

**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

PENİSİLİN ALERJİSİ PERSİSTANSINDA ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER

DR. ŞAFAK YILDIRIM

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. ADİLE BERNA DURSUN**

**UZMANLIK TEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

RİZE-2018

Her Hakkı Saklıdır.

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PENİSİLİN ALERJİSİ PERSİSTANSINDA ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER

ŞAFAK YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. ADİLE BERNA DURSUN

UZMANLIK TEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RİZE-2018

Her Hakkı Saklıdır.

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PENİSİLİN ALERJİSİ PERSİSTANSINDA ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER

Prof. Dr. Adile Berna DURSUN danışmanlığında, Arş. Gör. Dr. Şafak Yıldırım tarafından hazırlanan bu çalışma, Fakülte Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 13/02/2017 tarihinde İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:13.02.2018

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Adile Berna DURSUN (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Teslime AYAZ (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Remzi AKDOĞAN (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Halil RAKICI (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Yrd. Doç. Dr. İhsan NUHOĞLU (Karadeniz Teknik Üniversitesi)

Prof. Dr. Adnan YILMAZ

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her anlamda örnek aldığım; tecrübeleri, akademik başarısı ve mesleki birikimiyle bana çok şey katan; tez çalışmam süresince benden ilgisini ve bilimsel desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve sevgili hocam Prof. Dr. Adile Berna Dursun'a;

Tezimin istatistik analizinde değerli vaktini ayırıp bana yardımcı olan başta değerli hocam Doç. Dr. Ekrem Kara olmak üzere iç hastalıkları eğitimim süresince ihtiyaç duyduğum her anda yardımını ve desteğini esirgemeyen tüm hocalarıma,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve dostluklarına çok değer verdiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında bana destek olan, beni sevgiyle, özenle yetiştiren, her zaman örnek aldığım, bu günlere gelmemdeki emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim, en büyük destekçilerim canım annem ve babama,

Sevgilerini her zaman içimde hissettiğim, zor günlerimde bana sabırla destek olan, beni her zaman cesaretlendiren sevgili kardeşlerime,
En içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Şafak YILDIRIM
Şubat 2018

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan “Penisilin alerjisi persistansında etkili olan faktörler” başlıklı bu tezin, Yüksek Öğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi’ndeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Şafak YILDIRIM

Uyarı: Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

PENİSİLİN ALERJİSİ PERSİSTANSINDA ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER

Şafak YILDIRIM

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi
Danışmanı: Prof. Dr. Adile Berna DURSUN
2018, 63 sayfa

Giriş: İstenmeyen ilaç reaksiyonları doktor reçetelerini ve pratiğini etkileyen ciddi bir toplum sağlığı sorunudur. İlaç aşırı duyarlılıklarına en sık neden olan ilaçlar arasında beta-laktam (BL) antibiyotikler ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar yer alır.

Klinik pratikte BL antibiyotikler içerisinde en sık penisilin alerjisi ile ve her yaş grubunda karşılaşılmaktadır. Penisilin maruziyeti sonrası gelişen reaksiyonlar deri döküntüsü gibi hafif reaksiyonlardan anafilaksi gibi yaşamı tehdit edecek boyutta ciddi reaksiyonlara kadar çok geniş yelpazede olabilir. Bu yüzden bu ilaçların kullanımları gerek hekimler gerekse hastalarda tedirginlik yaratmaktadır. Birçok durumda gerçekten gerektiği halde penisilin yerine daha az etkili ve daha pahalı olan başka antibiyotikler kullanılmaktadır.

Penisilin alerjisi olan bireylerin, ilaçlardan uzak durulması halinde, 5 yılda %50'sinde, 10 yılda %80'inde tolerans geliştiği gösterilmiştir fakat bu konudaki veriler kısıtlıdır. Diğer yandan hangi hastalarda deri testinin negatifleştiğine dair veri bulunmamaktadır. Her ne kadar penisilin alerjisinin persiste etme olasılığı sayısal olarak az olsa da, halen anafilaksi ve hatta ciddi/ölümcül anafilaksi nedenlerinin başında penisilin alerjileri yer almaktadır. Ölümcül sonuçları nedeniyle penisilin alerjisi persistansında etkili faktörlerin ortaya konması önem arz etmektedir.

Amaç: Penisilin alerjisi tanımlayan bireylerde duyarlılığın persistansında etkili olan faktörleri araştırmak idi.

Metod: Bu araştırmaya 1 Temmuz 2013 ve 31 Aralık 2015 tarihleri arasında penisilin alerjisi nedeniyle başvurup penisilin alerjisi tanımlayan hastalar dahil edilecektir. Hastalara, penisilin alerjisi şüphesinde klinikte İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım Ulusal Rehberi'nin önerisine uygun şekilde yapılmış olan tanısal testlerin sonucunda, duyarlılığı devam eden hastalar ile alerji öyküsü olmasına rağmen bu grup antibiyotikleri sorunsuzca kullanabilen hastaların karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Başvuran 70 erişkin olgudan 14'ü öykülerinin ilaç aşırı duyarlılığı ile ilişkili olmaması; 14'ü acil alternatif ilaç gereksinimi olması, 2'si testleri kabul etmemesi ve 4'ü ise

testleri tamamlamaması nedeni ile değerlendirmeye alınmadı. Penisilin alerjisi öyküsü aşırı duyarlılık reaksiyonu ile uyumlu olan ve tüm testleri yapılan olguların (n=36), 17'sinde (%47) penisilin alerjisinin persiste etmediği, 13'ünde (%36) sadece deri testleri ile, 6'sında (%17) ise deri testleri negatif olmakla birlikte oral provokasyon testleri ile penisilin alerjisinin persiste ettiği gözlemlendi. Penisilin alerjisi persiste eden olguların yaş ortalamalarının penisilin alerjisi persiste etmeyen olgulardan daha küçük olduğu saptandı. Penisilin alerjisi persiste eden olguların %94,7'sinin reaksiyondan sonraki 5 yıl içinde olduğu, 7 yıldan sonra persistansın gözlenmediği tespit edildi.

Sonuç: Penisilin alerjisi öyküsü ile başvuranların %20'sinde sadece öykü ile, alerjik değerlendirme yapılan olguların ise %47'sinde penisilin alerjisi etiketi kaldırılabilmiştir. Penisilin alerjisi persistans tespitinde deri testlerinin yeterli olmadığı %32 olguda bu durumun oral provokasyon testleri ile ortaya konduğu gözlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılığa ulaşılamasa da persistansın daha genç olgularda olduğu gözlenmiştir. İndeks reaksiyondan 5 yıl sonra büyük olasılıkla tolerans gelişebileceği gözlenmiştir.

Yorum: Penisilin alerjisi ile başvuran olgularda öykü 5 yıldan eski olduğunda gereksiz kısıtlamalar yapılmaması için alerjik değerlendirme yapılmalı ve bu değerlendirme detaylı öykü ile birlikte hem deri testlerini hem de oral provokasyon testini içermelidir.

Anahtar Kelimeler: İlaç Aşırı Duyarlılığı, Penisilin Alerjisi, Alerji Persistansı

ABSTRACT

FACTORS AFFECTING PENICILLIN ALLERGY PERSISTENCE

Şafak YILDIRIM

Recep Tayyip Erdogan University

Faculty of Medicine

Department of Internal Medicine

Ph.D. Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Adile Berna DURSUN

2018, 63 pages

Introduction: Unintended drug reactions are a serious public health issue that affects doctors' prescriptions and practice. Drugs that cause drug hypersensitivity most commonly include beta-lactam (BL) antibiotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

In clinical practice, among beta-lactam antibiotics, penicillin allergy is the most frequently encountered with in all age groups. Reactions occurring after penicillin exposure can range from mild reactions such as skin rashes to severe reactions that can be life-threatening, such as anaphylaxis. Therefore, the use of these drugs creates anxiety for both physicians and patients. In most cases, penicillin is replaced by other antibiotics that are less effective and more expensive than penicillin although it is really needed.

Objective: To investigate the factors that affect the persistence of hypersensitivity in subjects with self-reported penicillin allergy.

Method: Subjects admitted to the adult out-patient allergy clinic between July 1, 2013, and December 31, 2015 and report penicillin allergy will be included in this study. Allergological workup was performed according to the recommendations of the National Guide for Approach to Drug Hypersensitivity Reactions and comparison was made between subjects with persistent penicillin allergy and subjects with self-reported penicillin allergy but negative full allergological work-up.

Findings: Out of 70 adult subjects with self-reported penicillin allergy, the clinical history of 14 subjects were not associated with drug hypersensitivity, 14 had an urgent alternative medicine requirement, 2 did not accept the tests, and 4 did not complete the tests. Therefore, these subjects were not included in the evaluation. There were 36 subjects whose penicillin allergy history is consistent with the hypersensitivity reactions and whose all tests were performed. Penicillin allergy was not persistent in 17 (47%) of these patients. Persistence of penicillin allergy was demonstrated with skin tests in 13 (36%) subjects and with oral provocation tests in additional 6 (17%) subjects. The tendency of younger age was determined in subjects with persistent penicillin allergy (46 ± 20 vs. 48 ± 12 y). It was observed that 94.7% of the persistent subjects was evaluated within 5 years after the reaction and there was no persistence 7 years after the original reaction.

Conclusion: Detailed history of original reaction allowed immediate de-labelling in 20% subjects with self-reported penicillin allergy. Penicillin allergy de-labelling was made in 47% of subjects with full allergological evaluation. Skin tests alone could have not been sufficient to remove the penicillin allergy label and persistence of PA was proved by oral provocation test in the 6 subjects. The younger age might be accepted as predictor of penicillin allergy persistence despite of statistically insignificant result. It should also be kept in mind that tolerance may possibly develop 5 years after index reaction.

Comment: An allergic assessment should be performed to avoid unnecessary restrictions when the history is older than 5 years in patients with self-reported penicillin allergy and this assessment should include both skin tests and oral provocation tests along with a detailed history.

Keywords: Drug Hypersensitivity, Penicillin Allergy, Persistence of Allergy

İÇİNDEKİLER

TEZ ETİK BEYANNAMESİ	ii
ÖZET.....	iii
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş ve Amaç	1
1.2. Tanımlamalar	1
1.3. İlaç Alerjilerinin Sınıflandırılması	3
1.3.1. İmmünolojik Mekanizma Üzerinden Sınıflandırma	3
1.3.2. Semptomların Başlangıç Zamanına Göre Sınıflandırma.....	4
1.4. İlaç Alerjisi Risk Faktörleri	5
1.5. Penisilin Alerjisi Epidemiyolojisi	7
1.6. Penisilin Alerjisi Patofizyolojisi	10
1.6.1. Penisilin Alerjisininİmmün Tiplendirilmesi.....	11
1.6.1.1. Erken Reaksiyon	12
1.6.1.2. Geç reaksiyonlar	13
1.7. Penisilin Alerjileri İçin Tanısal Yaklaşım	15
1.7.1. Öykü Alınması.....	16
1.7.2 Fizik İnceleme.....	16
1.7.3. Tanısal Testler	17
1.7.3.1. İn vitro tanı.....	18
1.7.3.2. İn vivo tanı.....	22
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
2.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi.....	26
2.2. Etik Kurul Onayı	26
2.3. Çalışma protokolü.....	26
2.4. İstatistiksel Analiz.....	33
3. BULGULAR.....	34
4. TARTIŞMA	51
5. SONUÇ VE LİMİTASYONLAR	58
6. KAYNAKLAR	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının güncel sınıflaması[8].	3
Şekil 2: Penisilin major ve minör determinantları[26].	10
Şekil 3: Beta laktam antibiyotikler ve R grubu yan zincirleri	11
Şekil 4: Eritem ve Anjioödem.	12
Şekil 5: Makülopapüler döküntü ve morbiliform döküntü	13
Şekil 6: İlaç alerjilerine tanısal anlamda algoritmik yaklaşım[6].	18
Şekil 7: Şüpheli penisilin alerjisi öyküsü olan olguların değerlendirilmesi (68).	25
Şekil 8: Tanısal Yaklaşım Uygulama ve Akış şeması	28
Şekil 9: Beta-laktam antibiyotikler ile erken reaksiyon tanımlayan olgulara yaklaşım[6, 74].	33
Şekil 10: Penisilin alerjisi ile başvuran ancak değerlendirme dışı bırakılan olgular ve nedenleri(n=34).	34
Şekil 11: Penisilin alerjisi şüphesi ile ileri tetkik uygulanan olguların cinsiyete göre dağılımları	35
Şekil 12: Penisilin alerjisi şüphesi ile ileri tetkik uygulanan olguların yaşa göre dağılımları	35
Şekil 13: Başvuru Öncesinde Var Olan Tanı Konulmuş Hastalık Dağılımı.	36
Şekil 14: Penisilin alerjisi şüphesi ile ileri tetkik uygulanan olgulara eşlik eden alerjik hastalıklar	37
Şekil 15: Penisilin alerjisi şüphesi ile ileri tetkik uygulanan olgularda öyküde sorumlu olan ilaçlar.	38
Şekil 16: Penisilin alerjisi şüphesi ile ileri tetkik uygulanan olgularda reaksiyonun ortaya çıkış süresi.	39
Şekil 17: Penisilin alerjisi şüphesi ile ileri tetkik uygulanan olgularda indeks reaksiyon sonrası düzelme.	40
Şekil 18: Penisilin alerjisi şüphesi ile ileri tetkik uygulanan olgularda son reaksiyon ile penisilin deri testleri arasında geçen süre	41
Şekil 19: Tüm alerjik değerlendirme aşamaları ve olgu sayıları	43
Şekil 20: Penisilin alerjisi değerlendirme sonuçları.	44

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Gell ve Coombs'a göre ilaç reaksiyonlarının sınıflandırılması[5].	4
Tablo 2: Beta-laktamların sınıflandırılması ve formülleri[24]	9
Tablo 3: Penisilin ile Aşırı duyarlılık Reaksiyonlarının Sınıflandırılması[31].	15
Tablo 4: İn vivo (deri testi) ile in vitro spesifik IgE ölçüm yöntemlerinin karşılaştırılması[52, 53].	20
Tablo 5: Penisilin Deri Testi ile gelecekteki reaksiyon gelişim riski.	24
Tablo 6: Deri testi öncesi kesilmesi gereken ilaçlar	30
Tablo 7: Penisilin alerjisi nedeniyle tetkikleri tamamlanan olguların demografi ve klinik özellikleri	37
Tablo 8: Penisilin alerjisi öyküsüne göre tutulan sistemler	39
Tablo 9: Penisilin alerji şüphesi nedeniyle değerlendirilen olguların diğer tetkikleri	41

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

İİR:	İstenmeyen ilaç reaksiyonu
İADR:	İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonu
ACEİ:	Anjiotensin converting enzim inhibitörü
NSAİİ:	Nonsteroidal antinflamatuar ilaç
BL:	Beta-laktam
AGEP:	Akut generalize ekzantematöz püstülozis
SJS:	Steven johnson sendromu
DRESS:	Drug Rash with Eosinophilia and Sistemik Symptoms
TEN:	Toksik epidermal nekroliz
İDT:	İntradermal deri testi
BAT:	Bazofil aktivasyon testi
LTT:	Lenfosit transformasyon testi
MNH:	Mononükleer hücre
ENDA:	European Network for Drug Allergy
PPL:	Benzilpenisilin polilizin
MDM:	Penisilin Minör determinant
OPT:	Oral Provokasyon Testi
İDT:	İntadermal Test
İPT:	İlaç Provokasyon Testi
HepB:	Hepatit B

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş ve Amaç

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre bir ilacın profilaksi, tanı veya tedavi amacı ile kullanımı sırasında gelişen sağlığa zararlı ve istenmeyen cevaplar istenmeyen ilaç reaksiyonu olarak tanımlanır[1]. İstenmeyen ilaç reaksiyonları hastanede yatan hastaların %10-20'sinde, genel popülasyonun ise %7'sinde oluşmaktadır. İstenmeyen ilaç reaksiyonlarının yalnızca %15 kadarı ilaç aşırı duyarlılıklarına bağlıdır [2].

İlaç reaksiyonları yaşamı tehdit edebilecek durumlara neden olabilmesi, hastanede yatış süresini uzatabilmesi, tedavi maliyetini artırabilmesi nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur. İlaç kullanımının artması ile birlikte istenmeyen ilaç reaksiyonları da artmaya devam etmektedir. Bu reaksiyonlar doktor reçetelerini etkileyen ciddi bir sorundur. Daha az etkili, daha toksik ve daha pahalı ilaçların kullanılmasına neden olabilmektedir.

İlaç aşırı duyarlılıklarına en sık neden olan ilaçlar arasında beta-laktam (BL) antibiyotikler ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar yer alır. BL antibiyotikler içerisinde en sık penisilin alerjisi ile ve her yaş grubunda karşılaşılmaktadır. Penisilin maruziyeti sonrası klinik hafif bir ürtikerden anafilaksiye kadar geniş bir aralıkta görülerek, diğer bütün alerjik hastalıkların bulgularını gösterebilir. Bu yüzden bu ilaçların kullanımları gerek hekimler gerekse hastalarda tedirginlik yaratmaktadır. Birçok durumda gerçekten gerektiği halde penisilin yerine daha az etkili ve daha pahalı olan başka antibiyotikler kullanılmaktadır.

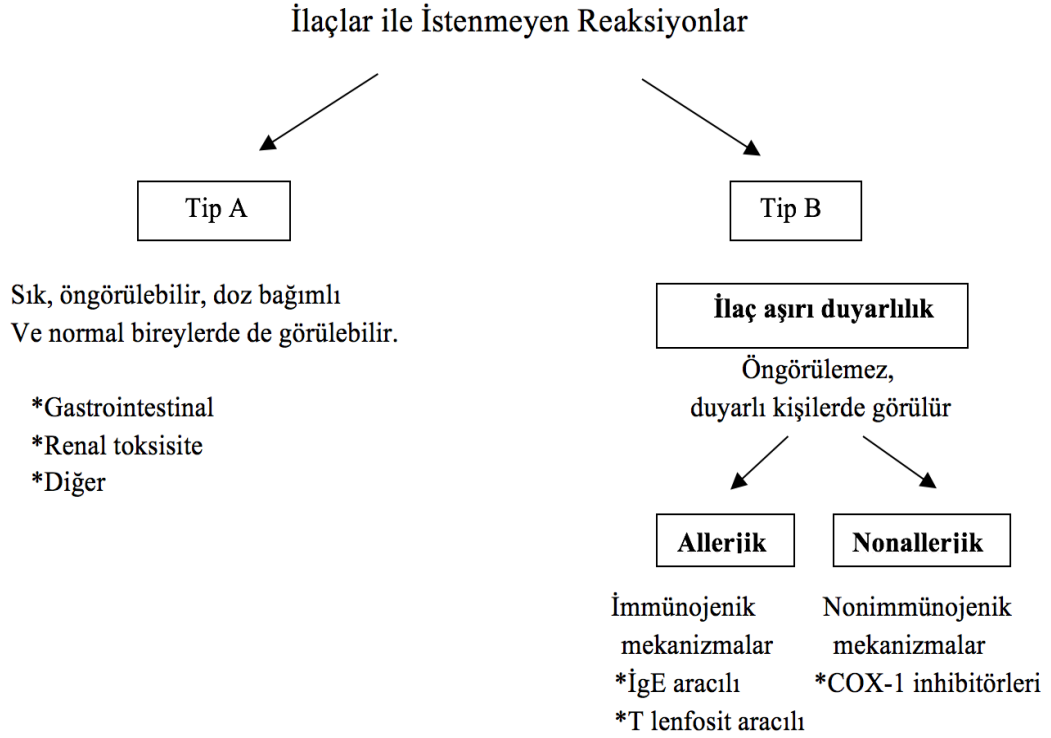
Penisilin alerjisi olan bireylerin, ilaçlardan uzak durulması halinde, %80'inde 10 yıl sonunda deri testleri negatifleşmekte olduğu gösterilmiştir fakat bu konudaki veriler kısıtlıdır. Diğer yandan hangi hastalarda deri testinin negatifleştiğine dair veri bulunmamaktadır. Bu araştırmanın amacı penisilin alerjisi tanımlayan bireylerde duyarlılığın persistansında etkili olan faktörleri araştırmaktır.

1.2. Tanımlamalar

İlaçların kullanıldığı normal dozlarda ortaya çıkan beklenmeyen zararlı etkilere istenmeyen ilaç reaksiyonu(İİR) denilir. İİR'ları Tip A ve Tip B olmak üzere iki ana grupta incelenir. Tip A reaksiyonlar doza bağımlı olarak ortaya çıkan ve öngörülebilir reaksiyonlardır. Tip B reaksiyonlar ise öngörülemez ve dozdan bağımsız olarak gelişen

reaksiyonlardır. Dünya Alerji Örgütü ve Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi'nin ortak adlandırmasına göre Tip B reaksiyonlar aynı zamanda ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu(İADR) olarak da tanımlanır. İADR'ları tüm istenmeyen ilaç reaksiyonlarının %15-20'sini oluşturur ve genel popülasyonun %7'nden fazlasını etkiler. İADR'ları immünolojik mekanizma ile oluşursa "ilaç alerjisi" olarak isimlendirilir. İmmün olmayan patojenik mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar ise "nonalerjik" aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak isimlendirilir[3-5](Şekil 1).

Nonalerjik ilaç reaksiyonları için eskiden kullanılan; "psödoalerji", "intolerans", ve "idiosenkrazi" gibi terminoloji artık kullanılmamakta, bunlar yerine "nonalerjik ilaç reaksiyonu" tanımı önerilmektedir[6]. Nonalerjik ilaç reaksiyonlarının klinik belirtileri çoğunlukla alerjik reaksiyonlardan ayırt edilememektedir. Çoğunlukla erken tip İgE aracılı reaksiyonlar gibi eritem ve ürtikerden anafoksiye kadar ilerleyen bulgular olabilir. Bu reaksiyonlar İgE aracılı ya da gecikmiş (Tip4) hipersensitivite reaksiyonu değildirler. Yaygın görülen nonalerjik ilaç reaksiyonları, kemoterapötik ilaçlar, radyokontrast madde, NSAİİ, lokal anestezikler ve opiyatlara sekonder gelişmektedir[7].



Şekil 1: İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının güncel sınıflaması[8].

1.3. İlaç Alerjilerinin Sınıflandırılması

1.3.1. İmmünolojik Mekanizma Üzerinden Sınıflandırma

Coombs-Gell sınıflamasına göre ilaçlardan, enfeksiyonlardan ya da otoimmün olaylardan kaynaklanan immünolojik reaksiyonlar dört kategoriye ayrılır (Tablo 1). İlaçların immün reseptörler ile doğrudan farmakolojik etkileşimi neticesinde ilaçla ilk karşılaşmada, öncesinde duyarlaşma olmaksızın, hızla semptomların geliştiği durum için tanımlanan p-i kavramının ortaya atılması ile tip IV reaksiyonların alt sınıfları da ortaya konmuştur.

Tablo 1: Gell ve Coombs’a göre ilaç reaksiyonlarının sınıflandırılması[5].

Reaksiyon	Klinik	Duyarlanma Süreci	Tekrar maruziyette semptom başlama süresi
Tip I (IgE)	Üritker(anjioödem Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	1-2 hafta	Sıklıkla ilk 1 saat içinde (6 saate kadar)
Tip II (IgG ve kompleman)	Hemolitik anemi Trombositopeni Nötropeni Nefrit	1-2 hafta	Günler-haftalar
Tip III (IgG immünkompleks)	Serum Hastalığı Ateş Vaskülit	10-21 gün	Günler-haftalar
Tip IV (a-d)	Kontakt dermatit, Makülopapüler ve büllöz ekzantemler, SJS/TEN,heaptit, AGEP	1-2 hafta	1-3 gün (14 güne kadar)

(AGEP: Akut Generalize Ekzantematöz Püstülozis, SJS/TEN: Stevens-Johnson Sendromu/Toksik Epidermal Nekroliz,)

1.3.2. Semptomların Başlangıç Zamanına Göre Sınıflandırma

Dünya Alerji Örgütü semptomların ortaya çıkma zamanlamasına göre ilaç ADR'ını erken reaksiyon (maruz kalındıktan sonra 1 saat içinde başlayan) ve erken olmayan reaksiyon (maruz kalındıktan 1 saat sonra başlayan) şeklinde 2'ye ayırmaktadır. Bu ayırımı IgE aracılı Tip 1 reaksiyonları diğer tiplerden ayırmak için yapılmıştır. Tip 1 reaksiyonlar

klasik olarak ilacın alınmasından sonra ilk bir saat içinde başlar. Ama bazen IgE aracılı reaksiyonlar, özellikle ilacın oral verilmesinden sonra, bir saatten sonrada ortaya çıkabilir. İlacın yemekle alınması da emilimini yavaşlatabilir. Yine de bir saatlik bu süre, hastanın tekrar maruziyeti durumunda anafilaksi riski taşıdığı IgE aracılı reaksiyonların çoğunu tanımlar.

Bir saatten sonra ortaya çıkan reaksiyonlar erken olmayan reaksiyon olarak adlandırılır, ancak erken olmayan reaksiyonların çoğu altı saat sonra ve hatta tedaviden günler sonrada başlayabilir. Örneğin amoksisilin ile geç reaksiyon tedaviden 7-10 gün sonra başlayabilir veya tedavi kesildikten 1-3 gün sonra ortaya çıkabilir. Bu reaksiyonlara birkaç farklı mekanizma neden olabilir, ama IgE aracılı değildir. Tip 2, 3, 4 immünolojik reaksiyonların hepsi erken olmayan reaksiyon olarak kabul edilir[5]. İlaç alerjilerinin ilk 1 saatte ortaya çıkıp çıkmamasına göre erken ve erken olmayan şeklinde ayrılması erken tip reaksiyonların 6 saate kadar uzanan geç fazını ve geç tip reaksiyonların 8-12 saat kadar hızlı başlayabilen akselere tiplerini yeterince yansıtmamaktadır. Özetle 1-12 saatler arasında çok değişik reaksiyonlar ortaya çıkabilir.

1.4. İlaç Alerjisi Risk Faktörleri

İlaça bağlı alerjik reaksiyonların gelişmesinde ilaçlara ve kişiye ait pek çok risk faktörü mevcuttur. Bu risk faktörleri;

1-İlaça Ait Risk Faktörleri

a) İlacın tüketilme miktarı: Daha fazla kullanılan ilaçlarla daha sık alerji gözlenir.

b) İlacın yapısal özelliği: Bir ilaçta alerjik reaksiyona sebep olabilecek başlıca üç antijenik determinant vardır. Bunlar ilacın molekülü (molekül ağırlığı yüksek, karışık yapıdaki ilaçlarla daha sık aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişir), ilacın metabolitleri ve ilaçta meydana gelen kontaminasyondur[9].

c) İlacın veriliş yolu: Subkutan veya intravenöz uygulamalarda alerjik reaksiyonlar daha sık gözlenir. Oral uygulama hem duyarlaşma az olduğundan hem de daha hafif reaksiyonlara neden olduğundan en güvenilir olandır[3, 10].

d) İlacın verililiş sıklığı: İlaçla karşılaşma sıklığı alerji gelişme riskini arttırır. Bir kişi ne kadar sık ilaçla karşılaşır o kadar sık alerji gelişme riski taşır[10]. Aralıklı tekrarlayan tedavi, kesintisiz tedaviye göre duyarlanma açısından daha risklidir[11]

e) İlacın immün sistemi uyarabilme özelliği: İmmün yanıt başlaması için yabancı maddenin "multivalan" yapıda olması gerekir. Antijen, spesifik bir immün yanıt oluşturmak için immün sisteme multivalan yapıda sunulmalıdır. Tedavi amaçlı kullanılan bazı makromoleküller bu özelliği taşırlar yani çok sayıda tekrarlayan epitoplara sahiptir[6, 12].

2-Bireye Ait Risk Faktörleri

a) Yaş ve Cinsiyet: Yaş ilaç alerjileri için bağımsız bir risk faktörü olmamakla birlikte genellikle çocuklar yetişkinlere göre daha az ilaçla karşılaştıklarından daha az alerjik reaksiyon gözlenir[2]. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kadınlarda ilaç alerjileri erkeklerden daha sık görülmektedir. Kadınlarda ilaç alerjileri daha sık gözlenirse de cinsiyetler arasında klinik bulgular ve mortalite açısından bir fark bulunamamıştır[13].

b) Önceki İlaç Alerji Öyküsü: Öykülerinde daha öncesinde bir veya daha fazla ilaca karşı alerji tarifleyen kişilerde ilaç alerjileri ile ilgili artmış risk bulunur. Yapılan bir prospektif çalışma antibiyotik aşırı duyarlılığı olan kişilerde diğer ilaçlara karşı 10 kat artmış risk bulunduğu gösterilmiştir[14]. Kişinin ailesinde ilaç alerjisi bulunmasının ise kendinde ilaç alerjisi oluşma riskini 15 kat arttırdığı raporlanmıştır[15].

c) Genetik Faktörler: Bazı etnik gruplarda İİR için daha fazla eğilim vardır. Beyaz Amerikalılarda abacavir için diğer etnik gruplara göre daha fazla hipersensitivite reaksiyonu riski vardır. Afrikalı Amerikalılar ACEİ'lerinin neden olduğu ilaç alerjilerine daha duyarlı bulunmuşlardır[11]. Bazı HLA alellerinin taşınması bazı ilaçlara karşı istenmeyen etki gelişimi için önemli risk faktörüdür[16]. Özellikle abakavir, karbamazepin, allopurinol, flukloksasilin gibi ilaçların belirli HLA allelleriyle ilişkisi tanımlanmıştır[16].

d) Eşlik Eden Hastalıklar: Hastada var olan bazı hastalıklar alerjik reaksiyon riskini arttırabilir. Karaciğer ve böbrek hastalıklarında ilacın vücuttan atılımı zorlaşacağından vücutta birikimi artar ve alerji gelişme riski artar. Kronik ürtikerde, astım ve nazal polip birlikteliğinde analjezik duyarlılığı için bir risk faktörüdür. Kronik böbrek yetmezliğinde kontrast madde alerjisinin sıklığı artar. HIV pozitif bireylerde sülfanamid başta olmak üzere antibiyotiklere karşı duyarlılık artışı görülür. Kistik fibrozistede sık antibiyotik kullanıma bağlı antibiyotik alerjileri sık görülür[3].

e) Atopi: Atopik yapıya sahip olan kişilerde ilaç alerjileri daha sık görülmemesine rağmen, bu kişilerde özellikle astımı olanlarda ilaç alerjisi geliştiğinde daha ciddi reaksiyonlar ile karşılaşmaktadır[10].

1.5. Penisilin Alerjisi Epidemiyolojisi

İlaçların sebep olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bunun sebebi, genellikle seçili hasta gruplarında ve özel reaksiyon tiplerinde araştırma yapılması, tanının sadece hasta anamnezi ile konulması ve tanısal testlerin yapılmaması ve değerlendirmede standart anket veya testlerin kullanılmamasıdır. Bu nedenle ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak belirtilen reaksiyonların enfeksiyon nedenli döküntü, intolerans ya da idiosenkratik reaksiyon olma durumu söz konusudur[3].

İlaç aşırı duyarlılıklarına en sık neden olan ilaçlar arasında beta laktam antibiyotikler ve NSAİİ'lar yer alır. Beta laktam grubu antibiyotikler içinde penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler bulunur (Tablo 2). Antibiyotiklere aşırı duyarlılık hem yetişkin hem çocuklarda sıklıkla bildirilmektedir. Prevalansı yaklaşık olarak %10 civarındadır. ABD de acile başvuran ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının %19,3 ünü antibiyotikler oluşturmaktadır (6). Penisilinler, en sık reçete edilen ve Birleşmiş Milletlerde ilaç alerjilerinin en yaygın nedenleri olan antibiyotiklerdir. Penisilin alerjisi her yaşta gelişebilir. Penisilin alerjisi oranı %1-10 olmakla beraber yaşamı tehdit edici anafilaksi oranı %0,02 ile %0,05 olarak tahmin edilmektedir[17]. Hastaneye yatan hastaların yaklaşık %10-15'i penisilin alerjisi olduğunu söylerken bu hastaların %80-90'ında penisilin deri testleri negatiftir[18]. Birçok durumda beta laktam maruziyeti gerçekte gerçekleşmemiş olabilir veya hastalar, kusma, ishal veya nonspesifik döküntü gibi immunolojik olmayan advers

etkilere veya ilaca bağılı olduğu düşünölen yan etkilere sahip olabilirler. Bu hastalar aslında tüm beta laktamları tolere eder[19].

Penisilin alerjisi olan hastaların %5 veya daha azında birinci kuşak sefalosporin ve %2 veya daha azında ikinci, üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporinler ile in-vivo çapraz reaksiyon beklenir[20, 21].1980 öncesi birinci kuşak sefalosporinler ile penisilin arasında çok daha yüksek çapraz reaksiyon rapor edilmiştir. Bunun nedeni sefalorudin ve sefalotin gibi birinci kuşak sefalosporinlerin üretimi esnasında penisilinlerin yan zincirleri ile kontaminasyonudur[20, 22]. Gerçek çapraz reaksiyonları tanımlamak gelecekteki güvenli ve etkili antibiyotik kullanımı açısından çok önemlidir[23]. Sefalosporin alerjisi olan hastalarda beta-laktamlarla çapraz reaksiyon oranları çok değişkendir (%8.3-50); oral yol kullanılırsa bu oran daha düşük olur[20]. Penisilin ve karbapenemler arasında in-vivo çapraz reaksiyon oranı ise %1 den düşüktür[18].

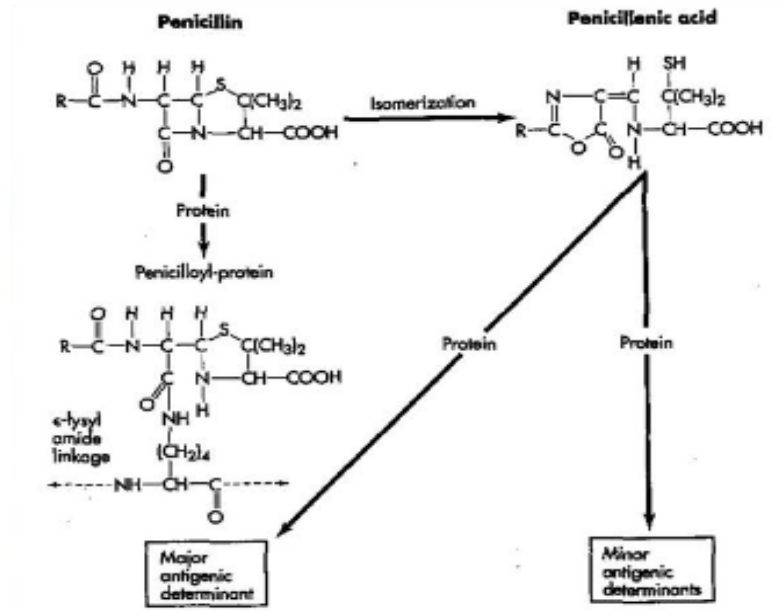
Tablo 2:Beta-laktamların sınıflandırılması ve formülleri[24]

Grup	Bileşim	Aktivite	Formulasyon
Penisilinler			
Doğal Penisilinler	Penisilin G ve V	Gram pozitif Esas olarak	G:Parenteral V:Oral
Penisilnaz dirençli	Flucloxacillin, temocilin	Staphylococcus (daha dar spektrum)	Oral ve Parenteral Temocilin:parenteral
Aminopenisilin± beta-laktamaz inhibitörü	Amoksisilin,Ampisilin Co-amoksilav Co-fluampisil	Gram pozitif ve bazı gram negatifler	Oral ve parenteral
Mecillinams	Pivmecillinam	Gram negatif(psödomonas ve enterokok hariç	Oral
Genişletilmiş Etki spektrumlu penisilin			
Karboksipenisilin	Tikarsilin ve klavulonik asit	Gram pozitif ve gram negatifler ve anaeroblar	Parantral Parenteral
Acylaminopenisilin	Piperasilin ve tazobaktam	daha geniş spektrumlu Gr(-)(psödomonas dahil)	
Sefalosporinler			
1.jenerasyon	Cefalexin,cefadroxil cefradine	Sadece Gr(+)	Oral
2.jenerasyon	Cefaclor cefuroksim	Gr(+)'lere orta etki ve bazı Gr(-)	Oral Oral Oral ve parenteral
3.jenerasyon	Cefixim, Cefpodoksim ceftriakson,Ceftazidim,Cefotaksim	Diğerlerinden daha uzun süre Gr(-)>Gr(+)	Oral Oral Parenteral
Karbapenem	Doripenem,ertapenem,meropenem ,imipenem,cilastatin	Geniş Gr(+)'ve Gr(-)'ler ve anaeroblar	Parenteral
Monobaktam	Aztreonam	Gr(-),Gr(+)'e etkili değil	Parenteral

1.6. Penisilin Alerjisi Patofizyolojisi

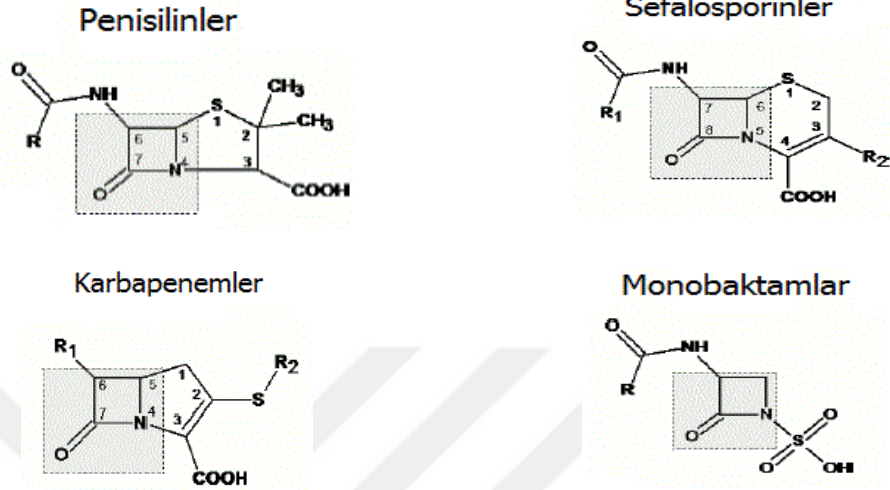
İlaçların yapısındaki kimyasal bileşikler, genellikle 1000 Da'dan küçük moleküllerdir ve immünojenik değildirler. Bu bileşikler normal olarak yıkıma uğrar, metabolize olur ve immün yanıt uyarmadan vücuttan elimine edilirler. Ancak penisilinler gibi kimyasal olarak reaktif ilaçlar, fizyolojik koşullarda kovalan olarak proteinlere, DNA gibi moleküllere bağlanabilir. Böylece immün yanıtı uyarmabilecek yeni bir antijenik determinant oluşur. Teorik olarak böyle bir değişiklik herhangi bir otolog (albumin gibi ekstraselüler, integrin gibi membran yapısındaki, enzimler gibi intraselüler) proteinleri etkileyebilir. Hatta MHC molekülündeki sabit peptid proteinlerinin kendisine bile bağlanabilir[3].

Penisilinlerdeki kritik kimyasal yapı BL halkasıdır. Stabil değildir ve proteinlerdeki lizin rezidülerini asetillemeye hazırdır. Böylece penisilloyl epitoplari oluşur ki bunlar penisilin spesifik immün yanıtta esas olarak sorumludurlar. Bu yüzden major antijenik determinant olarak adlandırılırlar. BL halkasının karboksil ve tiol gruplarına kovalan bağlanması daha az sıklıkla olduğu bunlara minor antijenik determinant denir. Ancak anafilaksi gibi daha ciddi reaksiyonlardan sorumludur. Penisilin G de bir minör antijenik determinant kabul edilir[25](şekil2).



Şekil 2: Penisilin major ve minör determinantları[26]

Penisilinlere karşı IgE aracılı reaksiyon veren hastalar, tüm penisilinler için ortak olan beta-laktam halka yapısına veya farklı penisilinleri birbirinden ayıran R grubu yan zincirlere reaktif olabilir (Şekil3).



Şekil 3:Beta laktam antibiyotikler ve R grubu yan zincirleri

Amerika Birleşik Devletleri'nde penisilin alerjisi olan çoğu hasta beta-laktam halkasına duyarlıdır. Buna rağmen Avrupa ülkelerinde amoksisilin kullanımının %90'ını oluşturan Güney Avrupa'da hastaların üçte birinin R grubu yan zincirine tepki verdiği ortaya konmuştur [3, 27].

1.6.1. Penisilin Alerjisininİmmün Tiplendirilmesi

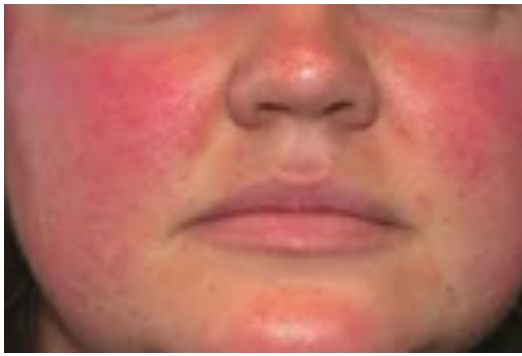
Penisilin her tip antikor yapımına yol açabilir (İgE, İgM, İgD, İgA, İgG). Herkesin kanında da antikor saptanabilir. Ancak bunların hepsi alerjik reaksiyonlarda rol oynamaz. Penisilin duyarlılığı penisilinle karşılaşma sonucu oluşur. Penisilinle karşılaşma en çok tedavi veya profilaktik amaçlı kullanılmasıyla olur. Ancak başka alım yolları da vardır. Bunlara, havadaki penisilin partiküllerinin inhale edilmesi (tıbbi personel veya penisilin imalatında görev alanlar), kan transfüzyonları, penisilin almış hayvan etlerinin yenilmesi örnek gösterilebilir[28].

Gell ve Coombs, penisilinlere karşı alerjik reaksiyonları immün mekanizma, reaksiyon tipi, klinik sendroma göre kategorize ederken, Levine penisiline istenmeyen

reaksiyonları başlangıç zamanlarına göre sınıflandırmıştır[29, 30]. Penisilin ile aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sınıflandırılması Tablo 3'de gösterilmektedir.

1.6.1.1. Erken Reaksiyon

Tip 1 veya erken reaksiyonlara, genellikle eritem, pruritis, anjioödem, ürtiker, bronkospazm, anafilaksi, hipotansiyon, kardiyak aritmiler, hiperperistaltizm gibi sistemik bulgular tek başına veya kombine halde eşlik eder.(Şekil4) Penisilin ile anafilaktik reaksiyonlar en sık 20 ile 49 yaş arası erişkinlerde ve yaklaşık %0.004 ile %0.015 arasında görülür. Atopi öyküsü genellikle bireyi tip1 penisilin reaksiyonu için yüksek risk altında bırakmaz[31]. Fakat atopik hastalarda şiddetli reaksiyonların görülme sıklığı daha fazladır[31]. Tip I reaksiyonlar, penisilin veya reaktif metabolitleri ile kovalent olarak serum proteinlerine bağlandığında ve daha sonra doku mast hücrelerine, dolaşımdaki bazofillere veya her ikisine birden bağlı önceden oluşturulmuş penisilin spesifik IgE antikorlarıyla çapraz bağlandığında ortaya çıkar. IgE ile alerjenler çapraz bağlandığında mast hücreleri mediatörlerini salgılamak üzere aktive olurlar.[31, 32]. Penisilin sonrası 1-72 saat içinde oluşan bazı reaksiyonlarda IgE aracılı olabilir. Hızlandırılmış reaksiyon olarak adlandırılan bu reaksiyonlarda ürtiker –anjioödem- laringeal ödem ve *wheezing* görülebilir. Ama ürtiker ve anjioödem penisilin verildikten sonra herhangi bir zamanda da ortaya çıkabilir. Penisilin verildikten 1 saatten daha sonra ortaya çıkan hayatı tehdit eden reaksiyonlar nadir görülür.



Eritem



Anjioödem

Şekil 4:Eritem ve Anjioödem

1.6.1.2. Geç reaksiyonlar

Geç penisilin hipersensitivite reaksiyonları ilaç verildikten 72 saat sonra ortaya çıkan reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar altta yatan immün mekanizmaya göre tip 2,3, ve 4 olarak sınıflandırılır. Çünkü bu reaksiyonların hiç biri İgE bağlantılı değildir. Deri testinin bunları veya idiyopatik penisilin yanıtını değerlendirmede hiç bir rolü yoktur. Gell ve coombs sınıflandırmasına dahil edilmeyen penisilin reaksiyonları idiyopatik olarak adlandırılır. Pek çok immün bağlantılı cevaplar olduğu farz edilmesine rağmen altta yatan esas immünolojik mekanizmalar bilinmemektedir. Penisilin içeren ilaçlara verilen en yaygın idiyopatik reaksiyon makulopapüler ve morbiliform döküntülerdir.(Şekil.5)Bu döküntülerin birlikte ortaya çıkma sıklığı tahmini olarak %1-4 kadardır[31, 33, 34]. Bu döküntüler genellikle simetrik sıklıkla birleşen eritematöz makül ve papüllerdir genellikle avuç içi ve ayak tabanında bulunmazlar. Ayaktan hastaların ekstremitelerinde yatalak hastaların basınç bölgelerinde başlarlar[31, 35].



Makulopapüler döküntü



Morbiliform döküntü

Şekil 5: Makulopapüler döküntü ve morbiliform döküntü

Ampisilin ilişkili döküntüler %5,2 -%9,5 tedavi sırasında oluşabilir. Epstein-Barr virüsü veya sitomegalovirüs enfeksiyonları veya akut veya kronik lenfositik lösemi olan hastalarda ampisilin ile ilişkili döküntü insidansı daha yüksektir[31, 36]. Ampisilin tarafından neden olunan döküntü insidansının artmasının nedeni bilinmemektedir. Deneysel ortamlarda aminopenisiline tip 1 hipersensitivite reaksiyon öyküsü olan hastalara, deri testi yapıldığında penisilinle çapraz reaksiyonlar gözlenir. Bu hastaların birçoğu penisilin deri testine cevap vermemelerine rağmen sadece aminopenisilinle olan deri testlerine cevap verirler ki bu durum çok sık görülmesine de yine de dökümanite edilmiştir. Buna karşılık erken

olmayan reaksiyon öyküsü bildiren hastalarda daha az oranda penisilin deri testi ile daha az oranda reaksiyon görülür.

Yukarda anlatılan ışığında aminopenisilin veya türevlerine ürtikeryal döküntü gösteren hastalara penisilin deri testi uygulamak ve sadece deri testi negatif gelen hastalara penisilin içeren ilaç vermek daha tedbirli bir yöntem olur. Aminopenisiline ürtikeryal döküntüsü olmayan hastalar daha az oranda ciddi reaksiyon gösterir ve genellikle daha sonraki testlere ihtiyaç duyulmadan penisilin içeren ilaç alabilirler[31, 37].

AGEP, SJS, TEN ve DRESS T hücre aracılığı ile gelişen ağır ilaç reaksiyonlarıdır. Bunların tanısı için İDT yapılması sistemik reaksiyon gelişimine yol açabileceğinden risklidir. Bu hastalara öncelikle yama testi yapılması önerilir. Negatif olursa, AGEP'de yüksek sulandırma İDT ile devam edilebilirken SJS/TEN de İDT kontrendikedir[38, 39].

HIV, HepB, Coxaci virüs gibi virüsü olan hastalarda ilaç ilişkili döküntüler daha yaygın görülür. Pek çok bakteri enfeksiyonu da aynı zamanda döküntü ile ilişkili olabilir. Penisilin veya türevi alırken döküntüsü olan enfeksiyonlu hastalar direk penisilin alerjisi vardır diye etiketlenmemelidir. Dahası penisilin alan pek çok hasta aynı zamanda beta laktam bileşenlerinden bağımsız döküntülere sebep olan başka antibiyotikler içeren diğer ilaçları da alıyor olabilirler[31, 35]. İlaça tekrar maruz kalındığında ortaya çıkan penisilin bağlantılı makülopapüler döküntülerin sıklığı bilinmemektedir çünkü pek çok klinisyen bu hastalara penisilin içeren ilaç vermekten sakınır[31].

Tablo 3: Penisilin ile Aşırı duyarlılık Reaksiyonlarının Sınıflandırılması[31].

Sınıflama	Başlama zamanı	Mediatör(ler)	Klinik bulgular	Deri testi kullanımı	Yorumlar
Erken(Tip1 reaksiyon)	< 1sa	Penisilin-spesifik İgE antikorları	Anafilaksi ve/veya hipotansiyon, laringeal ödem, wheezing, angioödem, ürtiker	Evet (Prick/intradermal)	Parenteral uygulamada oral uygulamaya göre fatalite oranları daha yüksektir. Bazı İgE aracılı reaksiyonlar 1-72 sa arasında meydana gelebilirler.
Geç reaksiyon	>72 sa				
Tip 2		İgG	Trombosit ve eritrosit sayısında azalma	Yok	İgE ilişkili değil
Tip 3		İgG,İgM	Serum hastalığı, doku hasarı	Yok	İmmün komplekslerin dokuya yerleşmesi; ilaç ateşi
Tip 4	Genellikle> 72sa		Kontakt dermatit Makülopapüler veya morbiliform döküntü	Yama testi İntradermal geç okuma	Penisilin alan tüm hastaları n %1 ile %4 ü

1.7. Penisilin Alerjileri İçin Tanısal Yaklaşım

Penisilin alerjisi şüphesi olan hastalar, reaksiyon sırasında acil müdahale gerektiren şekilde veya reaksiyon sonrası ayrıntılı inceleme ve tetkik nedeniyle doktora başvurabilirler. Hastayı değerlendirmeye ayrıntılı bir anamnez alınarak başlanılır. Sonrasında gerekirse

öyküye dayalı olarak reaksiyon gelişiminde rol aldığı düşünülen immünolojik mekanizmaya göre tanısal testler (prick, intradermal, yama testi, in vitro test, provokasyon testi) kullanılır[40].

1.7.1. Öykü Alınması

İlaç alerjilerini tanımak, aynı anda birden çok ilaç kullanımı olan ya da altta yatan hastalığın belirtileri ile ilaç alerjisi belirtilerinin benzer olabilmesi gibi nedenlerden dolayı zor olabilmektedir. Fizik muayene yanında hastalardan tam ve ayrıntılı anamnez alınması gerekir[3].Fizik muayene çoğu hastada normal olduğundan gerçek bir penisilin alerji olasılığı değerlendirme nerdeyse yalnızca detaylı bir öyküye dayanır. Sorumlu ilaç ile alınan öykü tanısal testleri yönlendirmede ve uyumsuz öykü olması ise tanıyı dışlamada kullanılır.

Penisilin alerjisi anamnezi alırken neler sorgulanmalıdır?

- Reaksiyon oluştuğunda hastanın yaşı ne idi?
- Hasta reaksiyonu hatırlıyor mu? Hatırlamıyorsa kim tarafından bilgilendirildi?
- Penisilin maruziyetinden ne kadar zaman sonra şikayetleri başlamıştı?
- Reaksiyon özellikleri nelerdi?
- Reaksiyon nereden başlamıştı?
- Hasta neden penisilin alıyordu?
- Hasta beraberinde başka ilaçlar alıyor muydu? Neden ve ne zaman reçete edildiler?
- Penisilin kesildiğinde ne oldu?
- Hasta reaksiyon öncesi ve sonrası penisiline benzer antibiyotik kullandı mı? Kullandıysa ne oldu?

Bu soruların cevabı hastadan detaylı bir şekilde alınmalıdır[31].

Hastaya sorulan bu sorularla klinik tablonun ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ilişkisinin olup olmadığı belirlenmeye çalışılır. Eğer hastanın tanımladığı reaksiyon Gell ve Coombs'un sınıflamasına uyuyorsa ilaç alerjisi şüphelenilebilir. Hangi organ sistemlerinin tuttuğu sorgulanır ve reaksiyon şiddetine karar verilir[40].Bazı hastalar ebeveynleri tarafından bilgilendirildiğinden penisilin alerjisi ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmayabilir. Böyle durumlarda hastaların tıbbi kayıtları incelenmelidir.

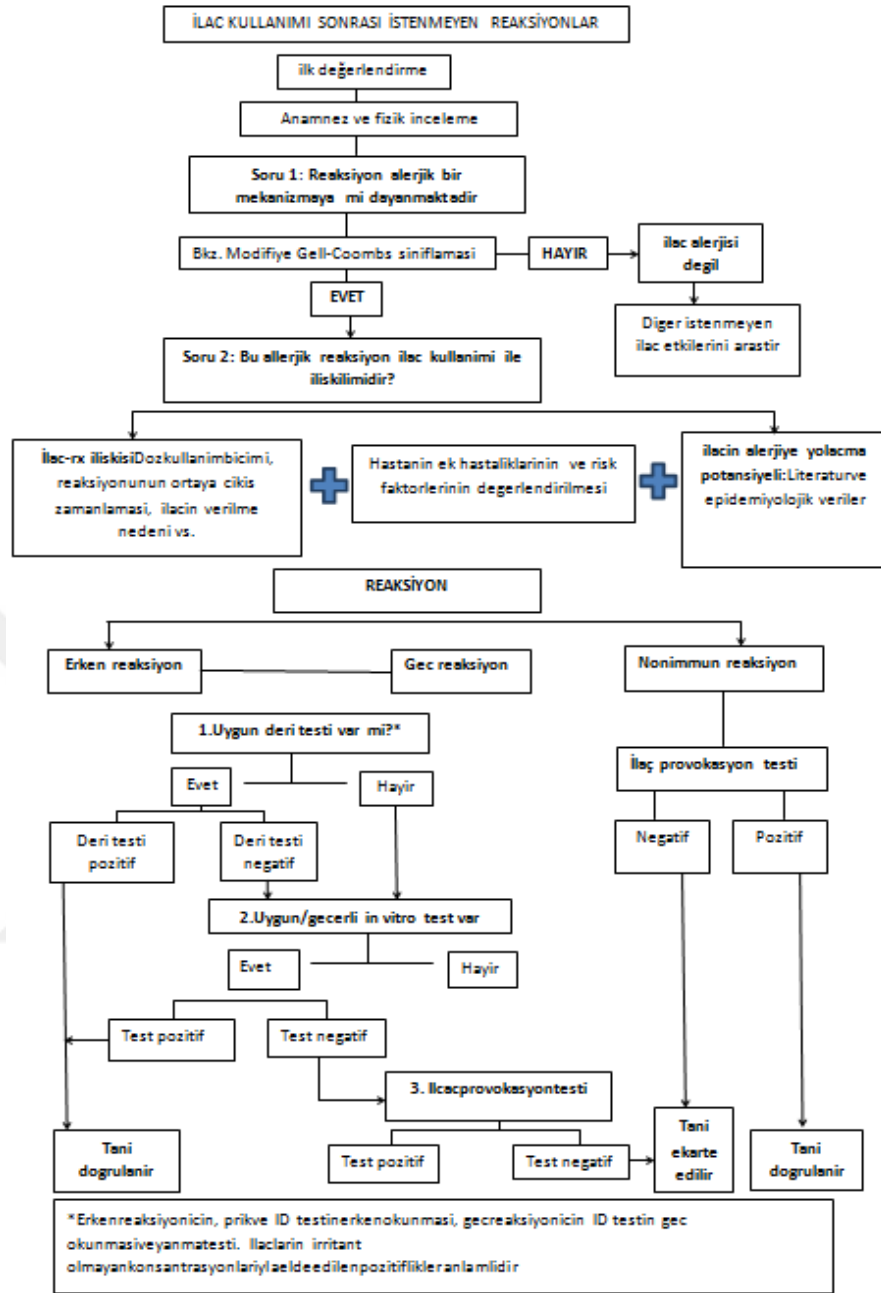
1.7.2 Fizik İnceleme

Klinik bulguların çoğu ilaç dışı antijenlerle ve immün olmayan mekanizmalarla da ortaya çıkabilir. Klinik tablo tek bir organ sistemini etkileyen tarzda olabildiği gibi birden çok sistemi etkileyen anafilaksi tarzında da olabilir [23]. Hastaların büyük çoğunluğunda, ilaç alerji değerlendirmesi için reaksiyon sonrası başvurduysa ve herhangi bir sistemik hastalığı yoksa, fizik muayene bulguları normaldir[31]. Akut reaksiyon sırasında başvurduysa bilinç kaybı, terleme, taşikardi, aritmi, ürtiker, genel veya lokalize anjioödem, hipotansiyon, *wheezing*, ronküs gibi alerjik bir reaksiyonda olabilecek bütün bulgular olabilir[40, 41]. Klinik belirtiler tanı için önemli olsa da herhangi bir spesifitesi bulunmamaktadır[42].

1.7.3. Tanısal Testler

İlaç alerji şüphesiyle başvuran hastalara yapılan tanısal testler sonucu, hastaların %40'ından azında gerçekten ilaç alerjisi olduğu saptanmıştır. Yani ilaç alerjisi olduğunu söyleyen hastaların çoğunda aslında ilaç alerjisi bulunmamaktadır[43]. Beta-laktam alerjisi en sık bildirilen ilaç alerjisidir ve hastaların en az %10'u tarafından kendiliğinden bildirilir. Bununla birlikte, bu bireylerin %90'ında alerji bulunmadığı ve penisilinleri tolere edebildiği görülmüştür[44, 45]. Ayrıca IgE aracılı penisilin alerjisi olan hastaların %80'i ilaçlardan uzak kalmaları halinde 10 yıldan sonra duyarlılıklarını kaybederler, deri testleri yüksek oranda negatifleşir[25, 46].

Şüpheli öykü durumunda, son reaksiyondan sonra uzun süre geçmişse, atipik belirtiler varsa tanının doğrulanması amacıyla tanısal testler istenir. İlaç alerjileri tanısında in vitro testler ve in vivo testler kullanılır[47, 48]. Uygun materyal varsa önce deri testleri yapılır, bu testler negatifse ilaç provokasyon testi (İPT) yapılır. Çünkü deri testleri daha hızlı, basit ve ucuz testlerdir. İn vitro testlere göre duyarlılıkları daha yüksektir[43, 47]. Hastanın öyküsüne göre reaksiyon erken tip ise, *prick*/İntradermal (İDT) test, geç tip ise yama testi ve İDT'lerin geç okunması yapılır[49]. İlaç provakasyon testleri ise tanı için son basamak testleridir ve diğer basamaklardan bir sonuç elde edilemediğinde yapılır[41, 43](Şekil 6).



Şekil 6: İlaç alerjilerine tanısal anlamda algoritmik yaklaşım[6].

1.7.3.1. İn vitro tanı

Alerjik hastalıkların tanısında kullanılan in vitro testler ise erken tip reaksiyonlar için alerjene özgü İgE (spesifik İgE) ölçümü ve alerjen ile indüklenen mediatör salınım testleri, T hücre aracılı geç tip reaksiyonlar için ise lenfosit transformasyon testi ve akım sitometride T hücre aktivasyonunun ölçülmesidir. Alerjen spesifik İgE'nin ölçümü inhalasyon yoluyla alınan pek çok alerjide tanısal anlamda sensitivite ve spesifitesi yüksek testlerdir ve yaygın

olarak kullanılırlar. Allerjenle indüklenen mediatör salınım testlerinden histamin salınım testi ve lökotrien salınım testleri hem sensitivite ve spesifitelerinin çok düşük olması ve hem de pahalı ve zaman alıcı tetkikler olmaları nedeni ile rutinde kullanılmamaktadır. Ancak akım sitometrik bazofil aktivasyon testi (BAT) güvenilir sonuçlara sahip olması ve tekniğinin daha fazla oturmuş olması nedeni ile daha yaygın kullanım alanı bulmaktadır[50].

Erken tip reaksiyonların değerlendirilmesi

Spesifik IgE: Alerjen spesifik IgE (sIgE) testleri, serumda bulunan ve spesifik alerjenleri bağlayabilen IgE moleküllerini saptar[51]. Aslında deri testleri ile sIgE testleri aynı durumu ölçmektedir. Alerjen spesifik IgE testleri daha pahalı ve uzun dönemde sonuçlanan testlerdir. Ancak aşağıda belirtilen bazı özel durumlarda deri testlerine tercih edilmektedir[52]:

- Alerjen ile karşılaşma sonrası hayatı tehdit eden reaksiyon öyküsü olması
- Deri testi uygulanacak bölgedeki derinin patolojik durumları (aktif dermatit, dermatografizm)
- Şiddetli ani tip alerjik reaksiyon geçirdikten sonraki 2-4 haftalık dönem içinde (bu dönemde tüm mast hücre mediatörlerinin boşalmış olması nedeniyle deri testleri yanlış negatif sonuç verebilmektedir)
- Deri testi sonuçlarını olumsuz etkileyecek tedavilerin kesilemediği durumlarda (antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar)
- Hasta kooperasyonunun sağlanamaması durumunda (mental veya fiziksel sorunlar)

İn vivo (deri testi) ile in vitro (as-IgE) spesifik IgE ölçüm yöntemlerinin karşılaştırılması Tablo 4'de gösterilmektedir.

Tablo 4:İn vivo (deri testi) ile in vitro spesifik IgE ölçüm yöntemlerinin karşılaştırılması[52, 53].

	Deri testi	Serum allerjen spesifik İgE
Alerjik reaksiyon riski	Var	Yok
Duyarlılık (relatif)	Yüksek	Düşük
Antihistaminlerden etkilenme	Var	Yok
Kortikosteroidlerden etkilenme	Genellikle yok	Yok
Yaygın dermatit ve dermografizmden etkilenme	Var	Yok
Uygulama kolaylığı, düşük hasta anksiyetesi	Yok	Var
Geniş antijen seçme imkanı	Var	Yok
Hızlı sonuç verme	Var	Yok
Pahalı	Hayır	Evet
Semikantitatif	Hayır	Evet
Antijen labilitesi	Evet	Hayır
Hasta tarafından görülebilir	Evet	Hayır
Uzmanlık gerektirir	Evet	Hayır
Kalite kontrolü yapılabilir	Hayır	Evet

Penisilin alerjisinde in vitro olarak araştırılabilen IgE'ler PenV ve PenG gibi major determinantlara özgüdür. Amoksisilin, ampisilin ve sefaklora sIgE analizide bulunmaktadır. Beta laktam sIgE analizinin duyarlılığı deri testine göre değişmektedir, deri testi negatif olanlarda %2,7 gibi düşük duyarlılıklar varken, deri testi ve öykü pozitif olan hastalarda duyarlılık %50 ler civarındadır[54]. Beta-laktam speİgE testinin özgüllüğünün yaklaşık %95 olduğu bildirilmektedir[55]. Son yıllarda benzil grubundaki feniletilamine karşı sIgE'nin varlığı, total IgE'nin 500 kIU/L nin üzerinde olduğu durumda penisilin sIgE'nin yanlış pozitif saptanabileceği söylenmektedir. Her iki durumda da hastalarda ilaç alerjisine klinik olarak rastlanmamıştır[56].

Allerjenle İndüklenen Mediatör Salınım Testleri: Alerjenin IgE antikorlarını çapraz bağlayarak bazofil aktivasyonuna neden olması ve dış ortama boşalan veya hücre yüzeyinde eksprese olan mediatörlerin ölçülmesi esasına dayanır. Zaman alıcı ve pahalı olmaları ve standardize yöntemlerinin olmaması nedeniyle daha çok araştırma amaçlı kullanılırlar. Penisilin alerjilerinde duyarlılığı %40, özgüllüğü %80’ler civarındadır.

Penisilin deri testi ile olguların %70’ine tanı konulabilir, deri testi negatif olguların %5 i slg’ ye pozitif yanıt verir. Penisilin deri testi ve slgE analizi negatif olgularda CAST-ELISA'nın eklenmesi %5 olguda daha tanı konulmasını sağlar[57].

Akım Sitometrik Bazofil Aktivasyon Testi: 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[58]. Akım sitometrik bazofil aktivasyon testi beta-laktam alerjilerinin tanısında duyarlılığı klinik öyküsü ve deri testi pozitif olan hastalarda yaklaşık %50 olmasına rağmen, özgüllük %90’ın üzerindedir. Provokasyon testi pozitif ancak slgE analizi negatif olanların %25 inde pozitifdir, öyküsü pozitif ancak deri testi negatif olan hastaların %37 sinde pozitifdir. slgE ile tanı konulamayan ek %10 hastaya tanı koyma şansı vardır. Bunlara dayanarak BAT’ın öyküde BL antibiyotik alerjisi olan ancak deri testi ve slgE analizi negatif olan hastalarda yapılması değerli olabilir[59].

Geç Tip İlaç Reaksiyonlarının Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi

Lenfosit transformasyon testi(LTT): T lenfositlerin yol açtığı ilaç alerjilerinin tanısında kullanılır. İlaç alerjilerinde peptid veya ilaç molekülü T hücrelerine sunulur. Alerjik kişilerde aktiveşen T lenfositlerde CD69, CD25 ve HLA-DR ekspresyonu artar[60, 61]. T hücreleri prolifer olmaya başlar, hücre içi İL-5 üretimi artar[62]. İn vitro koşullarda ilaçla bir araya gelen ve prolifer olmaya başlayan T hücrelerinin DNA'sı H-timidini hücre içerisine alırlar. Hücrelerin timidin alımı ölçülür. Dakikada hücre içine alınan miktar "count per minute(cpm)" saptanır. Sonuç negatif test ortamında saptanan cpm değerinin, ilacın bulunduğu test ortamında saptanan cpm değerine bölünmesiyle elde edilir ve lenfosit transformasyon testi stimülasyon indeksi olarak adlandırılır. Bu değer beta-laktamlar için >3 ise test pozitif,<3 ise negatif kabul edilir. LTT de tercihen heparinli kan alınır, hemen çalışılmayacaksa oda ısıda bekletilir, ficoll ile mononükleer hücreler (MNH) ayrılır.

MNH'de makrofajların oranı çok yüksek olmamalıdır(>%25), çünkü makrofajların ürettiği PGE2 T lenfosit proliferasyonunu baskılar.

LTT diğer in vitro testlerde olduğu gibi sadece duyarlılaşmayı gösterir ancak klinik semptomların söz konusu ilaca bağlı oluştuğunu kanıtlamaz. Deri yama testi ve LTT bir arada değerlendirilmesi sensitiviteyi artırır. Beta-laktamlara bağlı gecikmiş tip alerjik reaksiyonlar da LTT, deri testlerinden(intradermal testlerin geç okunması) daha duyarlıdır. Beta-laktam çalışmalarında LTT sensitivitesi %60-70 arasındadır. Pozitif sonuçlar tanı koydurur ancak negatif sonuçlar alerjiyi dışlamaz[61].

Akım sitometrik T hücre aktivasyon analizi: Lenfosit transformasyon testine alternatif bir test yöntemi olabileceği söylenmiştir fakat spesifik ilaçlara yönelik duyarlılık ve özgüllük çalışmaları yapılmamıştır[6].

1.7.3.2. İn vivo tanı

Deri testleri: İlaç alerjileri tanısında *prick* test, intradermal test, yama ve foto yama testi kullanılabilir. Hastanın anamnezi ve fizik muayene bulgularına göre tanıda kullanılacak deri testi belirlenir. İgE aracılı erken tip reaksiyonlarda *prick* testi ve intradermal testlerin erken okunması; geç tip reaksiyonda ise intradermal testlerin geç okunması ve yama testi yapılması önerilir. Non-immunolojik mekanizmayla gelişen erken tip reaksiyonlarda deri testlerinin tanısal değeri yoktur. Tip2 ve Tip 3 immün mekanizmalarla gelişen klinik durumlarda da deri testlerinin tanısal değeri yoktur.

Prick test yaparken iğne ucu ile deri delinir ve alergen solüsyonun deri altına geçişi sağlanır. *Prick* test negatifse intradermal test uygulanır[61]. İntradermal test *prick* testten daha duyarlıdır ama irritasyon etkisi ile yalancı pozitiflik oluşabilir , ayrıca anafilaksi riski daha fazladır[49]. Deri testleri; kesinleşmiş anafilaksi, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz veya interstisyel nefrit gelişmiş olan olgularda yapılmamalıdır[21, 25]. *Prick* test ve intradermal testten 1 hafta önce antihistaminikler ve 48 saat önce beta blokörler kesilmelidir. Hastada ateş, enfeksiyon ve enflamatuvar bir hastalık bulunmamalıdır[61].

Penisilin deri testlerinin negatif “prediktif” değeri son derece yüksektir. Doğru antijenler kullanılarak test yapılırsa ciddi alerjik tepkiler gelişme olasılığı önemli ölçüde ortadan kaldırılır[25]. Deri testleri ile oluşan sistemik belirtiler genellikle ilk reaksiyonun daha hafif halidir. Geniş kapsamlı çalışmalarda, penisilin deri testleri negatif bulunan

bireylere daha sonra penisilin ilaçları verildiğinde yalnızca %1-3'ünde hafif alerjik tepkiler geliştiği gösterilmiştir[63].

Deri testi sensitivitesi ve spesifitesini belirlemede standart test solüsyonları sadece penisinler için vardır. Penisilin cilt testi, prick ve intradermal cilt testleri ile penisilinin hem major hem de minör belirteçleri için yapılır. Penisilin cilt testinin major belirleyicisi benzilpenisilin polilizinden(PPL), (benzilpenisilin (penisilin G), poli-L-lizin ile konjuge hali) oluşur. Penisilinin minör belirleyicileri, benzilpenisiloat, benzylopenilloat, benzilpenisilin(penisilinG) veya benzilpenisiloil-N-propilamin'dir[64].

Penisilinlerle erken tip aşırı duyarlılık tanımlayanlarda deri testleri sensitivitesi PPL için %22, MDM için %21, amoksisilin için %43 ve ampisilin için %33 saptanmıştır, tümü bir arada kullanıldığında ise %70 e çıkmaktadır. Spesifite her bir hapten için %97-99 arasında değişmektedir[61, 65]. Avrupa Alerji ve Klinik immünoloji Akademisi (EAACI), beta-laktam allerjilerinde PPL ve MDM kullanımına ek olarak sırasıyla penisilin G, amoksisilin, ampisilin ve ensonunda şüpheli ilaç ile test yapmayı önermektedir. Pratik diğer bir yöntem tüm preparatlarla aynı anda deri testi yapmak, negatif bulunursa şüpheli ilaçla provakasyon uygulanmaktadır. Bu aşamalardan sonra beta-laktam antibiyotikle çapraz reaktif olanlar veya sadece tek moleküle spesifik duyarlı olanlar ayrılırlar.

Alerjik hastada reaksiyon ile test arasında geçen süre uzadıkça testin pozitif çıkma olasılığı azalır.

Beta-laktam alerjisi olan hastalarla yan zincir duyarlılığı olanlar arasında pozitifliğin devamı açısından fark bulunmaktadır. Beta-laktam alerjik hastaların %40'ın da 5 yıl sonra deri testi negatifleşirken, amoksisillin alerjik olanların %100'ü negatifleşir. Ancak sefalosporinler için duyarlılıkta azalmanın zamanlamasını gösteren bu şekilde bir çalışma bulunmamaktadır. Hastaların yaklaşık %1-16'ı beta-laktam antibiyotik tekrar kullanımı ile duyarlı hale gelirler. Bir hastada penisilin alerji öyküsü pozitif ancak deri testleri ve in vitro testler negatifse, provokasyon testi negatif bile olsa hastaya 2-4 hafta sonra testler tekrarlanmalıdır[61, 66].

Hastaneye yatan hastalarda yaklaşık olarak %10 oranında penisilin alerjisi raporlanmıştır[67], penisilin deri testi yapıldığında bu hastaları pek çoğunda İgE aracılı penisilin alerjisi saptanmamıştır[68].

Negatif bir penisilin cilt testi sonucundan sonra penisilin içeren ilaçlara karşı advers ilaç reaksiyonu oranları, penisilin cilt test reaktiflerine bağlı olarak % 0 ila % 11,4 arasında

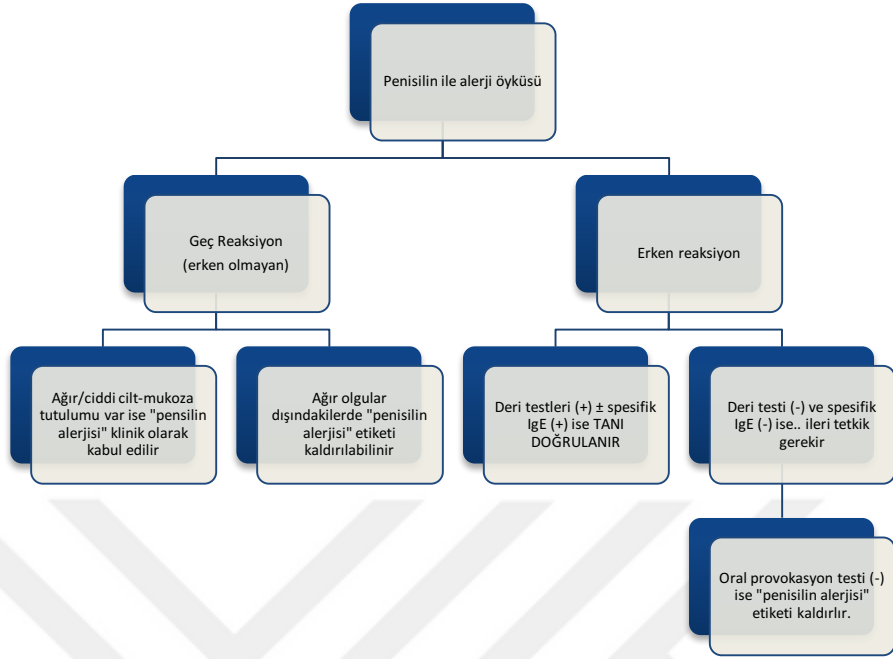
değişir[64, 69]. Negatif deri testi olan hastaların %0,2 ile %4,3 ü arasında ortaya çıkan özellikle ürtiker veya anjioödem gibi bu tür reaksiyonlar penisilin alerjisi olarak kabul edilir[64, 70].

Pozitif penisilin cilt testi olan hastaların yaklaşık %50 si penisiline tekrar maruz kalırsa ani bir hipersensitivite reaksiyonu olacaktır (Tablo5). Penisilin ile olası yan etki riski nedeni ile kesin pozitif prediktif değer bilinmemektedir. İgE aracılı penisilin alerji öyküsü olan ve benzilpolilizin ve minör determinantlara (penisilin G, benzilpenisilat..) karşı negatif penisilin deri testi olan hastaların ise penisiline karşı hemen advers reaksiyon geliştirme riskleri düşüktür[64, 71].

Tablo 5: Penisilin Deri Testi ile gelecekteki reaksiyon gelişim riski.

Penisilin Deri Testi	Gelecekte Reaksiyon Gelişim Riski
Test (-)	%0-11,4
Test(+)	%50

Kılavuzlara göre, deri testi veya penisiline spesifik IgE (s-IgE) pozitif olması durumunda hastalara penisilin alerjisi teşhisi konulur. Bununla birlikte, bu testlerin gerçek duyarlılığı ve özgüllüğü günümüzde bilinmemektedir[72]. Son çalışmalar, penisilinlere verilen erken olmayan reaksiyonların benign olduğunu ve bu reaksiyonları tarifleyen hastaların gelecekte penisilin tedavisi almalarında bir sakınca olmadığını savunmaktadırlar. Bu çalışmalara göre erken olmayan reaksiyon tarifleyen hastalardan, "penisilin alerjisi" etiketi, pozitifliği değerlendirmek için kullanılan kriterlere bakılmaksızın herhangi bir öngördürücü değere sahip olmayan deri testleri yapılmayarak, güvenli bir şekilde kaldırılabilir. Bu durumun iddia edilen reaksiyon veya suçlu penisilinden bu yana geçen süreden bağımsız olarak güvenli olduğu çalışmalar tarafından kanıtlanmıştır[73]. ENDA (European Network for Drug Allergy) tarafından önerilen rehberlere göre şüpheli penisilin alerjisi olan hastaların değerlendirilmesi, anamnez, cilt testleri (ST) ve spesifik IgE (s-IgE)'nin ölçülmesinden oluşur. Deri testi sonucu, s-IgE veya her ikisi de pozitif ise, teşhis konuyla ilgili kılavuzlara göre yapılır, ancak negatif sonuçların test edilmesi için ilaç provokasyon testi gerekir[72](Şekil 7).



Şekil 7:Şüpheli penisilin alerjisi öyküsü olan olguların değerlendirilmesi [68]

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi

Hasta grubunun seçimi

Çalışmamızın hasta grubuna Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alerji ve İmmünoloji polikliniğine 1 Temmuz 2013 -31 Aralık 2015 tarihleri arasında penisilin alerjisi nedeniyle başvuran 18 yaşından büyük 70 hasta dahil edilmiştir.

Hasta grubunun dahil edilme kriterleri

- 18 yaşından büyük olma
- Penisilin ile geçmişte alerji öyküsü bulunması

Hasta grubunun hariç tutulma kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak
- Gebe olmak
- Herhangi bir kanser nedeniyle tedavi alıyor olmak
- Penisilin alerjisi öyküsü olmasına rağmen basamaksal tanıma testlerinin yapılmasını kabul etmeme

2.2. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız için, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 29.04.2016. tarihli ve 2016/15 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

2.3. Çalışma protokolü

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp fakültesi Eğitim ve Araştırma hastanesi Alerji ve immünoloji polikliniği 01.07.2013- 31.12.2015 tarihleri arasındaki kayıtları

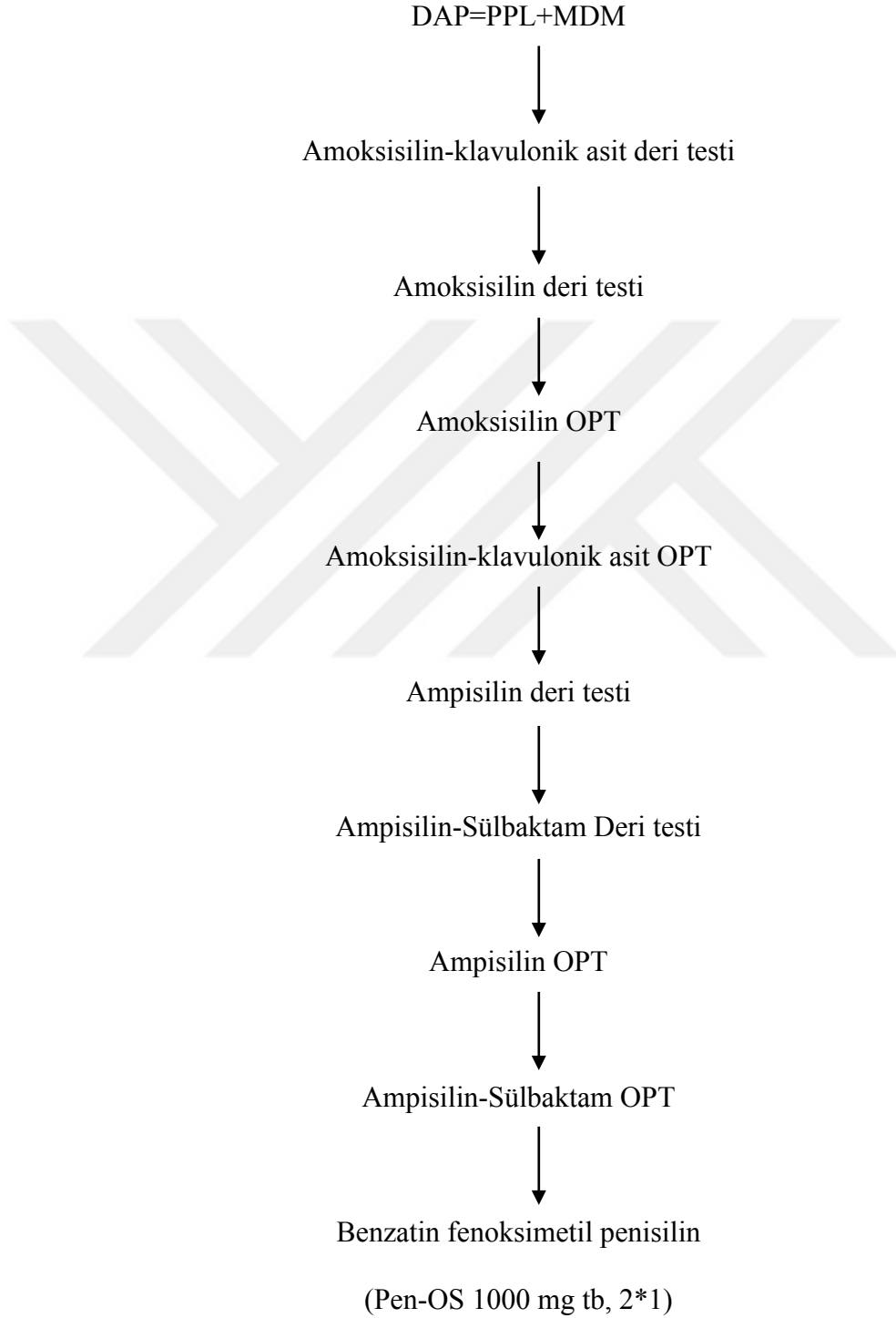
incelenerek penisilin alerjisi öyküsü olan hastaların takip dosyaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların dosya bilgilerinden detaylı öykü ve tanısal amaçlı yapılan testlerin sonuçları incelenmiştir.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri kayıt edildikten sonra ilaç ile tarifledikleri reaksiyonlar için aşağıdaki sorular araştırıldı.

- Sorumlu ilacın etken maddesi
 - Sorumlu ilacın daha önce kullanılıp kullanılmadığı; kullanıldıysa herhangi bir reaksiyona yol açıp açmadığı
 - Sorumlu ilacın kaçınıcı dozundan sonra reaksiyonun geliştiği
 - Sorumlu ilacın hangi yolla alındığı ve alındıktan ne kadar süre sonra reaksiyonun geliştiği
 - Gelişen reaksiyonun belirti ve bulguları
 - Gelişen reaksiyonun akıbeti
 - Reaksiyon sonrasında aynı/benzer ilaç kullanıp kullanmadığı, kullandıysa herhangi bir sorun olup olmadığı
 - Tanısal testlerin yapılması ile reaksiyonun geliştiği zaman arasındaki geçen süre
- Penisilin/aminopenisilin kullanımı sonrası erken reaksiyon tarifleyen olguların tanısal yaklaşım basamakları incelendi. Reaksiyon tariflemekle birlikte aşağıdaki özelliklere sahip olan olgular(hastalar) değerlendirme dışı bırakıldı.
- Çok kuvvetli reaksiyon tariflemesi
 - Hastanın testi kabul etmemesi
 - Başka bir merkezde tetkik edilmiş olması
 - Tariflenen reaksiyon erken değil ve/veya aşırı duyarlılık reaksiyonu ile uyumlu değilse

Değerlendirmeye alınan hastaların tümüne sırasıyla deri testleri (prick ve intradermal); deri testleri negatif ise ilaç provakasyon testleri (İPT) ve İPT negatif ise oral penisilin ile 5 günlük düzenli 2*1 kullanım uygulanmıştı. Deri testleri her bir etken madde ile farklı günde Benzyl penicilloyl octa-l-lysine (0,04mg-PPL) ve sodium Benzylpenilloate (0.5 mg-MD) içeren DAP penisilin deri testi kiti (DIATER lab, Madrid, Spain) ile; amoksisilin/amoksisilin- klavilonat / ampisilin/ ampisilin-sülbaktam ülkemizde ticari

formu olan ampul formları ile (20-25 mg/ml) yapılmıştı. Prick testinin negatif olması durumunda intradermal testler İlaç Aşırı Duyarlılıklarına Yaklaşım Ulusal Rehberde belirtilen konsantrasyon sırayla uygulanmış idi. Test solüsyonları test günü taze olarak hazırlanmıştı.



Şekil 8: Tanısal Yaklaşım Uygulama ve Akış şeması

Tanısal yaklaşım akış şeması şekil 8 de özetlenmiştir. Deri testleri (Prick ve intradermal) saptanan hastalara kontrendikasyon yok ise her bir ilaç için farklı günde olmak üzere bölünmüş dozlarda Ulusal Rehber'e göre İPT uygulanmıştır.

01.07.2013- 31.12.2015 tarihleri arasında hastanemiz laboratuvarında hizmet alımı şeklinde speİgE ölçümleri (*Astra Biotech* GmbH marka kit kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışılmaktadır. Robonik Readwell -Touch Automatic Elisa Plate Analyser cihazı ile sonuçlandırılmaktadır) bazı hastalara yapılmıştır. Pozitivite kriteri olarak $>0,35$ kU/L alınmıştır.

Tanıya yönelik testlerin yapılması

Öyküsünde penisilin alerjisi tarifleyen ve kontrendikasyon olmayan hastalara tanının doğrulanması amacıyla tanısal testler istenmiştir.

- Çok kuvvetli öykü durumunda (sorumlu ilaç ile tekrarlayan ve ilişkisi kurulabilen reaksiyonlar)
- Hasta testi kabul etmiyorsa
- Penisilin alerjisi olduğunu belirtip öyküsü güvenilir değilse
- Başka bir merkezde ilaç kimlik kartı oluşturulan ve penisilin alerjisi olduğu belirtildiyse tanısal test yapılmamıştır.

İn vivo testler öncesi hastalar işlem hakkında bilgilendirilmişti ve yazılı onamları alınmıştı. Testler alerji/klinik immünoloji uzmanları sorumluluğunda deneyimli ekiple hastane koşullarında gerçekleştirilmişti. Testlerin yapıldığı ortamda resüsitasyon için gerekli cihaz ve ilaçlar bulundurulmaktaydı.

Bazı ilaçlar test sonuçlarını etkileyebileceğinden işlem öncesi kesilmişti (Tablo 6).

Tablo 6:Deri testi öncesi kesilmesi gereken ilaçlar

İlaçlar	Uygulama	Erken ADR	Geç ADR	Süre
Antihistaminikler	PO,İV	+	-	5 gün
Beta blokörler	PO,İV	+	-	5 gün
Glukokortikoidler				
Uzun süreli	PO,İV	±	+	3 hafta
Kısa süreli >50 mg pred*	PO,İV	±	+	1 hafta
Kısa süreli <50 mg pred*	PO,İV	±	-	3 gün
Topikal kortikosteroidler	Topikal**		+	>2 hafta

*prednisolon eş değeri **sadece testin uygulama yeri için geçerli

Test sırasında hastaların ateş, enfeksiyon, ciddi egzama, ürtiker anjiödem bulgusu, aktif inflamasyon veya astım atağı gibi klinik tablosu bulunmamaktaydı. İşlem hastane ortamında ve resusitasyon için uygun şartlarda yapılmıştı. Hasta işlem süresince ve sonrasında en az 1-2 saat yakın gözlemlerde tutulmuştu.

Prick testinin yapılması ve erken reaksiyonların değerlendirilmesi

* Deri prick testi cildin perkütan olarak bir damla alergen solüsyonu içinden delinmesiyle yapılmıştı.

* Test materyalleri ön kol volar yüze uygulanmıştı.

* Pozitif kontrol olarak histamin (10mg/ml) ve negatif olarak sulandırıcı kullanılmıştı.

* İşlemden 15-20 dakika sonra değerlendirme yapılmıştı.

* Alerjen cevaplarından önce histamin cevabının yeterli olduğundan emin olunmuştu; eritemle birlikte en az 5 mm ödem plağı yeterli cevap kabul edilmişti.

* Negatif kontrolün ödem çapı ve ilaç alerjisi için hem eritem hem ödem çapı ölçülmüştü.

* Alerjen uygulama yerinde ödem plağının ortalama çapı negatif kontrolün ödem çapına göre 3 mm'nin üstündeyse ve eritem buna eşlik ediyorsa reaksiyon pozitif kabul edilmişti.

* Ortalama çapın bulunması için en geniş çapla, buna ortasından dik olan çapın ortalaması alınmıştı.

İntradermal deri testinin yapılması ve erken reaksiyonun değerlendirilmesi

Intradermal test, prick testten daha duyarlı bir testtir ancak yanlış pozitif/irritan reaksiyonlara ve anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir. Bu nedenle önce prick testler uygulanmıştı, prick testler negatifse intradermal testlere geçilmişti.

* İDT seri dilüsyonlar halinde mümkünse laminar akım altında steril ortamda hazırlanmıştı ve iki saatten fazla bekletilmemişti.

* Kullanılacak en yüksek konsantrasyon irritan olmayan maksimum konsantrasyon olarak ayarlanmıştı.

* Ön kol volar yüz tercih edildi, ancak sırt veya üst kol bölgesine de yapılmıştı.

* Önce negatif (ilacın çözücü solüsyonu, %0.9 SF) ve pozitif (histamin 1 mg/mL) kontrollör konulmuştu.

* Test edilecek en düşük dilüsyondan başlanarak ilaç alerjenleri uygulanmaya başlanmıştı.

* Uygulama için 1 ml'lik tüberkülin enjektörü ve 0.5 mm×16 mm'lik iğnesi kullanılmıştı.

* Sadece uygulanacak miktarda alerjen solüsyonu enjektöre çekilmişti.

* İğne ucu yukarı bakar şekilde 0,02-0,05 ml steril alerjen solüsyonu 3 mm çapta bir baloncuk (bleb) oluşturacak şekilde intradermal olarak verilmişti.

* Enjeksiyonla oluşturulan bleb alanının sınırları çizilmişti ve çapı ölçülüp kaydedilmişti.

* Test alanı 20. dakikada değerlendirildi. Pozitif kontrolde reaksiyonun yeterli olduğundan emin olunmuştu.

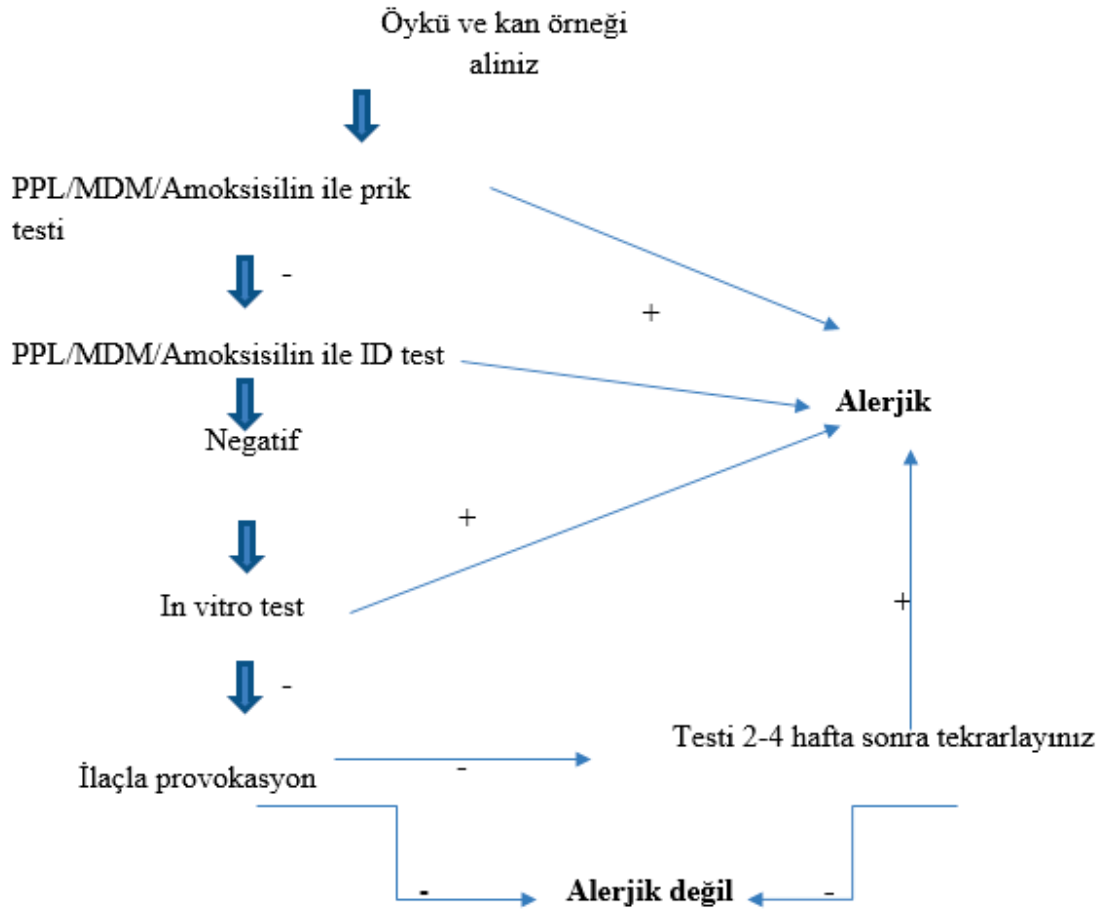
* Değerlendirme için ilaç alerjeni gelişen reaksiyonun ödem ve eritem sınırları çizilmişti, çaplar ölçülmüşti ve ortalama ödem çapı hesaplanmıştı.

* ENDA grubu kriterlerine göre ortalama ödem çapı enjeksiyon alanının (bleb) ilk çapına göre 3 mm ve üstünde artış gösteriyorsa ve eritem plağı eşlik ediyorsa reaksiyon pozitif kabul edilmişti (negatif kontrol sonucu negatif olmalıdır).

* Reaksiyon negatifse bir üst İDT konsantrasyonuna geçilmişti.

IPT Öncesinde Yapılması Gerekenler

- 1. Adım: Detaylı öykü:** Reaksiyonun tam olarak tanımlanması, ilaç alımı ve reaksiyon arasındaki sürenin belirlenmesi ve diğer risk faktörleri tespit edilmişti. Erken ve geç reaksiyon ayrımı yapılmıştı.
- 2. Adım: İn vivo deri testi veya in vitro alerji testleri:** Tip 1 reaksiyonların tanısında geçerli bir in vitro test varsa önce o test yapılmıştı, bu negatif ise prick ve intradermal testin erken okunması gerçekleştirilmişti. Geç tip reaksiyonların tanısında, intradermal deri testinin geç okunması ve yama testleri kullanılmıştı. Bu testler negatif ise kontrendikasyon da yoksa İPT'leri planlanmıştı.
- 3. Adım: İlaç provokasyon testi:** Onam formu: Hasta İPT'nin riskleri hakkında bilgilendirilmişti ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştı. İPT uygulama şeması Şekil 9'da gösterilmektedir.



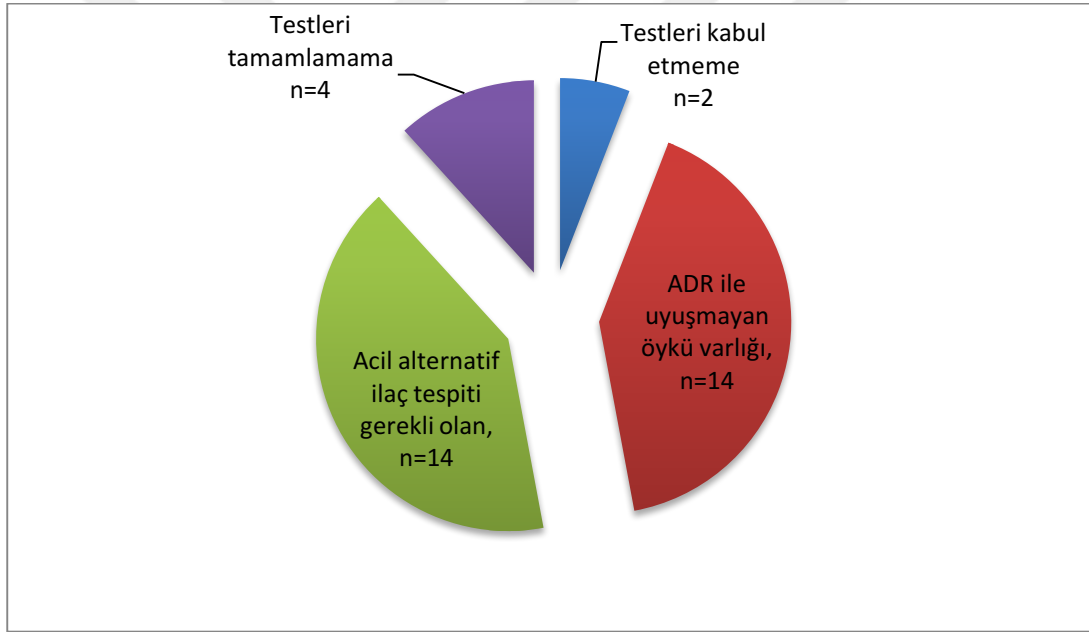
Şekil 9:Beta-laktam antibiyotikler ile erken reaksiyon tanımlayan olgulara yaklaşım[6, 74].

2.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca(median) $\pm$ çeyrekler aralık (IQR) ve minimum-maximum değerler olarak gösterildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasındaki parametrik değişkenlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Her analizde p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

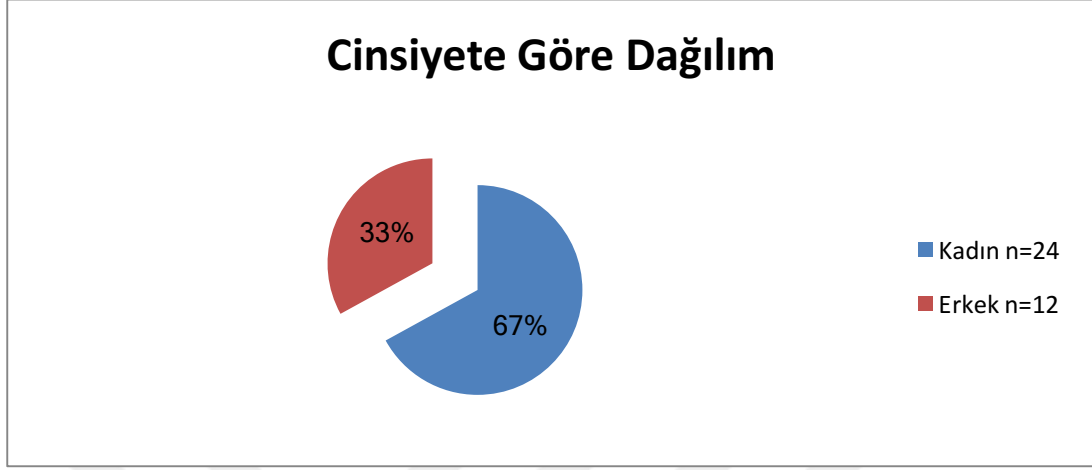
3. BULGULAR

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji ve Alerji polikliniğinde 1 Temmuz 2013 -31 Aralık 2016 tarihleri arasında penisilin alerjisi şüphesi ile başvuruları nedeniyle tetkik edilen olguların retrospektif olarak değerlendirildiği klinik çalışmaya 18-70 yaşları arasında 25'i erkek 45'i kadın toplam 70 olgu dahil edildi. 14 olgu öyküleri penisilin aşırı duyarlılık reaksiyonu ile uyumlu olmaması, 2 olgu penisilin deri testlerini kabul etmemesi, 4 olgu penisilin deri testleri planlanmış olmakla birlikte dosya değerlendirme sürecinde henüz testlerin tamamlanmaması ve 14 olgu ise acil alternatif ilaç ihtiyaçları nedeniyle tanısız test yapılmaması nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı (Şekil 10).

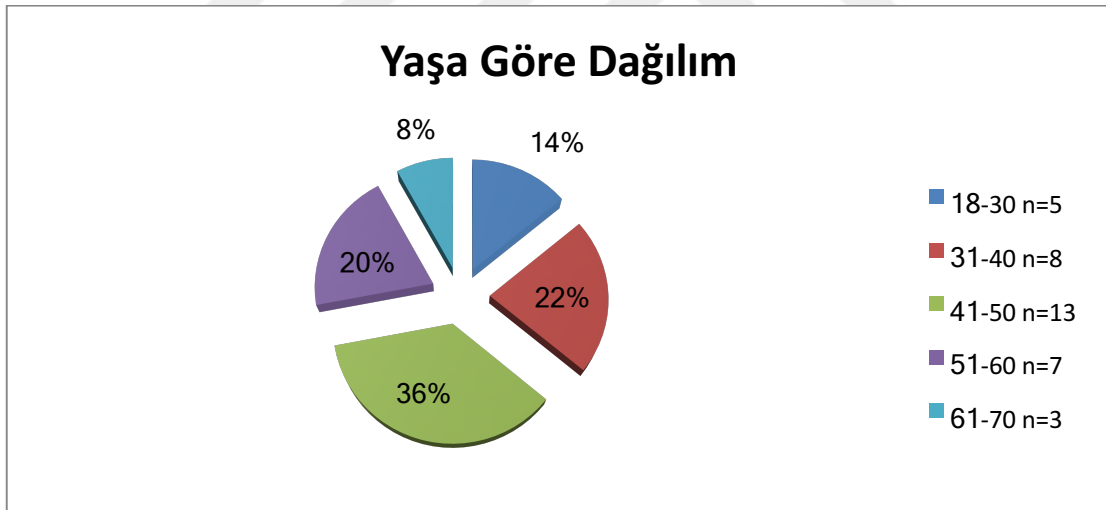


Şekil 10: Penisilin alerjisi ile başvuran ancak değerlendirme dışı bırakılan olgular ve nedenleri(n=34)

Detaylı öykü alınmasını takiben ileri tetkik yapılan 36 olgunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımları şekil 11 ve 12'de gösterilmektedir.



Şekil 11: Penisilin alerjisi şüphesi ile ileri tetkik uygulanan olguların cinsiyete göre dağılımları

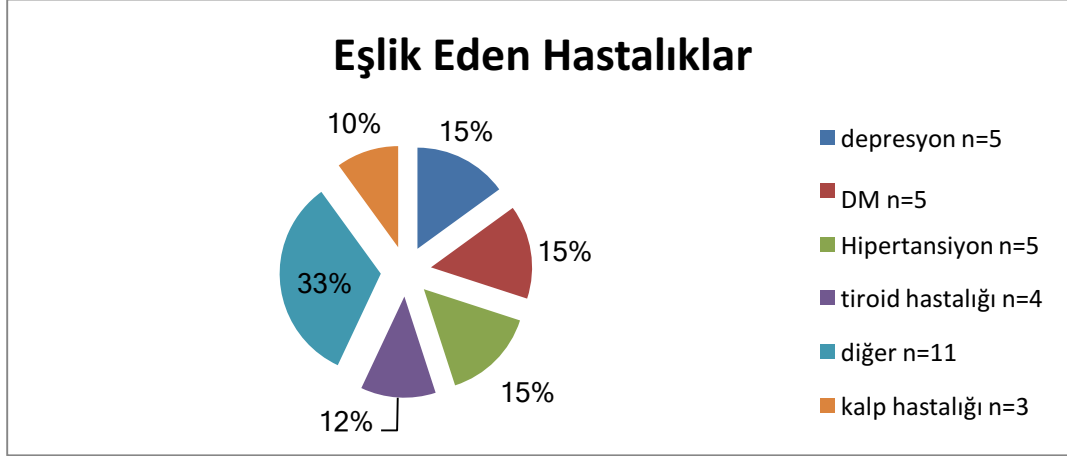


Şekil 12: Penisilin alerjisi şüphesi ile ileri tetkik uygulanan olguların yaşa göre dağılımları

Başvuru Öncesinde Var Olan, Tanı Konulmuş Hastalık Dağılımı

Olguların 15(%42) 'inde tanı konulmuş hastalık yok iken, 21(%58)'inde doktor tanılı hastalık vardı. Bunların, 3'ünde kalp hastalığı, 4'ünde tiroid hastalığı, 5' inde DM, 5' inde depresyon, 5'inde hipertansiyon, 11' inde diğer hastalıklar (osteoartroz, kolon kanseri, meme

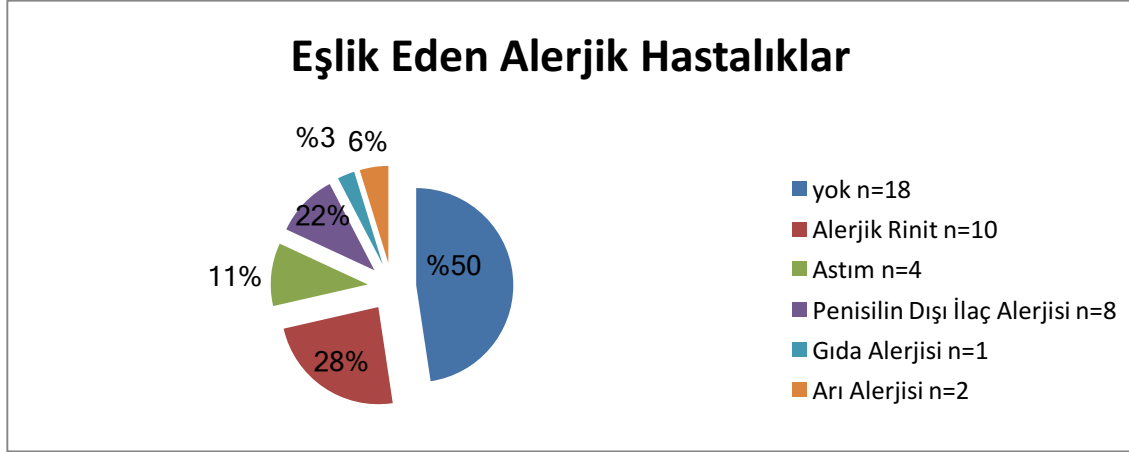
kanseri, serviks kanseri, romatoid artrit, peptik ulkus, hiperlipidemi, ürtiker, gonartroz bulunmaktaydı. En sık eşlik eden hastalıkların dağılımı Şekil 13’de görülmektedir.



Şekil 13:Başvuru Öncesinde Var Olan Tanı Konulmuş Hastalık Dağılımı

Başvuru Öncesinde Var Olan, Tanı Konulmuş Alerjik Hastalıklar

Olguların 18’sinde (%50) herhangi bir alerjik hastalık birlikteliği yokken, diğer 19 olguda ise (%53) öyküde alerjik hastalık vardı. Alerjik hastalık bulunan olguların 10’unda (%28) alerjik rinit, 8’inde (%22) penisilin grubu dışı ilaç alerjisi, 4’ünde (%11) astım, 2’sinde (%6) venom alerjisi, 1’inde (%3) gıda ve lateks alerjisi birlikteliği vardı (Şekil 14).



Şekil 14: Penisilin alerjisi şüphesi ile ileri tetkik uygulanan olgulara eşlik eden alerjik hastalıklar

Penisilin dışı ilaç alerjisi bildiren olgulardan 3'ünde sefalosporin grubu antibiyotik alerjisi, 3'ünde non-steroidalantiinflatuar ilaçlar(diklofenak, parasetamol, nimesulid) ve 2'sinde platinum içeren kemoterapotik ajan sorumlu ilaç idi.

Ailesinde İlaç AlerjisiÖyküsü

Olguların 33'ünün(%92) ailesinde ilaç alerjisi öyküsü yok iken, 3'ünün (%8) ailesinde ilaç alerjisi öyküsü bildirilmiş idi. Olguların 2' si sorumlu ilaç ismini bilmiyorken 1'inde amcasında amoksisilin-klavulonik asit ile aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişme öyküsü vardı.

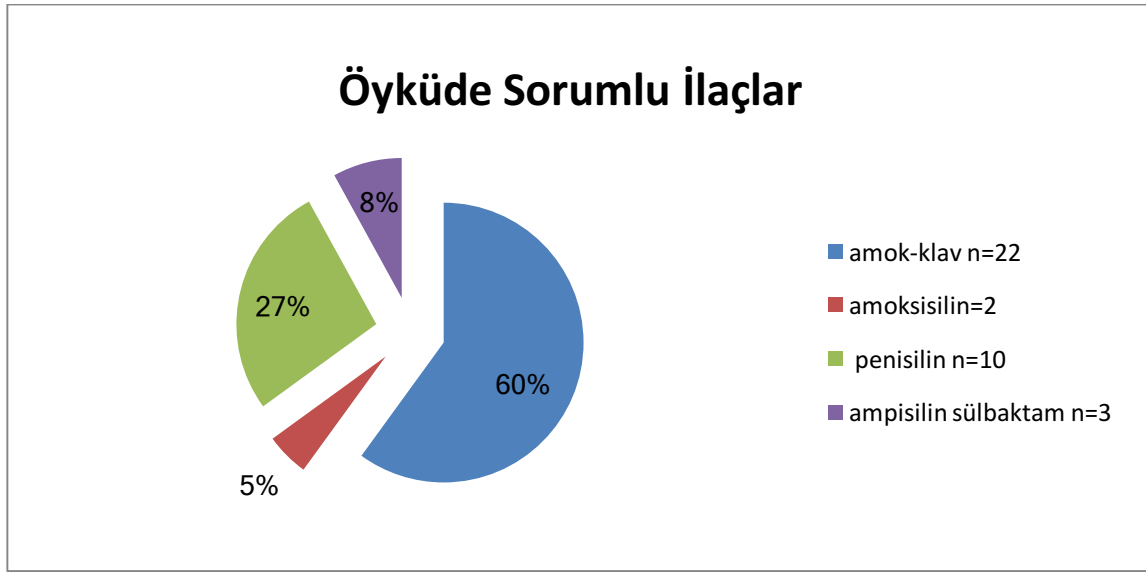
Dosya bilgilerinin tümüne ulaşılarak değerlendirmeye alınan 36 olgunun demografik ve klinik özellikleri Tablo'7 de özetlenmektedir.

Tablo 7: Penisilin alerjisi nedeniyle tetkikleri tamamlanan olguların demografi ve klinik özellikleri

Cinsiyet, K/E, n	24 / 12
Yaş, Median (IQR) (min-maks), yıl	47 (21) (20-67)
Eşlik eden kronik hst varlığı, n (%)	21 (%58)
Eşlik eden alerjik hastalık varlığı, n(%)	19 (%53)
Penisilin dışı ilaç alerjisi öyküsü, n(%)	8(%22)
Ailede ilaç alerjisi öyküsü, n(%)	3 (%8)

Öyküdeki Sorumlu İlaçlar

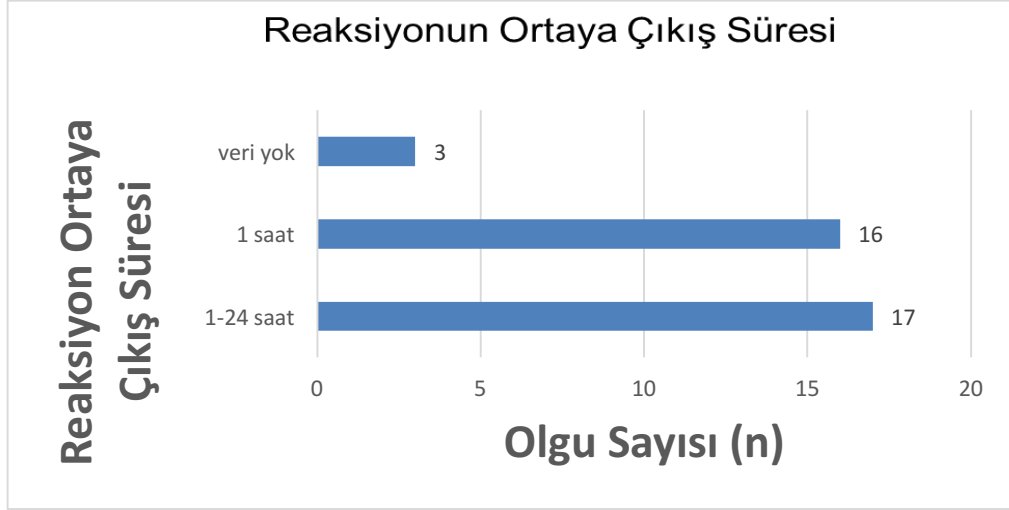
Olguların 34'ünde(%94) öyküdeki sorumlu ilaçla ilgili net verilere ulaşılabildi. 22'sinin öyküsünde amoksisilin-klavulonik asit, 10'unda penisilin, 3'ünün ampisilin-sulbaktam, 2'sinin amoksisilin bulunmaktaydı. Öncesinde penisilini güvenle kullanıp kullanmadıklarına dair bilgiye hastaların çoğunun dosyasında ulaşılamadı(şekil 15).



Şekil 15: Penisilin alerjisi şüphesi ile ileri tetkik uygulanan olgularda öyküde sorumlu olan ilaçlar

Reaksiyonun Ortaya Çıkış Zamanı

36 hastanın 3'ünde reaksiyonun ilaç alımını takiben ne kadar süre sonra ortaya çıktığına dair bilgiye ulaşılamadı. 33 hastanın 16'sında reaksiyon ilaç alımını takiben ilk 1 saat içinde, 17'sinde 1-24 saat içinde ortaya çıktığı bilgisine ulaşılmış idi (Şekil 16).



Şekil 16: Penisilin alerjisi şüphesi ile ileri tetkik uygulanan olgularda reaksiyonun ortaya çıkış süresi

Öyküde Tariflenen Sistem Tutulumları

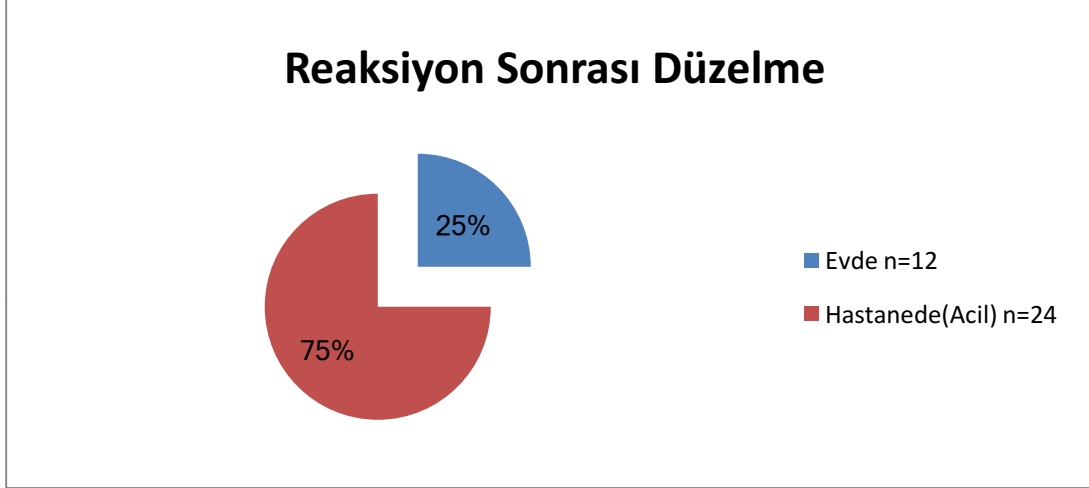
Öyküye göre sistem tutulumları incelendiğinde 17 tanesinde multisistem tutulum olduğu belirlendi. En sık cilt ve mukoza tutulumu görüldü. En sık karşılaşılan semptom ciltte kızarıklık, kaşıntı ve döküntüydü. Diğer sistem belirtileri Tablo 8'de detaylandırılmıştır.

Tablo 8: Penisilin alerjisi öyküsüne göre tutulan sistemler

	Olgu Sayısı (%)
Cilt/mukoza belirtileri	31(%86)
Üst solunum yolları belirtileri	7(%19)
Alt solunum yolları belirtileri	8(%22)
Kardiyovasküler sistem belirtileri	6(%17)
Gastrointestinal sistem belirtileri	5(%14)
Nörolojik belirtiler	10(%28)

Reaksiyon Sonrası Düzeltme

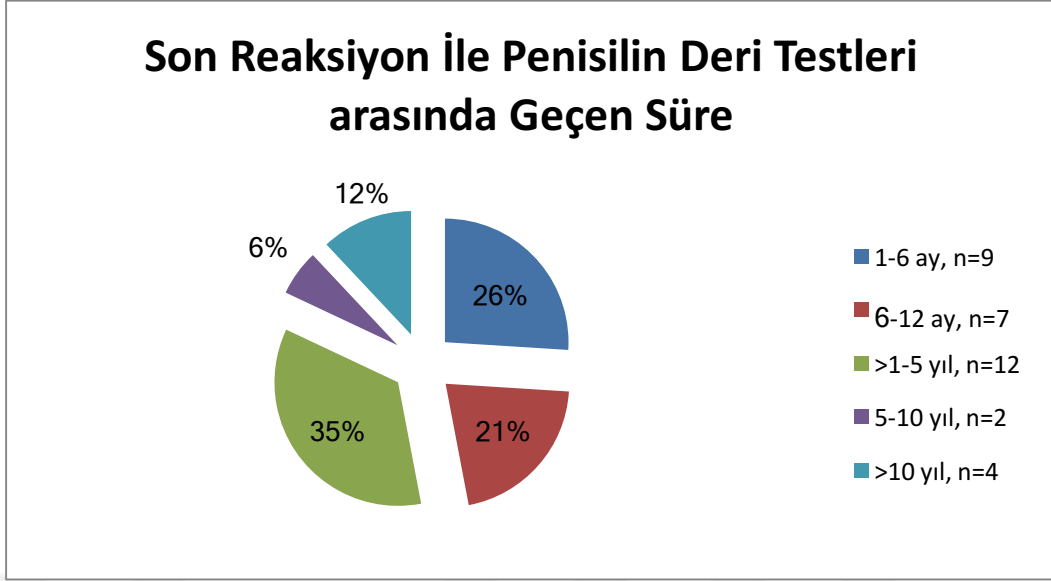
Tetkik edilen 36 olgunun 27'sinde acil başvurusu bulunmaktaydı. 9'unda reaksiyon kendiliğinden kaybolmuştu. Hastalar içinde yoğun bakımda takip edilen yoktu.



Şekil 17: Penisilin alerjisi şüphesi ile ileri tetkik uygulanan olgularda indeks reaksiyon sonrası düzeltme

Son Reaksiyon ile Tetkikler Arasında Geçen Süre

36 olgunun 34(%94,4)'ünde son reaksiyonla testlerin yapılması arasındaki süre belli iken 2'si için süre bilgisine ulaşamadı. Olguların 9 tanesi 1-6 ay içinde, 7 tanesi 6-12 ay içinde, 12 tanesi 1-5 yıl içinde, 2 tanesi 5-10 yıl içinde, 4 tanesi 10 yıl geçtikten sonra tetkik edilmişti.



Şekil 18: Penisilin alerjisi şüphesi ile ileri tetkik uygulanan olgularda son reaksiyon ile penisilin deri testleri arasında geçen süre

Diğer Tetkikler

Olguların detaylı sonuçları Tablo 6’da özetlenmektedir. 36 hastanın 16 tanesinde total IgE düzeyine bakılmıştı (16,90 - 901,9IU/ml). 36olgunun 34’ünde periferik kanda total eozinofil, 7’sinde bazal serum triptaz düzeyine bakılmıştı (Tablo 9).

Tablo 9: Penisilin alerji şüphesi nedeniyle değerlendirilen olguların diğer tetkikleri

Total IgE *	16,90 - 901,9 IU/ml
Total eozinofil *	10 (%0.1) – 678 (%5.62)
	u/L
Bazal serum triptaz *	<1 – 10.6ug/l

*ort±SS(min-max)

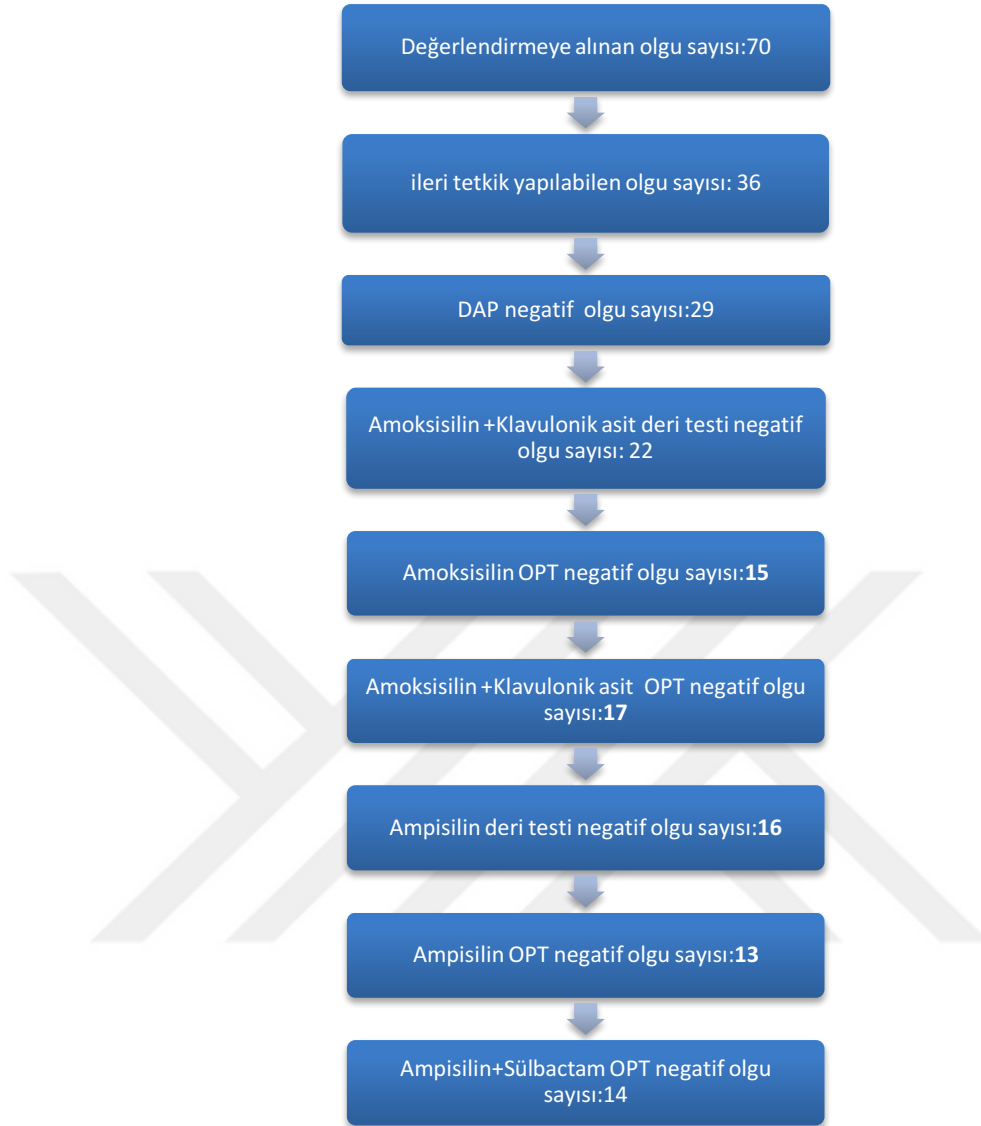
Penisilin spesifik İgE sonuçları

36 hastanın 13’ünde penisilin spesifik İgE sonuçlarına ulaşılabildi. Sadece 3 olguda pozitiflik saptanmış idi.

Deri testi ve oral provokasyon testi sonuçları

36 olgunun tümüne major ve minor determinantlar ile test yapıldı; 7'si (+), 29'u (-) saptandı. 27 hastaya amoksisilin-klavulonik asit flakon ile test yapıldı; 5'i (+), 22'si (-) saptandı. 20 hastaya amoksisilin ile OPT yapıldı; 5'i (+), 15'i (-) saptandı. 17 hastaya amoksisilin-klavulonik asit ile OPT yapıldı. Tümü (-) saptandı. 24 hastaya ampisilinflakon ile test yapıldı; 8'i (+), 16'sı (-) saptandı. 14 hastaya ampisilin ile OPT yapıldı; 1'i (+), 13'ü (-) saptandı. 12 hastaya ampisilin-sulbaktamflakon yapıldı; tümü (-) saptandı. 14 hastaya ampisilin-sulbaktam OPT yapıldı; tümü (-) saptandı. 18 hastaya benzatin penisilin ile 5 günlük OPT yapıldı; tümü (-) saptandı.



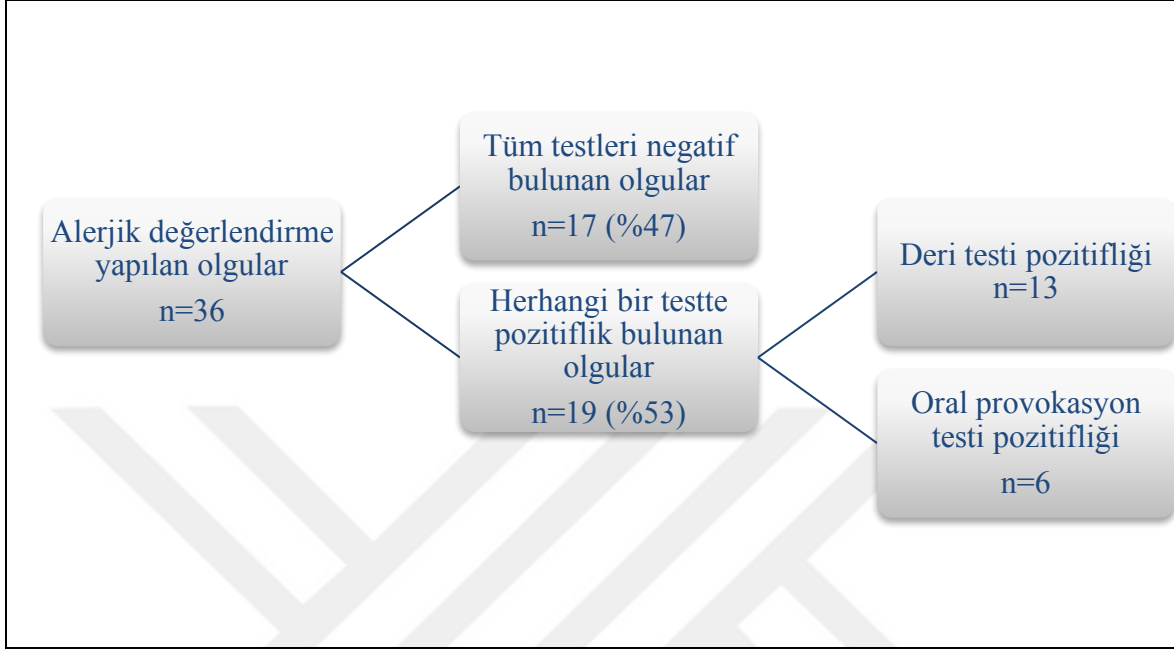


Şekil 19:Tüm alerjik değerlendirme aşamaları ve olgu sayıları

Alerjik değerlendirme yorumları

36 olgunun 17'sinde (%47) tüm testler negatif bulunmuştu ve olguların antibiyotik kullanımına herhangi bir kısıtlama getirilmemişti. 19 olguda (%53) ise tanısal testlerin herhangi bir aşamasında pozitiflik saptanmıştı. Olguların 5'inde minor determinant, 1'inde major determinant, 1'inde hem minor hem major determinant, 5'inde amoksisilin-klavulonik asit ve ampisilin, 9'unda ampisilin, 1'inde ampisilin-sulbaktam ile deri testi pozitif. Olguların 22'sinde tüm deri testleri negatifti. Oral ilaç provokasyonu ile 5 olguda

amoksisilin, 2 olguda ampisilin ve 1 olguda hem amoksisilin hem ampisilin ile pozitiflik saptanmış idi.



Şekil 20: Penisilin alerjisi değerlendirme sonuçları

Penisilin Aşırı Duyarlılığı Persiste Eden ve Etmeyen Olguların Karşılaştırılması

Uyumlu öykü olmasına rağmen 17 olguda (%47) tüm testler negatif bulunmuştu ve bu olguların herhangi bir antibiyotik kullanım kısıtlılığına gerek olmadığına karar verilmişti. Deri testleri ve/veya OPT esnasında pozitiflik saptanan olguların (n=19, %53) ise penisilin alerjisi olduğuna dair kimlik kartları düzenlenmiş idi.

Penisilin alerjisi persiste eden olguların yaş ortalaması 46 ± 20 y iken, penisilin alerjisi persiste etmeyen olguların ise 48 ± 12 y idi ($p=0,04$). Ancak yaş homojen dağılım göstermediği için ortanca süreleri karşılaştırdığımızda istatistiki olarak anlamlı farklılığa ulaşamamıştır. Penisilin alerjisi persiste eden ve etmeyen olgular arasında cinsiyet, eşlik eden kronik hastalık ve alerjik hastalık varlığı, bireysel penisilin dışı ilaç alerjisi öyküsü, ailede ilaç alerjisi varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Öyküdeki ilaç çeşitliliği ve toplam reaksiyon sayısı da penisilin alerjisi persiste eden ve etmeyen olgular arasında farklı değildi. İndeks reaksiyonda cilt/mukoza tutulumu dışında herhangi bir sistem tutulumu varlığı da her iki grup için benzer idi. İlaç alımını takiben reaksiyonun ortaya çıkış süresi

(ilk 1 saat vs. 1-24 saat) açısından da penisilin alerjisi persiste eden ve etmeyen olgular arasında fark yok idi. Ancak indeks reaksiyondan sonra test yapılana kadar geçen süre ortalamaları penisilin alerjisi persiste eden olgularda $22,1 \pm 22,8$ ay iken, persiste etmeyenlerde bu süre $74,2 \pm 91,1$ ay idi ($p=0,022$). Ancak süreler homojen dağılım göstermediği için ortalama süreleri karşılaştırdığımızda istatistiki olarak anlamlı farklılığa ulaşamamıştır. Penisilin alerjisi persiste eden olguların %94,7'sinin ilk 5 yıl içinde değerlendirildiği göze çarpmaktadır. Reaksiyon gelişimi ile test yapılması arasında geçen süre 84 ayı (7 yıl) aştığında persiste eden olgu kalmadığı tespit edilmiştir.

Penisilin alerjisi persiste eden olgular ile etmeyenler arasında demografik bulgular açısından ve klinik öykü açısından yapılan değerlendirme Tablo 10'da görülmektedir. Olguların detaylı incelenmesi ve değerlendirmesi Tablo 11'de görülmektedir.

Tablo 10: Penisilin alerjisi persiste eden ve etmeyen olguların karşılaştırılması
**Veriler normal dağılmadığı için median (IQR) şeklinde verilmiştir.*

	Penisilin Alerjisi Persiste Eden n=19	Penisilin Alerjisi Persiste Etmeyen n=17	P
Yaş, Median (IQR)*	46 (20)	48 (12)	0.073
Cinsiyet, K/E	14/5	10/7	0.301
Kronik Hastalık, n(%)	10(%52)	11(%65)	0.345
Alerjik Hastalık, n(%)	8(%42)	10(%59)	0.317
Penisilin Dışı İlaç Alerjisi Öyküsü, n(%)	6(%32)	2(%12)	0.153
Ailede İlaç Alerjisi Öyküsü, n(%)	1(%5)	2(%12)	0.481
Öyküde Sorumlu İlaç Aminopenisilin, n(%)	15(%79)	11(%65)	0.285
Toplam Reaksiyon Sayısı*, n	2 (%10)	1 (%6)	0.057
Reaksiyon Test Arası Süre*, ay	14 (36)	25 (101)	0.198
Reaksiyon Ortalama Çıkış Süresi*, dk	60 (440)	45 (303)	0.928
C/M Tutulumu Dışında Sistemik Tutulum Varlığı. n(%)	10(%52)	11(%65)	0.463

SONUÇ:

- Penisilin alerjisi öyküsü ile başvuran olguların 2/3'ünün kadın olduğu gözlemlendi.
- Penisilin alerjisi öyküsü ile başvuran olguların (n=70) 14'ünde (%20) öykünün aşırı duyarlılık reaksiyonu ile uyumlu olmadığı sonucuna varıldı.
- Penisilin alerjisi öyküsü aşırı duyarlılık reaksiyonu ile uyumlu olan ve tüm testleri yapılan olguların (n=36)

- 17'sinde (%47) penisilin alerjisinin persiste etmediği
 - 13'ünde (%36) sadece deri testleri ile penisilin alerjisinin persiste ettiği
 - 6'sında (%17) deri testleri negatif olmakla birlikte oral provokasyon testleri ile penisilin alerjisinin persiste ettiği gözlendi.
-
- Penisilin alerjisi persiste eden olguların yaş ortalamalarının penisilin alerjisi persiste etmeyen olgulardan daha küçük olduğu saptandı.
 - İndeks reaksiyon ile penisilin alerjisi değerlendirme testlerinin yapılması arasında geçen süre arttıkça persistansın azaldığı, 7 yılı aşarsa persistansın gözlenmediği tespit edildi.
 - İndeks reaksiyonun şiddeti veya ortaya çıkış zamanının persistansa etkili olmadığı gözlendi.

Tablo 11: Olguların detaylı sonuçları

OLGU	YAŞ	CİNSİYET	SORUMLU İLAÇ	TRXN	TEST SÜRESİ	ZAMAN	TUTULAN SİSTEMLER						SPEİGE	DERİ TESTLERİ						ORAL PROVAKASYON TESTLERİ				
							C/M	ÜSY	ASY	GİS	KVS	NÖRO		DAP MINOR	DAP MAJOR	AX	AX+CI	AMP	AMP+SLB	AX OPT	AX+CI OPT	AMP OPT	AMP+SLB OPT	BEN P
1	55	E	AX+CI	1	3 YIL	20 DK	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	VY	(-)	(-)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	58	K	AMP+SLB,BENP,AX+CI	3	14 AY	36 SA	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	VY	(-)	(-)	0	(+)	(+)	0	0	0	0	0	0
3	47	E	AX+CI	3	3 YIL	6 SA	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	VY	(-)	(-)	0	0	0	0	0	(-)	0	0	(-)
4	47	E	AX+CI	2	7 AY	30 DK	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	0	(+)	(+)	0	0	0	0	0	(-)
5	60	K	AX+CI	2	2 AY	24 SA	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
6	22	K	İSMİNİ BİLMİYOR	2	1 YIL	90 DK	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	VY	(+)	(-)	0	(-)	(+)	0	0	(-)	0	0	0
7	48	K	AX+CI	1	?	12 SA	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	VY	(-)	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
8	46	K	AX+CI,SPİRAMİSİN	2	6 AY	8 SA	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	0
9	70	K	PENİSİLİN	1	14 YIL	?	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	VY	(-)	(-)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	50	K	AX+CI	2	14 AY	5-6 SA	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	VY	(-)	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	0	(-)	(-)	(-)
11	56	K	AX+CI	1	6 YIL	8SA	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	VY	(-)	(-)	0	(-)	0	0	(+)	0	(+)	0	0
12	23	K	AX+CI	1	2 AY	?	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	VY	(+)	(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	34	K	AX+CI, SEFAZOL	1	3 YIL	7-8 SA	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	VY	(-)	(-)	0	(-)	(-)	0	(-)	(-)	(+)	0	(-)
14	48	E	AX+CI	3	5 YIL	15 DK	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	VY	(-)	(-)	0	0	0	0	(+)	0	0	0	0
15	48	E	AX+CI	2	1 YIL	5 SA	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	VY	(-)	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
16	47	E	AX+KLARİTOMİSİN	1	3 AY	20DK	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	0	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
17	34	K	AX+CI	1	2 YIL	1 DK	1	1	0	0	0	1	0	(-)	(-)	0	(-)	(+)	0	0	(-)	0	0	0

OLGU	YAŞ	CİNSİYET	SORUMLU İLAÇ	TRXN	TEST SÜRESİ	ZAMAN	TUTULAN SİSTEMLER						SPEİGE	DERİ TESTLERİ						ORAL PROVAKASYON TESTLERİ				
							C/M	ÜŞY	ASY	GIS	KVS	NÖRO		DAP MAJOR	DAP MINOR	AX	AX+CI	AMP	AMP+SLB	AX OPT	AX+CI OPT	AMP OPT	AMP+SLB OPT	BEN P
18	67	K	PENİSİLİN	1	20 YIL	1 DK	0	0	0	0	1	1	(-)	(-)	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
19	35	K	PENİSİLİN	1	21 YIL	30 DK	1	0	1	1	0	0	(+)	(-)	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
20	48	K	AX, TMP-SMX	2	7 YIL	2 SA	1	1	0	0	0	0	(-)	(-)	(-)	0	(-)	0	0	0	0	0	0	0
21	60	K	AX+CI, KLARITROMİSİN	1	1 YIL	6 SA	1	1	0	0	0	0	0	(-)	(-)	0	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	0	(-)
22	27	E	PENİSİLİN	1	16 YIL	15 DK	1	0	0	0	1	1	(-)	(-)	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
23	34	K	PENİSİLİN	15	1 YIL	15 DK	1	0	1	1	0	1	0	(-)	(-)	0	(+)	(+)	0	0	0	0	0	(-)
24	20	E	BEN P	1	6 AY	8 SA	1	0	0	0	0	0	0	(+)	(-)	0	0	(+)	0	0	0	0	0	0
25	41	K	PENİSİLİN	1	7 YIL	2 SA	1	1	0	0	0	0	0	(-)	(-)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	47	K	AMP+SLB	1	2 AY	0 DK	0	1	1	0	0	0	0	(-)	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
27	48	K	SEFAKLOR+CL, BİLMİYOR	2	14 AY	5 DK	1	0	0	1	0	0	(-)	(-)	(+)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	0
28	30	K	AX+CI	1	4 YIL	1-2 SA	1	0	0	0	0	0	(-)	(-)	(-)	0	0	0	0	(+)	0	0	0	0
29	36	K	AX+CI	2	5 AY	3-4 SA	1	0	0	0	0	0	(-)	(-)	(-)	0	(-)	0	0	(+)	0	0	0	0
30	56	K	BEN P	1	4 AY	70 DK	1	0	1	1	1	0	0	(-)	(-)	0	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	0	0	(-)
31	62	E	AX+CI	3	2 YIL	1 DK	1	0	0	0	1	1	0	(-)	(-)	0	(+)	(+)	0	0	0	0	0	(-)
32	40	E	AX+CI	2	6 AY	1 SA	1	1	0	0	0	0	0	(-)	(-)	0	(+)	(+)	0	0	0	0	0	(-)
33	32	E	PENİSİLİN, SEFUROKSİM	2	1 YIL	5 DK	1	0	1	0	0	1	(+)	(-)	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
34	54	E	AX+CI	1	4 YIL	1 SA	1	0	0	0	0	0	0	(-)	(-)	0	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
35	49	K	AX+CI, SEFTRİAKSON	1	8 AY	5 DK	1	0	0	0	0	0	0	(+)	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	0
36	32	K	AMP+SLB	2	4 YIL	5 SA	1	0	0	1	0	1	(+)	(+)	(-)	0	(-)	0	(-)	(+)	0	0	0	0

AX	:Amoksisilin	C/M	:Cilt/Mukoza
AX+Cl	:Amoksisilinklavulonikasit	ASY	:Alt Solunum Yolu
PEN	:Penisilin	ÜSY	:Üst Solunum Yolu
AMP-SLB	:Ampisilinsulbactam	GİS	:Gastrointestinal Sistem
AMP	:Ampisilin	KVS	:Kardiyovasküler Sistem
BEN P	:Benzatin Penisilin	Nöro	:Nöroloji
SLF	:Sülfamisilin	SPEİgE	:Spesifik İgE
VY	:Veri Yok		
0	:Yapılmadı	T Rxn	:Total Reaksiyon



4. TARTIŞMA

Penisilin ve diğer beta-laktam grubu antibiyotikler ilaç alerjilerine sebep olan ilaçların başında gelir. Tüm dünyada yaygın olarak kişisel beyana dayalı bu penisilin alerjilerinin neredeyse %90'ı beta-laktam antibiyotikleri tolere edebilmektedir. Beta-laktam antibiyotiklere gerçek duyarlılığı olan bireylerin ilaçlardan uzak kalınması durumunda 5 yılın sonunda %50'sinin, 10 yılın sonunda %80'ninin deri testleri çok yüksek bir oranda negatifleşmektedir. Bundan dolayı beta-laktam alerjisi saptanan bireyleri ömür boyu bu ilaçlardan uzak tutmak, gereksiz yere vankomisin ve kinolon gibi antibiyotiklerin kullanılmasına yol açmakta, bu da çok özel durumlarda kullanılması gereken bu pahalı ve değerli antibiyotiklere direnç gelişme olasılığını artırmaktadır. Her ne kadar penisilin alerjisinin persiste etme olasılığı sayısal olarak az olsa da, halen anafilaksi ve hatta ciddi/ölümcül anafilaksi nedenlerinin başında penisilin alerjileri yer almaktadır[75]. Ölümcül sonuçları nedeniyle penisilin alerjisi persistansında etkili faktörlerin ortaya konması önem arz etmektedir. Ancak, ülkemizde penisilin alerjisinin persiste etmesinde etkili olan faktörler ile ilgili hiçbir çalışma yapılmamışken literatürde de bu konu ile ilgili yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Yapılan çalışmalarda genellikle ilaç alerjisi şikayeti ile hastaneye başvuran hastaların çoğunluğunu kadın hastalar oluşturmaktadır. İlaç alerjisi ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da kadınlarda ilaç alerjisi görülme sıklığının erkeklerden 2-3 kat daha fazla saptandığı görülmektedir[76]. 2014 yılında Macy yaptığı çalışmada, ABD nüfusunun yaklaşık %8 inde penisilin alerjisi öyküsü olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada belirtildiğine göre penisilin sınıfı antibiyotiklere maruz kalan hastaların bir yıl içinde penisilin alerjisi tarifleme oranları kadınlarda yaklaşık %2 iken erkeklerde yaklaşık %1'dir[77]. Bize başvuran olguların da 2/3'si kadın olduğundan çalışmamızda kadınlarda ilaç alerjisi öyküsünün erkeklerden 2 kat daha fazla olduğunu saptadık.

Literatüre bakıldığında penisilin alerjisi persiste edilen hastaların yaş ortalamaları ile ilgili yeterli bilgi edinilemedi. Bizim çalışmamızda penisilin alerjisi persiste eden 19 hastanın yaş ortalaması 15.53 idi. Persiste etmeyen 17 hastanın yaş ortalaması ise 21.82 idi. Penisilin alerjisi persiste eden olguların yaş ortalamalarının persiste etmeyen olgulardan daha küçük olduğu saptandı.

Hastalarda bulunan bazı hastalıklar alerjik reaksiyon riskini arttırabilir. Karaciğer hastalığı ya da renal bozuklukların varlığı, viral enfeksiyonlar istenmeyen ilaç reaksiyonu

gelişimi için risk faktörleridir. Örneğin aminopenisilin kullanımı sonrası makülopapüler döküntüler, EBV (Ebstain Barr virüs) enfeksiyonlarında ve lösemilerde daha sık karşımıza çıkabilmektedir [78, 79]. Biz de çalışmamızda polikliniğe başvuru öncesinde bulunan, tanı konulmuş hastalık varlığını araştırdık. Olguların 21 (%58)'inde tanı konulmuş hastalık varken, 14 (%42) 'ünde herhangi bir hastalık yoktu. Bu olgularda yaptığımız ilaç alerjisi varlığı veya ilaç alerjisi şüphesi varlığının, polikliniğe başvuru öncesinde tanı konulmuş hastalıklar ile olan ilişkisinin değerlendirilmesinde olgularda tanı konulmuş hastalıkların var olması ile, kişide ilaç alerjisi varlığı veya ilaç alerjisi şüphesi ilişkisi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Eşlik eden doktor tanılı ek hastalıkların genel olarak ilaç alerjisi riskini arttıran hastalıklar içerisinde olmayan KAH, malignite, tiroid hastalığı gibi kronik hastalıklar olması bu durumu açıklamaktadır. Ancak olguların reaksiyon esnasında herhangi bir viral enfeksiyona sahip olup olmadıkları konusunda maalesef öykü dışında güvenilir bir veri yok idi.

Yapılan çalışmalarda kendisinde veya ailesinde alerjik rinit, alerjik astım veya atopik dermatit gibi hastalık öyküsü olan atopik kişilerde ilaç alerjisi sıklığında belirgin artış olmadığı ancak özellikle astımı olan kişilerde ilaç alerjisi geliştiğinde daha ciddi klinik sonuçlar olabildiği saptanmıştır[10]. Polikliniğe başvuru öncesinde olgularda tanı konulmuş alerjik hastalıkların var olması ile, kişide ilaç alerjisi varlığı ilişkisi değerlendirildiğinde ise kişide alerjik hastalık olması ile istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Ancak bu olguların reaksiyon paternlerinin herhangi bir alerjik hastalık olmayan olgulara göre daha şiddetli/sistemik tutulumlu olma eğiliminde olduğu gözlemlendi.

Kişinin ailesinde ilaç alerjisi olmasının kendisinde ilaç alerjisi oluşturma riskini 15 kat arttırdığı bildirilmiştir [15]. Çalışmamızda ailede ilaç alerjisi öyküsü varlığı araştırıldığında, olguların 3 (%8)'ünde ailede ilaç alerjisi öyküsü bulunduğu, 33(%92) 'ünde ise ailede ilaç alerjisi öyküsü olmadığı tespit edildi. Ailede ilaç alerjisi öyküsü ile kişide ilaç alerjisi varlığı veya ilaç alerjisi şüphesi ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememesinin olgu sayısının yeterli olmamasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Wong ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları regresyon analizinin sonucuna göre yaş, cinsiyet ve reaksiyon türü, penisilin verildikten sonraki reaksiyon süresi ya da son reaksiyondan sonra geçen süre gibi bilgileri içeren klinik öykünün deri testinin pozitif olması ile herhangi bir bağlantısı olmadığı görülmüş. Deri testi (+) olan hastaların çoğu en az 3 sene

önce reaksiyon göstermişler[70]. Bizim çalışmamızda alerjisi persiste eden grupta bu sürenin ortalaması 15.55 ay iken, persiste etmeyen grupta süre 19.97 ay idi. Persiste etmeyen gruptan iki kişinin dosyasında bu süre ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktaydı. Ayrıca bizim çalışmamızda da benzer şekilde indeks reaksiyon ile penisilin alerjisi değerlendirme testlerinin yapılması arasında geçen süre ile alerji persistansı arasında ve reaksiyon ortaya çıkış süresi ile penisilin persistansı arasında bir ilişki saptanmadı.

Soria ve arkadaşları tarafından 2017 yılında dizayn edilen penisilin alerjisi için klinik olarak karar verme algoritmasına göre ilk penisilin kullanımı sonrasında semptomlar arasındaki sürenin < 2 sa olduğu durumlarda, ciddi bir reaksiyon yoksa cilt bulgularına bakılmalıdır. Kaşıntı eşlik etmiyorsa düşük riskli penisilin alerjisi kabul edilmelidir; kaşıntı eşlik ediyorsa eğer semptomlar < 24 sa içinde başladıysa yüksek riskli, > 24 sa içinde başladıysa düşük riskli penisilin alerjisi kabul edilir. Herhangi bir cilt bulgusu yokken astım atağı ve/veya bilinç kaybı varsa yüksek riskli penisilin alerjisi, ishal halsizlik gibi belirtiler varsa düşük riskli penisilin alerjisi olduğu kabul edilir. İlk penisilin kullanımı sonrasında semptomlar arasındaki sürenin ≥ 2 sa olduğu durumlarda hospitalizasyon ve epinefrin uygulanması gibi ciddi reaksiyonlar veya akut hepatit, hipersensitivite pnömonisi, agranülositoz ya da vaskülit varsa yüksek riskli penisilin alerjisi olduğu kabul edilir. Ciddi bir reaksiyon yoksa cilt bulgularına bakılır. Mukozal ve/veya bülož lezyonlar oluşmuşsa ya da semptomlar > 48 sa ise yüksek riskli penisilin alerjisi, semptomlar < 48 sa ise ya da herhangi bir cilt bulgusu yoksa düşük riskli penisilin alerjisi olduğu kabul edilir. İlk penisilin kullanımı ve semptomlar arasındaki sürenin bilinmediği durumlarda, hospitalizasyon veya epinefrin gibi ciddi reaksiyonlar varsa yüksek riskli penisilin alerjisi olduğu kabul edilir. Ciddi bir reaksiyon yoksa semptomların süresine bakılır. Bu süreler < 24 sa, > 48 sa ise ya da süre bilinmiyorsa yüksek riskli penisilin alerjisi, 24-48 sa arasında ise düşük riskli penisilin alerjisi olduğu kabul edilir [80]. Tüm bu sınıflandırmanın yanlış olma riski düşük olmasına rağmen yazarlar bu algoritmanın genel uygulamalarda kullanmasını önermemiş ve hastane ortamında acil durumlarda faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.

2017 yılında Tannert ve arkadaşları tarafından pozitif deri testi sonuçlarının ve pozitif sİgE'nin klinikle uyumunu ve deri testi ve sİgE'nin tekrarlanma gerekliliğini araştıran bir çalışma yapıldı. Bu çalışmanın sonucunda IgE ilişkili penisilin alerjisinin tespitinde en iyi yöntemin pozitif olgu öyküsü ile eş zamanlı yapılan pozitif deri testi sonuçları ve sİgE ya da pozitif bir OPT sonucunun kombinasyonu olduğu bulundu[72]. Bizim çalışmamızda 36

hastanın 13'ünün sİgE sonucuna ulaşılabilirdi. Sadece 3'ünde pozitiflik saptandı. sİgE'si pozitif saptanan hastaların 2'sine yapılan OPT ve deri testleri ise negatif bulundu. sİgE pozitifliği klinik öykü ile ve deri ve OPT sonuçları ile ilişkili bulunmadı.

İlaçlarla karşılaşma sıklığı arttıkça alerji gelişme ihtimalinin de arttığı bilinmektedir. Kişinin ilaç ile karşılaşma sıklığı alerjik reaksiyon geliştirme riski ile doğru orantılıdır[10]. Bizim çalışmamızda hastaların daha öncesinde bu ilaçları kullanıp kullanmadıkları hakkında dosya kayıtlarından yeterli bilgiye ulaşamadığından bu konu ile ilgili değerlendirme yapılamamıştır.

Penisilin alerjisi persistansında etkili faktörlerin tanımlanabilmesi için 3. basamak erişkin alerji polikliniğine penisilin alerjisi nedeniyle başvuran olguların dosya bilgilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada, daha öykü değerlendirme aşamasında olguların %20'sinin öykülerinin aşırı duyarlılık reaksiyonu ile uyumlu olmadığı sonucuna varılarak "penisilin alerjisi" etiketinin kaldırılmış olduğu tespit edildi. Penisilin alerjisi değerlendirmesi tamamlanan olguların %47'sinde ise test sonuçlarına göre "penisilin alerjisi" etiketi kaldırılmış ve antibiyotik kullanım kısıtlamasına gerek olmadığı olgulara bildirilmiş idi. Penisilin alerjisi değerlendirmesinde deri testi aşamasında %36 olguda penisilin alerjisinin persiste ettiği saptanmış idi. Penisilinler ile deri testleri negatif olmasına rağmen %17 olguda oral ilaç provokasyon esnasında reaksiyon gözlenmiş ve penisilin alerjisinin persiste ettiği sonucuna varılmış idi.

Alerji doktorları, bir hastayı ilaç aşırı duyarlılığı konusunda sorgularken, verilen ilaçların adını, dozunu ve veriliş yolunu içeren alerji öyküsünü dikkatlice alırlar. Öykü alınırken aynı zamanda reaksiyon süresi, reaksiyonlar ile ilişkili spesifik semptomlar, verilen tedavi ve sonradan maruz kalma veya nüksedip etmediği gibi bilgiler de göz önünde bulundurulur. Alerji doktorları kapsamlı bir ilaç alerjisi öyküsü edinmeyi ve belgelemeyi istemenin yanında, aynı zamanda hangi ilaç alerjisi araştırmasına ihtiyaç olduğu ile ilgili kararlar verir ve klinik öykü temelinde risk sınıflandırması yaparlar[81].

Ancak ilaç alerjisi öyküsü için kanıtlanmış bazı kısıtlamalar vardır ve ilaç hipersensitivitesinin değerlendirilmesinde tanı yöntemlerine ihtiyaç olduğu kesindir. Örneğin, penisiline maruz kaldıktan sonra belirsiz semptomları olan hastaların üçte birinde deri testi pozitifdir ve bu nedenle alerjik oldukları varsayılmaktadır. Öte yandan penisilin cilt test sonuçları negatif olan hastaların bir ilaca reaksiyon gösterdikleri de görülmektedir. Bu

nedenle tek başına klinik öykü yerine cilt testi ve/veya OPT'yi içeren kapsamlı ilaç alerjisi değerlendirmeleri tercih edilir[81].

Literatürdeki daha önceki çalışmalara bakıldığında penisilin alerjisi olduğunu iddia eden hastalara deri testi yapıldığında bunların sadece %10-20 sinde gerçek penisilin alerjisi olduğu ortaya çıkmıştır[82]. Bu durumun sebepleri hastaların ilaç yan etkilerini alerjik reaksiyon zannetmesi, ilk reaksiyonda olanların tam olarak hatırlanamaması ve penisilin speİGE'nin zamanla kaybolmasıdır[83]. Görüldüğü üzere bu vakalarda ayrıntılı bir öykü almak, klinisyenlerin gerçek penisilin alerjilerini tanımlarına olanak sağlayabilir ve böylelikle gerçek alerjisi olmayanların antibiyotik kullanımına izin verilebilir. Öyküsü ciddi bir alerjik reaksiyon düşündüren ve bu antibiyotiğe ihtiyaç duyan hastalara deri testi yapılmalı ve gerekirse sonrasında penisilin desensitizasyonu yapılmalıdır[84].

Torda ve Chan 2018 yılında yetişkin hastalarla 6 ay boyunca yaptıkları bir çalışmada, hastalardan detaylı klinik öykü alıp bunları hastaların alerji ile ilgili tıbbi kayıtları ile karşılaştırmışlar. Hastaların yaklaşık %20'sinde alerji etiketini hemen kaldırıp hastaları alerjik olmadıkları konusunda bilinçlendirmişler. Hastaları uygun bir şekilde alerji yönünden tanımlamak için kullanılan bu basit yöntemler ile yüksek maliyetli bazı özel antibiyotiklerin sadece gerçekten bunlara ihtiyaç duyulan hastalara verilmesi sağlanmış olur[85].

2011 yılında Fox ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada penisilinle reaksiyon öyküsü olan hastalar detaylı bir şekilde değerlendirilmiş ve pozitif öykü, deri testi sonucunu öngörmeye yeterli bulunamamış. Major ve minor belirtilere göre negatif deri testi olan hastaların penisilin ile hızlı bir hipersensitivite reaksiyonu gösterme konusunda daha az riskli olduğu ve pozitif deri testi olan hastalarda penisilin ile desensitizasyon ya da alternatif ilaç kullanımı gerektiği söylenmiştir. Bizim çalışmamızda da öyküde alerji tarifleyen 70 hastadan 36 tanesine major ve minör determinantla yapılan test (DAP Penicillin Diater Laboratories, Madrid, Spain) 7 hastada pozitif bulundu. Böylece öykü, deri testi sonuçlarını öngöremedi sonucu çıkarıldı. Major ve minör determinantla yapılan testte (DAP Penicillin Diater Laboratories, Madrid, Spain) pozitiflik saptanan hastalara alternatif ilaç testi yapıp uygun antibiyotikler önerildi[64].

2017 yılında Chiriac ve arkadaşları yaptıkları çalışmada beta laktam alerjisi tahmin etme modellerini sunmuşlardır. Çalışmada çok değişkenli lojistik regresyon ve Sınıflama ve Regresyon Ağacını kullanarak karar ağacı yöntemi olarak adlandırılan iki yöntem kullanmışlardır. Yazarlar, alerji doktorları tarafından toplanan hasta hikayelerinden çıkarılan

değişkenleri kullanarak iki farklı tahmin yönteminin kullanılmasının hastanın gerçek betalaktam alerjisi olup olmadığını tam olarak tahmin edemediği sonucuna varmışlardır. Bu çalışma, alerji ve immünoloji doktorlarını deri testi ile kapsamlı ilaç alerjisi değerlendirmesi yapmaya teşvik etmektedir ve sevk edilen hastalarda doğru teşhise ulaşmak için doktorların karşılaştığı zorlukları göstermektedir[81].

Khasawneh ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada penisilin alerjisi olduğunu söyleyen 192 hastaya anket yapılmış. Anket sonuçları baz alındığında 121 (%63) hastada daha yüksek ihtimalle, 54 (%28,1) hastada daha düşük ihtimalle penisilin alerjisi olabileceği, 17 (%8,9) hastada ise alerji ihtimali olmadığı bulunmuştur. 51 (26,6) hasta hayatları boyunca tekrar penisiline maruz kalmış ve bunların %86.3'ü penisilini tolere edebilmiş[84].

Meng ve arkadaşları tarafından 2013-2015 yılları arasında 84 hasta ile yapılan çalışmada penisilin alerjisi olduğunu söyleyen hastaların sadece %28.8'i alerjik bulunmuş. İndeks ilaç amoksisilin klavulonik asit ya da fluksasilin olduğunda hastalar amoksisilini tolere edebilmiş[86].

Solensky ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise deri testi pozitif saptanan hastaların %33'ünde belli belirsiz öykü olduğu saptanmıştır. Deri testi ile belirlendiği üzere penisilin speİgE antikoru olan hastaların büyük çoğunluğunda penisilin alerjisi öyküsü belirsizdir. Bu sonuçlarda gösteriyor ki alerjik öyküsü belirsiz olan hastalara da ciddi öyküsü olan hastalar gibi penisilin verilmeden önce deri testi yapılmalıdır[87].

Dormen ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları çalışmada penisilin alerjisi bildiren ve penisilin alerji testi negatif olan hastalarda İ.v. penisilin antibiyotiklerinin tekrar tekrar uygulanmasının güvenli olduğunu belirtmişlerdir. Bu gözlemleri doğrulamak için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır[88].

Genel olarak ilaç alerjisi olasılığı düşük olduğunda OPT uygulanmalıdır çünkü amaç hastanın alerjik olmadığını ve ilacın tolere edilebildiğini doğrulamaktır. Warrington ve arkadaşları yaptıkları ankette deri testi negatif olan hastaların %52 sinin hala antibiyotik kullanmaktan kaçındığını bazı hastalara da aile hekimlerinin alternatif bir antibiyotik kullanmalarının daha güvenli olduğunu söylediklerini ortaya çıkarmıştır[89]. Bu nedenle penisilin alerjisi tanısını açıkça dışlamak için negatif deri testinden sonra OPT yapmak standart haline gelmiştir[90].

Pozitif penisilin deri testlerinin çok düşük oranda olduğu göz önünde bulundurulduğunda yakın zamanda ortaya atılan bir başka yaklaşım, öncesinde deri testi yapılmaksızın direk amoksisilin OPT yapılmasıdır. Mill ve arkadaşları amoksisilin ile cilt reaksiyonu öyküsü olan 818 çocuğun katıldığı çalışmalarında çocukların %94 ünün dereceli bir amoksisilin uyarısını tolere edebildiğini, geri kalanlarında orta dereceli ürtiker ve makülopapüler döküntü izlendiğini saptamışlar. Hastaların hiçbirinde anafilaksi öyküsü yokmuş ve çoğu hasta amoksisilin ile ilk maruziyette reaksiyon tariflemiş[91]. Bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu için şimdilik bu yaklaşım yalnızca hafif kutanöz reaksiyon öyküsü olan çocuklarda düşünülmelidir. OPT'si pozitif olan hastalar ya penisilin antibiyotiklerinden kaçınmaya devam etmeli ya da gerekirse desensitize edilmelidirler[90].

Bizim çalışmamızda da hastaların en az %20 sinde iyi bir öykü ile “de-labelling” yapılabilmişti. Test edilenlerin de neredeyse yarısında (%47) de-labelling” yapılabilmişti. Değerlendirmede tek başına deri testlerinin yeterli olmadığı OPT gerektiği ortaya çıktı (%17).

İlaç alerjileri klinik basit bir cilt döküntüsünden anafilaksi hatta ölüme kadar varabilen geniş bir yelpazede olabilmektedir[92]. Kutanöz ilaç reaksiyonları ilaç alerjilerinin en sık görülen belirtileridir. Çalışmamızdaki olgularda gözlenen belirtileri incelediğimizde en sık cilt/mukoza tutulumunun görüldüğü saptanmıştır. Bu veriler literatür verileri ile uyumlu saptanmıştır.

5. SONUÇ VE LİMİTASYONLAR

İstenmeyen ilaç reaksiyonları doktor reçetelerini ve pratiğini etkileyen ciddi bir toplum sağlığı sorunudur. Klinik pratikte BL antibiyotikler içerisinde en sık penisilin alerjisi ile ve her yaş grubunda karşılaşılmaktadır. Penisilin maruziyeti sonrası gelişen reaksiyonlar deri döküntüsü gibi hafif reaksiyonlardan anafilaksi gibi yaşamı tehdit edecek boyutta ciddi reaksiyonlara kadar çok geniş yelpazede olabilir.

İlaç alerjileri içerisinde en çok bilgiye sahip olunan grup penisilinlerdir. Ancak penisilin alerjisinin doğal seyri hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Penisilin duyarlılığının ilaçlardan uzak durmak koşuluyla 10 yılın sonunda %80 oranında kaybolduğu bildirilmiştir. Ancak duyarlılığın persistansında etkili faktörler hakkında literatürde veri bulunmamaktadır.

Yaptığımız çalışma sonucunda tek başına öykünün bile penisilin alerjisi etiketini kaldırmaya yeterli olabileceği olgular olduğu gözlemlendi. Persistans için yapılan alerjik değerlendirmenin deri testlerinin yanı sıra mutlaka oral provokasyon testlerini de içermesi gerektiği sonucuna varıldı. Penisilin alerjisi persiste eden olguların yaş ortalamalarının penisilin alerjisi persiste etmeyen olgulardan daha küçük olduğu saptandı. İndeks reaksiyon ile penisilin alerjisi değerlendirme testlerinin yapılması arasında geçen süre arttıkça persistansın azaldığı, süre 7 yılı aşarsa persistansın gözlenmediği tespit edildi.

Öte yandan yaptığımız çalışmada bazı kısıtlamalar da bulunmaktadır. İndeks reaksiyonlara ait bilginin sadece olguların beyanına dayanması, herhangi bir sağlık sistemi kaydının olmaması ve alerjik değerlendirmesi tam olarak yapılabilen olgu sayısının az (n=36) olması en önemli kısıtlılıklardır.

Her ne kadar penisilin alerjisinin persiste etme olasılığı sayısal olarak az olsa da, halen anafilaksi ve hatta ciddi/ölümcül anafilaksi nedenlerinin başında penisilin alerjileri yer almaktadır. Ölümcül sonuçları nedeniyle penisilin alerjisi persistansında etkili faktörlerin ortaya konması önem arz etmektedir. Bu nedenle kısıtlılıklarına rağmen çalışma verilerimizin klinik pratikte yol gösterici olacağı kanaatindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Organization, W.H., *World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital. Geneva: The Organization, 1966.*
2. Gomes, E.R. and P. Demoly, *Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2005. 5(4): p. 309-316.*
3. *İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım Ulusal Rehber 2014.*
4. *İlaç Allerjisiinde Uluslararası Uzlaş (ICON) Raporu. 2013.*
5. Werner J Pichler, M. *Drug allergy: Classification and clinical features. 2017 2013.*
6. *İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım Ulusal Rehber 2014.*
7. Farnam, K., et al., *Nonallergic drug hypersensitivity reactions. International archives of allergy and immunology, 2012. 159(4): p. 327-345.*
8. Johansson, S., et al., *Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy THE ESTABLISHMENT OF NEW PRIORITY FOOD ALLERGENS 129 garlic (Allium sativum). Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2004. 113: p. 161-168.*
9. M, P., *Drug Reactions, In: Kay AB, ed. Allergy and Allergic Diseases London: Blackwell Science. 1997.*
10. A, K., *ilaç alerjileri. Sağlıkta Birikim Dergisi 2006. cilt:1 sayı:1.*
11. cecil.
12. Demoly, P., et al., *Epidemiology and causes of drug hypersensitivity, in Drug hypersensitivity. 2007, Karger Publishers. p. 2-17.*
13. KP, L., *Are there differences in drug allergy between the sexes? Ann Acad Med Singapore. 2003.*
14. EK, M., *Allergic reactions to antimicrobial drugs in patients with a history of prior drug allergy. J Allergy Clin Immunol 1991.*
15. Attaway, N.J., H.M. Jasin, and T.J. Sullivan, *349 Familial drug allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1991. 87(1): p. 227.*
16. McCormack, M., et al., *HLA-A* 3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. New England Journal of Medicine, 2011. 364(12): p. 1134-1143.*
17. Ş., Ç., *Penicillin Allergy and Penicillin Allergy Test: Review Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008;17(3):175-82 2008.*
18. Patriarca, G., et al., *Tolerability of aztreonam in patients with IgE-mediated hypersensitivity to beta-lactams. International journal of immunopathology and pharmacology, 2008. 21(2): p. 375-379.*
19. Pichichero, M.E., *Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. Journal of family practice, 2006. 55(2): p. 106-113.*
20. Trubiano, J. and E. Phillips, *Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to 'de-labeling'. Current opinion in infectious diseases, 2013. 26(6).*
21. Park, M.A. and J.T. Li. *Diagnosis and management of penicillin allergy. in Mayo Clinic Proceedings. 2005. Elsevier.*
22. Annè, S. and R.E. Reisman, *Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with histories of penicillin allergy. Annals of allergy, asthma*

- &immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology, 1995. **74**(2): p. 167-170.
23. Petz, L.D., *Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review*. Journal of Infectious Diseases, 1978. **137**(Supplement): p. S74-S79.
 24. Mirakian, R., et al., *Management of allergy to penicillins and other beta-lactams*. Clinical & Experimental Allergy, 2015. **45**(2): p. 300-327.
 25. Çetinkaya, F., *Penisilin ve diğer beta laktam antibiyotik alerjilerinde son görüşler Çağrılı Editör*. Türk Pediatri Arşivi, 2008. **43**(2).
 26. Clarke, H. *Allergic Drug Reactions*. 2017.
 27. R, S. *Penicillin-allergic patients: Use of cephalosporins, carbapenems, and monobactams*. 2017 2015.
 28. SALMAN, N., *PENİSİLİN ALLEKJİSİ*. ANKEM Derg, 1991. **5**(3): p. 308-311.
 29. Levine, B.B., *Immunologic mechanisms of penicillin allergy: a haptenic model system for the study of allergic diseases of man*. New England Journal of Medicine, 1966. **275**(20): p. 1115-1125.
 30. Gell, P., R. Coombs, and P. Lachman, *Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and. disease in clinical aspects of immunology*. 1975, Oxford. Blackwell Scientific Publications.
 31. Salkind, A.R., P.G. Cuddy, and J.W. Foxworth, *Is this patient allergic to penicillin?: an evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy*. Jama, 2001. **285**(19): p. 2498-2505.
 32. Lang, D.M., et al., *Increased risk for anaphylactoid reaction from contrast media in patients on β -adrenergic blockers or with asthma*. Annals of internal medicine, 1991. **115**(4): p. 270-276.
 33. Shapiro, S., et al., *DRUG RASH WITH AMPICILLIN AND OTHER PENICILLINS*. Obstetrical & Gynecological Survey, 1970. **25**(4): p. 331-332.
 34. Arndt, K.A. and H. Jick, *Rates of cutaneous reactions to drugs: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program*. Jama, 1976. **235**(9): p. 918-923.
 35. Kemp, S.F., *Allergic reactions to drugs and biologic agents*. Jama, 1997. **278**(22): p. 1895-1906.
 36. Weiss, M. and N. Adkinson, *Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics*. Clinical & Experimental Allergy, 1988. **18**(6): p. 515-540.
 37. Bernstein, I., et al., *Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter*. ANNALS OF ALLERGY ASTHMA & IMMUNOLOGY, 1999. **83**(6): p. VIII-700.
 38. Barbaud, A., et al., *Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions*. Contact dermatitis, 2001. **45**(6): p. 321-328.
 39. Barbaud, A., *Skin testing in delayed reactions to drugs*. Immunology and allergy clinics of North America, 2009. **29**(3): p. 517-535.
 40. Schnyder, B., *Approach to the patient with drug allergy*. Immunology and allergy clinics of North America, 2009. **29**(3): p. 405-418.
 41. Bircher, A.J. and K. Scherer, *Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity*. Medical Clinics of North America, 2010. **94**(4): p. 711-725.
 42. B, Ç., *İlaç Alerjileri: Klinik ve teşhis*. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006.

43. Messaad, D., et al., *Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction*. Annals of internal medicine, 2004. **140**(12): p. 1001-1006.
44. Lee, C.E., et al., *The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance*. Archives of internal medicine, 2000. **160**(18): p. 2819-2822.
45. Satta, G., et al., *β -lactam allergy: clinical implications and costs*. Clinical and Molecular Allergy, 2013. **11**(1): p. 2.
46. Solensky, R., *Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics*. Clinical reviews in allergy & immunology, 2003. **24**(3): p. 201-219.
47. Mayorga, C., et al., *In vitro diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2010. **20**(2): p. 103-9.
48. Rerkpattanapipat, T., A.-M. Chiriac, and P. Demoly, *Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions*. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2011. **11**(4): p. 299-304.
49. Brockow, K., et al., *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*. Allergy, 2002. **57**(1): p. 45-51.
50. GÖKMEN, E.N.M., *İlaç Allerjisinde İn Vitro Tanı Yöntemleri*. Türkiye Klinikleri Journal of Immunology Allergy Special Topics, 2015. **8**(1): p. 20-27.
51. Wallace, D.V., et al., *The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter*. Journal of allergy and clinical immunology, 2008. **122**(2): p. S1-S84.
52. Akan, A., *Alerji Testleri*.
53. Atkins D, L.D., *Diagnosis of Allergic Disease*, in Nelson Textbook of pediatrics, S. Elsevier, Editor. 2011. p. p.764-68.
54. Macy, E., B. Goldberg, and K.-Y.T. Poon, *Use of commercial anti-penicillin IgE fluorometric enzyme immunoassays to diagnose penicillin allergy*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2010. **105**(2): p. 136-141.
55. Blanca, M., et al., *Clinical evaluation of Pharmacia CAP System™ RAST FEIA amoxycilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy*. Allergy, 2001. **56**(9): p. 862-870.
56. Johansson, S., et al., *False-positive penicillin immunoassay: an unnoticed common problem*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2013. **132**(1): p. 235-237.
57. De Weck, A., et al., *Diagnosis of immediate-type β -lactam allergy in vitro by flow-cytometric basophil activation test and sulfi doleukotriene production: a multicenter study*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2009. **19**(2): p. 91-109.
58. Sainte-Laudy, J., C. Vallon, and J.-C. GUERIN, *Analyse de l'expression membranaire du marqueur CD 63 par activation du basophile humain. Applications au diagnostic allergologique*. Allergie et Immunologie, 1994. **26**(6): p. 211-214.
59. Song, W.-J. and Y.-S. Chang, *Recent applications of basophil activation tests in the diagnosis of drug hypersensitivity*. Asia Pacific Allergy, 2013. **3**(4): p. 266.
60. Sachs, B., et al., *Determination of interleukin-5 secretion from drug-specific activated ex vivo peripheral blood mononuclear cells as a test system for the in vitro detection of drug sensitization*. Clinical & Experimental Allergy, 2002. **32**(5): p. 736-744.

61. GÖKMEN, N.M. and R. ERSOY, *İlaç allerjilerinin tanısında kullanılan testler*. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2008. **28**(1): p. 48-57.
62. Pichler, W.a. and J. Tilch, *The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity*. Allergy, 2004. **59**(8): p. 809-820.
63. Miles, A. and B. Bain, *Penicillin anaphylaxis: a review of sensitization, treatment, and prevention*. Journal of the Association for Academic Minority Physicians: the official publication of the Association for Academic Minority Physicians, 1991. **3**(2): p. 50-56.
64. Fox, S. and M.A. Park, *Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2011. **106**(1): p. 1-7.
65. Torres, J., et al., *Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing*. Allergy, 2001. **56**(9): p. 850-856.
66. Aberer, W., et al., *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations*. Allergy, 2003. **58**(9): p. 854-863.
67. Apter, A.J., et al., *Clinical and genetic risk factors of self-reported penicillin allergy*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2008. **122**(1): p. 152-158.
68. Blanca, M., et al., *Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams*. Allergy, 2009. **64**(2): p. 183-193.
69. Goldberg, A. and R. Confino-Cohen, *Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2008. **100**(1): p. 37-43.
70. Wong, B.B., P.K. Keith, and S. Wasserman, *Clinical history as a predictor of penicillin skin test outcome*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2006. **97**(2): p. 169-174.
71. Parameters, J.T.F.o.P., *the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter*. Ann Allergy Asthma Immunol, 1999. **83**(6 pt 3): p. 665-700.
72. Tannert, L.K., et al., *Positive skin test or specific IgE to penicillin does not reliably predict penicillin allergy*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2017. **5**(3): p. 676-683.
73. Confino-Cohen, R., et al., *Oral challenge without skin testing safely excludes clinically significant delayed-onset penicillin hypersensitivity*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2017. **5**(3): p. 669-675.
74. Torres, M., et al., *Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics*. Allergy, 2003. **58**(10): p. 961-972.
75. *anaflaksi rehberi derneği*. anaflaksi rehberi derneği.
76. Gamboa, P., *The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology services: Alergologica-2005*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2009. **19**(Suppl 2): p. 45-50.
77. Macy, E., *Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis*. Current allergy and asthma reports, 2014. **14**(11): p. 476.
78. Kerns, D.L., et al., *Ampicillin rash in children: relationship to penicillin allergy and infectious mononucleosis*. American Journal of Diseases of Children, 1973. **125**(2): p. 187-190.

79. Cameron, S. and J. Richmond, *Ampicillin hypersensitivity in lymphatic leukaemia*. Scottish medical journal, 1971. **16**(10): p. 425-427.
80. Soria, A., et al., *A clinical decision-making algorithm for penicillin allergy*. Annals of medicine, 2017. **49**(8): p. 710-717.
81. Blumenthal, K.G., *The Role of the Clinical History in Drug Allergy Prediction*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2018. **6**(1): p. 149-150.
82. Sogn, D.D., et al., *Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults*. Archives of internal medicine, 1992. **152**(5): p. 1025-1032.
83. Robinson, J.L., T. Hameed, and S. Carr, *Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic*. Clinical infectious diseases, 2002. **35**(1): p. 26-31.
84. Khasawneh, F.A., et al., *The prevalence and reliability of self-reported penicillin allergy in a community hospital*. International journal of general medicine, 2013. **6**: p. 905.
85. Torda, A. and V. Chan, *Antibiotic allergy labels—the impact of taking a clinical history*. International journal of clinical practice, 2018.
86. Meng, J., D. Thursfield, and J.J. Lukawska, *Allergy test outcomes in patients self-reported as having penicillin allergy: Two-year experience*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2016. **117**(3): p. 273-279.
87. Solensky, R., H.S. Earl, and R.S. Gruchalla, *Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2000. **85**(3): p. 195-199.
88. Dorman, S.M., S. Seth, and D.A. Khan, *Risk of Allergic Reactions to Recurrent Intravenous Penicillin Administration in Penicillin Skin Test Negative Patients*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2018. **6**(1): p. 196-200.
89. Warrington, R.J., R. Burton, and E. Tsai. *The value of routine penicillin allergy skin testing in an outpatient population*. in *Allergy and asthma proceedings*. 2003. OceanSide Publications, Inc.
90. Har, D. and R. Solensky, *Penicillin and Beta-Lactam Hypersensitivity*. Immunology and Allergy Clinics, 2017. **37**(4): p. 643-662.
91. Mill, C., et al., *Assessing the diagnostic properties of a graded oral provocation challenge for the diagnosis of immediate and nonimmediate reactions to amoxicillin in children*. JAMA pediatrics, 2016. **170**(6): p. e160033-e160033.
92. Füsün Erdenen, M.B.C., *ilaç reaksiyonları ve Alerjileri*. 2009. **3-3**.

7.ÖZGEÇMİŞ

Şafak YILDIRIM 11/04/1990 tarihinde Trabzon'da doğdu. 2006 yılında başladığı lisans eğitimini 2012 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamladı. İlk görev yeri İstanbul Sultanbeyli TSM idi. 2014 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümünde başladığı uzmanlık öğrenimini halen devam ettirmektedir. Orta seviyede İngilizce bilmektedir.