3:266-80.
94. Gamboa P, Sanz ML, Caballero MR, et al. The flowcytometric determination of basophil activation induced by aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is useful for in vitro diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1448-57.
95. Sanz ML, Gamboa P, De Weck AL. A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:58-72.
96. Rodriguez-Trabado A, Câmara-Hijón C, Ramos-Cantariño A, et al. Basophil activation test for the in vitro diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:241-9.
97. Çelik GE, Schroeder JT, Hamilton RG, et al. Effect of in vitro aspirin stimulation on basophils in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1522-31.
98. Bavbek S, İkindoğulları A, Dursun AB, et al. Upregulation of CD63 or CD203c alone or in combination is not sensitive in the diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:261-70.

99. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome: a multicenter study. II. Basophil activation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and its impact on pathogenesis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20:39-57.
100. Lague I, Leyva L, Jose Torres M, et al. In vitro T cell responses to beta lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy* 2001;56:611-8.
101. Beeler A, Zaccaria L, Kawabata T, et al. CD69 upregulation on T cells as an in vitro marker for delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy* 2008;63:181-8.
102. Barbaud A. Place of drug skin tests in investigating systemic cutaneous drug reactions. In: Pichler WJ (ed). *Drug Hypersensitivity*. Basel, Switzerland: Karger; 2007:366-79.
103. Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des* 2008;14:2778-91.
104. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183-93.
105. Kränke B, Aberer W. Skin testing for IgE-mediated drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:503-16.
106. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, et al. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Derm* 2001;45:321-8.
107. Barbaud A. Skin testing in delayed reactions to drugs. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29:517-35.
108. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, et al. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:6-15.
109. Demoly P, Bousquet J, Manderscheid JC, et al. Precision of skin prick and puncture tests with nine methods. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:758-62.
110. Bodtger U, Jacobsoen CR, Poulsen LK, et al. Long-term repeatability of the skin prick test is high when supported by history or allergen-sensitivity tests: a prospective clinical study. *Allergy* 2003;58:1180-6.
111. Host A, Halken S. Practical aspects of allergy-testing. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:312-8.

112. Eckman J, Saini SS, Hamilton RG. Diagnostic evaluation of food-related allergic diseases. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2009;5:2.
113. Ulrich G, Schmutz JL, Trechot R et al. Sensitization to petrolatum: an unusual cause of false positive drug patch tests. *Allergy* 2004;59:1006-9.
114. Bafiljaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005;209:209-16
115. Bruynzeel DP, Ferguson J, Andersen K, et al. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2004;18:679-82.
116. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 968-74.
117. Macias E, Ruiz A, Moreno E, et al. Usefulness of intradermal test and patch test in the diagnosis of non-immediate reactions to metamizol. *Allergy* 2007; 62:1462-4.
118. Ordoqui E, De Barrio M, Rodriguez VM, et al. Cross-sensitivity among oxicams in piroxicam-caused fixed drug eruption: two case reports. *Allergy* 1995; 50:741-4.
119. Riezzo I, Bello S, Neri M, et al. Ceftriaxone intradermal test-related fatal anaphylactic shock: a medico-legal nightmare. *Allergy* 2010;65:130-1.
120. Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests: up-date and novel approaches. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:12.
121. Bousquet PJ, Gaeta F Bousquet-Rouanet L, Lefrant JY, et al. Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008; 14:2792-2802
122. Aberer W, Kranke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29:567-84.
123. Rerkpattanapit T, Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:299-304.
124. Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, et al. A diagnostic protocol for evaluating non-immediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186-90.
125. Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, et al. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax* 2000;55:921-4.

126. Nizankovvska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, et al. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15:863-9.
127. Batinac T, Sotosek Tokmadiic V, Peharda V, et al. Adverse reactions and alleged allergy to local anesthetics: Analysis of 331 patients. *J Dermato!* 2013;40:522-7.
128. Grims RH, Krânke B, Aberer W. Pitfalls in drug allergy skin testing: false-positive reactions due to (hidden) additives. *Contact Derm* 2006;54:290-4.
129. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:585-606.
130. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357-66.
131. Scherer K, Brockow K, Aberer W, et al. ENDA, the European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions an EAAO position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;68:844-52.
132. Çelik G, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy*. 7th ed. China, 2009:1205-26.
133. Ayuso P, Blanca-López N, Doña I, et al. Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1097-109.
134. Blanca-Lopez N, J Torres M, Doña I, et al. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy* 2013;43:85-91.
135. Zisa G, Riccobono F, Bommarito L, D'Antonio C, et al. Provocation tests with the offending nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with urticaria/angioedema reactions. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:421-6.
136. Hassani A, Ponvert C, Karila C, et al. Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur J Dermatol.* 2008 ;18:561-5

137. Bavbek S, Celik G, Özer F, et al. Safety of Selective COX-2 Inhibitors in Aspirin/Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-Intolerant Patients: Comparison of Nimesulide, Meloxicam, and rofecoxib. *J Asthma*. 2004;41:67-75.
138. Viola M, Quaratino D, Gaeta F, et al. Etoricoxib tolerability in patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143:103–8.



EKLER

Ek 1. İspatlanmış NSAII Alerjisini Ön Gören Prediktif Faktörler

Adı Soyadı:

Dosya No:

Yas :

Telefon:

Cinsiyet: E K

Akraba Evliliği: VAR YOK

Alerjik reaksiyon geliştiği düşünülen ilaç/ilaçlar (tekli yada çoklu ilaç alerjileri için):

Birden fazla grup NSAII alerjisi öyküsü var mı: VAR YOK

İlacın verilmiş yolu: Oral I.V IM Deri Rektal

Gelişen reaksiyonun karakteri : (anafilaksi, urtiker, flashing, anjiodem, makulopapuler dokuntu, kasıntı, diğerler:.....)

Gelişen reaksiyonun lokalizasyonu (govde, extremitte, dudak, göz kapağı, kulak, el-ayak sırtı, diğerler:.....)

Gelişen reaksiyon lokalizemi yoksa multipl mı? Lokalize Multiple
alanda

Gelişen reaksiyon esnasında enfeksiyon var mıydı ? YOK VAR : ÜSYE,
PNÖMONİ AGE İYE Diğer.....

Daha önce ilaç alerji öyküsü var mı ? YOK VAR

Daha önce ilaç alerji öyküsü varsa hangi ilaç ile: AYNI FARKLI (ilacın adı):

Daha önce aynı ilaç alerji aynı ilaç ile olduysa kaç kez oldu ? :

Eslik eden alerjik hastalık var mı varsa aşağıdakilerden hangisi

Astım, Alerjik rinit, Atopik egzema, Besin alerjisi,
Kr urtiker, Tekrarlayan urtiker

Ailede ilaç alerjisi öyküsü var mı varsa hangi ilaca karşı var: YOK

VAR (İlacın adı):

Ailede ilaç alerji öyküsü varsa kimde: Anne Baba Kardeş

Ailede ilaç alerjisi öyküsü varsa aynı ilaçla mı yoksa farklı bir grup ilaç ile mi?

AYNI FARKLI:.....

Ailede alerjik hastalık var mı? YOK VAR: astım, atopik egzema,

alerjik rinit, besin alerjisi, kr urtiker

Ailede akrabalık öyküsü var mı? YOK VAR

İlac ile deri testi yapıldı mı? HAYIR EVET: Deri prik testi
Intradermal testi Yama Testi

İlac ile yapılan deri testlerinde(SPT/ID/YAMA) pozitiflik var mı? YOK

VAR (ilacın adı):.....

Deri testi pozitif olan ilacın hangi konsantrasyonunda ve hangi deri testinde pozitifliği: mg/dL (SPT / ID / YAMA)

Gelişen reaksiyon ile yapılan deri testleri arasında geçen süre(ay olarak):.....ay

Provakasyon yapıldı mı yapıldıysa hangi ilaçlar ile yapıldı/veriliş şekli:

HAYIR EVET (ilacın adı):..... ..veriliş şekli:

Provakasyonda reaksiyon var mı? HAYIR EVET

Gelişen reaksiyonun karakteri : ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi,
flashing, kasıntı Diğerler:.....

Alternatif ilac ile provakasyon yapıldı mı ? HAYIR EVET(ilacın adı):.....

Alternatif ilac ile provakasyon ile reaksiyon var mı? HAYIR EVET
(ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi, kasıntı, Diğerler:.....)

LAB: Total Ig E :..... Eozinofil yüzdesi:.....

Deri testinde duyarlılık: aeroalerjen:.....

besin:.....