Çocuk Dergisi 13(3):95-100, 2013
doi:10.5222/j.child.2013.095

Derleme

Çocuklarda İlaç Alerjisine Güncel Yaklaşım

Deniz ÖZÇEKER*, Gamze KAYA, Zeynep TAMAY***

Çocuklarda İlaç Alerjisine Güncel Yaklaşım

Bir ilacın profilaksi, tanı veya tedavi amacı ile kullanımı sırasında veya sonrasında oluşan istenmeyen etkiler ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu (ADR), ilaç ters etkisi veya ilaç reaksiyonu olarak tanımlanır. İlaç reaksiyonlarının % 80'ini Tip A olarak adlandırılan ve ilacın farmakolojik etkisi ile ilişkili, doz bağımlı ve ilaç kesildiğinde kolayca geri dönebilen kısmı oluşturur, bu tip reaksiyonların klinik bulguları beklenen reaksiyonlardır. Tip B ilaç reaksiyonları ise; % 20 oranında görülmekte olup, doz bağımlı değildir, öngörülemez, klinik bulgular beklenmedik reaksiyonlardır. Tanının en önemli kısmını dikkatli alınan bir anamnez oluşturur. Öncelikle reaksiyonun ilaç alerjisi ile ilişkisi belirlenmeli, sonrasında da bu durumun immünolojik reaksiyon mu yoksa nonimmün reaksiyon mu olduğuna karar verilmelidir. Öyküye göre tanısal testler planlanmalıdır. İlaç alerjilerinin akut tedavisi suçlanan ilacın kesilmesi ve aktif lezyonun durumuna göre gerekli destek medikal tedavi uygulanması şeklindedir. Hastalarda uzun dönemli yaklaşım planı yapmak son derece önemlidir. İlaç alerjisi olan hastalar akılcı ilaç kullanımı konusunda eğitilmelidir. Bu yazıda çocuklarda ilaç alerjilerine yaklaşım güncel rehberler doğrultusunda değerlendirilecektir.

Anahtar kelimeler: *Alerji, çocuk, ilaç*

Çocuk Dergisi 2013; 13(3):95-100

Current Approach to Drug Allergies in the Childhood

Undesired affects of a drug being used with the intention of prophylaxis, diagnosis and treatment are defined as drug hipersensitivity reactions (DHRs), drug counter-effect or drug reactions. An 80 % of the drug reactions constitute so-called type A reactions which are related to the pharmacological effects of the drug which are clinically anticipated, dose-dependent, and easily reversible findings when the drug is discontinued. However type B reactions which are not dose-dependent, unpredictable seen at a rate of 20 % with clinically unexpected outcomes. An attentive anamnesis comprises the most important part of the diagnosis. Firstly the association of the reaction with the drug allergy should be determined. Decision should be made about the type of the reaction (immunological or non-immune reaction). diagnostic tests should be planned based on medical history. Acute treatment of drug allergies consists of discontinuation of the culprit drug, and application of supportive medical treatment according to the severity of the active lesion. Making long-term treatment plans conveys utmost importance. The patients with drug allergies should be educated on rational drug use. In this article, the approach to drug allergies in children will be evaluated in accordance with current guidelines.

Key words: *Allergie, child, drug*

J Child 2013; 13(3):95-100

GİRİŞ

Bir ilacın profilaksi, tanı veya tedavi amacı ile kullanımı sırasında veya sonrasında oluşan istenmeyen etkiler ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu (ADR), ilaç ters etkisi veya ilaç reaksiyonu olarak tanımlanır [(1)]. İlaç ADR yaşamı tehdit edebilecek durumlara neden olabilmesi, hastanede yatış süresini uzatabilmesi, tedavi maliyetini artırabilmesi nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur. Tüm hastane başvurularının % 6.5'ini oluşturur. Hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarda ise % 15 oranında ilaç reaksiyonu gelişebilmektedir [(2)]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 6-9 yaş arasındaki çocukları olan aileler, çocuklarında % 2.8 oranında ilaç reaksiyonu bildirmiştir [(3)].

SINIFLAMA

Rawlins ve Thompson tarafından 1977 yılında yapılan sınıflamaya göre; ilaç ADR öngörülebilen (Tip A) ve öngörülemeyen (Tip B) reaksiyonlar olmak üzere esas olarak iki grupta incelenir [(4)]. İlaç reaksiyonlarının % 80'ini Tip A olarak adlandırılan ve ilacın farmakolojik etkisi ile ilişkili, doz bağımlı ve ilaç kesildiğinde kolayca geri dönebilen kısmı oluşturur, bu tip reaksiyonların klinik bulguları beklenen reaksiyonlardır. Tip B ilaç reaksiyonları ise; % 20 oranında görülmekte olup, doz bağımlı değildir,

Alındığı tarih: 19.11.2014
Kabul tarihi: 22.12.2014
* İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı
** İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Yazışma adresi: Uzm. Dr. Deniz Özçeker, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İstanbul
e-posta: denizozceker@gmail.com

Tablo 1. İlaç reaksiyonlarının sınıflaması [5].

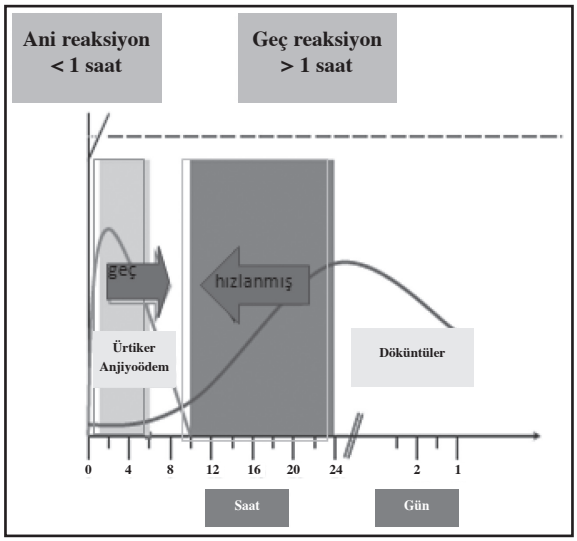
Tip-A	Tip-B
• % 80	• % 20
• İlacın farmakolojik etkisi ile ilişkili	• İntolerans
• Doz bağımlı	• İdiyosinkrazi
• İlaç kesildiğinde kolayca geri döner	• Psödoalerjik reaksiyonlar
• İlaç yan etkisi	• İlaç alerjisi
• İlaç toksisitesi	• Öngörülemez
• Öngörülebilir	

öngörülemez, klinik bulgular beklenmedik reaksiyonlardır (Tablo 1) [5].

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları oldukça heterojen reaksiyonlardır; alerjik ve non-alerjik olarak iki gruba ayrılabilir. İmmun mekanizmalara bağlı olarak gelişenler alerjik tipte reaksiyonlardır ve "ilaç alerjileri" başlığı altında toplanır. İlaç alerjileri ortaya çıkış sürelerine göre sınıflandırılabilir (Şekil 1) [6]. Ani reaksiyonlar parenteral uygulamadan sonraki ilk bir saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlar iken, geç reaksiyonlar ise 1 saatten sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkabilen reaksiyonlardır (Tablo 2) [7]. Ancak IgE'ye bağımlı reaksiyonların küçük bir kısmında bulguların ortaya çıkması 24 saate kadar uzayabilir, bu grup reaksiyonlar "hızlanmış reaksiyonlar" adı altında toplanır. Antiepileptik grubu ilaçlar genellikle geç reaksiyonlara neden olurken, nöromuskuler ajanlar daha çok erken reaksiyona neden olurlar, beta laktam antibiyotikler ise her iki tipte de reaksiyona da neden olabilir [6].

PATOGENEZ ve PATOFİZYOLOJİ

İlaç alerjileri; ilacın kendisine veya metabolitlerinden



Şekil 1. İlaç alerjisinin çıkış süresine göre sınıflandırılması [6].

herhangi birine karşı antikor ve veya aktif T hücrelerinin gelişmesi gibi immünolojik mekanizmalarla oluşur. Ancak birçok reaksiyonda sorumlu mekanizma tam olarak bilinmediği gibi, aynı anda birden fazla mekanizma da sorumlu olabilir. İmmünolojik mekanizmalar Gell ve Coombs sınıflamasına göre dört tipe ayrılır [8]. Her zaman bu sınıflamaya göre ayrım yapılamamakla beraber; IgE antikorların rol oynadığı Tip I, sitotoksik antikorlar ile oluşan Tip II, immün kompleksler ile oluşan Tip III ve hücresel immün yanıt ile karakterize Tip IV reaksiyon olarak adlandırılmaktadır (Tablo 3) [9].

Ig E aracılı erken reaksiyon (Tip I ADR): Duyarlılık, ilaç alerjenine karşı mast hücrelerinin yüzeyine tutunmuş yüksek afiniteli ilaca spesifik IgE (sIgE) reseptörlerinin oluşumu ile başlar. İlaç alerjeni ile ilaç

Tablo 2. İlaç alerjilerinin oluş süresine göre gelişen klinik tablolar [7].

Erken reaksiyonlar (1-6 saat)	Geç reaksiyonlar
• Ürtiker	• Geç ürtiker
• Anjiyoödem	• Makülopapüler döküntü
• Rinit	• Fiks ilaç erüpsiyonu
• Konjonktivit	• Vaskülit
• Bronkospazm	• Toksik epidermal nekroliz (TEN)
• Gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare gibi)	• Stevens Jonhson sendromu (SJS)
• Anafilaksi	• Eozinofili ve sistemik belirtilerin eşlik ettiği ilaç döküntüsü (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)
• Anafilaktoid reaksiyonlar	• Akut jeneralize ekzantamöz püstolozis (AGEP)
	• İntertisyel nefrit
	• Anemi, nötropeni, trombositopeni
	• Hepatit
	• Akciğer tutulumu

Tablo 3. İlaç alerji sınıflaması (9 nolu kaynaktan adapte edilmiştir).

Reaksiyon tipi	İmmün yanıt tipi	Fizyopatoloji	Klinik semptomlar	Reaksiyonun görülme zamanı
Tip I	Ig E	Mast hücre ve basofil degranülasyonu	Anafilaktik şok Anjiyoödem Ürtiker Bronkospazm	1-6 saat içinde
Tip II	Ig G ve kompleman	Ig G ve kompleman bağlı sitotoksisite	Sitopeni	5-15 gün sonra
Tip III	Ig M veya Ig G ve kompleman veya FcR	İmmün kompleks depolanması	Serum hastalığı Ürtiker Vaskülit	7-8 gün sonra 7-8 gün sonra 7-21 gün sonra
Tip IVa	Th1 (IFN-8)	Monositik inflamasyon	Egzema	7-21 gün sonra
Tip IVb	Th2 (IL-4, IL-5)	Eozinofilik inflamasyon	Makülopapüler döküntü DRESS	Bir ile birkaç gün sonra 2-6 hafta sonra
Tip IVc	Sitotoksik T hücreleri (perforin, granzym B, fasL)	CD4 veya CD8 aracılı keratosit ölümü	Makülopapüler döküntü SJS/TEN/ püstüler döküntü	1-2 gün sonra 4-28 gün sonra
Tip IVd	T hücre ilişkili (IL-8/ CXCL8)	Nötrofilik infiltrasyon	Akut yaygın ekzantamöz püstüloz	1-2 gün sonra (daha geç de olabilir)

spIgE reseptörleri arasında çapraz bağlantı gerçekleşir; bu da mast hücrelerini uyararak çeşitli mediyatörlerin salınmasına neden olur. Salınan başlıca mediyatörler; histamin, triptaz, lökotrienler, prostaglandinler, TNF-alfa ve diğer sitokinlerdir [10].

Ig G aracılı reaksiyonlar (Tip II ve III ADR): Tip II ve III reaksiyonlar komplemanı bağlayan IgG antikorlarının oluşması ile gelişir. Tip II reaksiyonda ilaç spesifik antikorlar hücre yıkımına neden olur. Hedef hücreler eritrositler, lökositler, trombositlerdir. Tip III reaksiyonda ise, eliminasyon kapasitesini aşan aşırı immün kompleks oluşumu vardır. Bu immün kompleksler, deri, eklem boşluğu, böbrek dokularında çöker [10].

T Hücre aracılı geç tip reaksiyonlar (Tip IV ADR): T hücrelerin aracılık ettiği inflamatuvar veya sitotoksik ilaç reaksiyonlarıdır.

İmmün aracılıklı ilaç reaksiyonlarının aksine, immün olmayan reaksiyonlar; intolerans, idiyosenkrazi ve psödoalerjik reaksiyonlardır [11]. İntolerans, ilacın vücutta beklenmeyen birikimi nedeni ile toksik dozda ortaya çıkan karakteristik farmakolojik etkilerinin ve belirtilerin tedavi edici dozda ortaya çıkmasıdır. Küçük dozda aspirin ile oluşan kulak çınlaması gibi intoleransa örnek olarak verilebilir.

İdiosenkrazik reaksiyon; bir ilaca karşı, beklenen farmakolojik etkisinden farklı anormal bir yanıt verilmesidir. Genellikle genetik olarak belirlenen bir enzim eksikliğinden kaynaklanır. Örneğin, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan bir kişinin oksidan bir ilaç aldıktan sonra hemolitik aneminin gelişmesi idiyosenkrazik bir reaksiyondur.

Psödoalerjik veya anafilaktoid reaksiyonlarda ise mast hücrelerinden ve bazofillerden IgE'nin rol oynamadığı yollar ile, doğrudan mediyatörlerin salınımı ve klinik bulguların ortaya çıkışı söz konusudur. Burada ilaca karşı önceden bir duyarlılaşma dönemi, spesifik IgE antikorlarının oluşumu yoktur. Bu nedenle anafilaktoid reaksiyonlar ilaç ile ilk karşılaşmada ortaya çıkabilir. Anafilaktoid reaksiyonlarda klinik bulgular ve tedavi, anafilaksiden farklı değildir [12,13].

İlaç ile İlişkili Risk Faktörleri

İlaca ve bireye ait bazı özellikler ilaç alerjisi gelişimine neden olabilir (Tablo 4) [14-16].

İlaç ile İlişkili Etmenler

1. **İlacın tüketilme miktarı:** Daha sık kullanılan

Tablo 4. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları için risk faktörleri [14-16].

İlaç ilişkili risk faktörleri	Birey ilişkili risk faktörleri
İlacın tüketilme miktarı	Cinsiyet ve yaş
İlacın molekül yapısı	Genetik
İlacın immün sistemi uyarabilme yeteneği	İlaç alerjisi öyküsü olması
Veriliş yolu	Komorbid durumlar
Uygulama sıklığı	Atopi

ilaçlar ile daha fazla alerji görülür.

2. **İlacın yapısal özellikleri:** Molekül ağırlığı fazla ve yapısı karmaşık olan ilaçlar ile daha fazla ilaç aşırı duyarlılığı görülür.
3. İlacın immün sistemi uyarabilme yeteneği
4. **İlacın veriliş yolu:** Deri altına veya damar içi uygulamalar ile daha fazla ilaç aşırı duyarlılığı görülür.
5. **Uygulama sıklığı:** Sık aralıklarla veya uzun süreli uygulamada daha fazla alerji görülür.

Birey İlişkili Risk Faktörleri

1. **Cinsiyet ve yaş:** Çocuklarda erişkinlere göre ilaç alerjileri daha az görülmektedir.
2. **Genetik:** Bazı HLA allellerinin taşınması belirli bir ilaca karşı istenmeyen şiddetli reaksiyonlar için risk olabilir.
3. **İlaç alerji öyküsü olması:** Penisilin alerjisi olan bireylerde diğer ilaçlara alerji riski artmaktadır.
4. **Komorbid durumlar:** Karaciğer ve böbrek hastalığı varlığında ilacın metabolizması ve vücuttan atılımı bozulacağı için alerji riski de artmaktadır.
5. **Atopi:** atopik bünye radyokontrast madde alerjisi için artmış risk oluştururken, diğer ilaçlarla reaksiyonların daha şiddetli olmasına neden olmaktadır [14,16,17].

KLİNİK BULGULAR

Hastalar karşımıza acil müdahale gerektiren reaksiyon nedeni ile veya geçirilmiş reaksiyon sonrası tetkik nedeni ile çıkabilir [10].

Tablo 5. İlaç alerjisi anamnezi alınırken sorulması gereken sorular [18,19].

Reaksiyon ilaç kullanımı ile ilişkili mi?
İlacın kaçıncı dozunda?
Son dozdan ne kadar süre sonra gelişti?
Duyarlanma gelişmesi için daha önceye ait yeterli maruziyet var mı?
İlaç kesilince düzeldi mi?
Şüpheli ilacı daha önce kullandı mı? Reaksiyon görüldü mü? Hangi tedavi ile düzeldi?
Reaksiyon; bir aşırı duyarlılık reaksiyonu mu?
Tip I, II, III, IV, nonalerjik?
Kişisel risklerin değerlendirilmesi
Kronik ürtiker, astım, kistik fibroz, AIDS vs. gibi klinik durumlar var mı?

TANI

Öykü ve Muayene

Tanının en önemli kısmını dikkatli alınan bir anamnez oluşturur. Öncelikle reaksiyonun ilaç alerjisi ile ilişkisi belirlenmeli, sonrasında da bu durumun immünolojik reaksiyon mu yoksa nonimmün reaksiyon mu olduğuna karar verilmelidir. Bu nedenle bazı sorular sorulmalıdır (Tablo 5) [18,19].

Muayene

Reaksiyon sonrası başvuran ve ek yakınması olmayan bir hastada muayene bulguları tamamen normal olabilir. En sık klinik bulgu ise, deri döküntüleri ve anafilaksidir [20]. İlaç alımından sonra bir saat içerisinde gelişen hızlı reaksiyonlar kendini ürtiker, anjiyoödem, rinit, bronkospazm ve anafilaktik şok olarak gösterebilir. Hızlı olmayan reaksiyonlar ise ilaç alımının üzerinden 1 saatten daha fazla süre geçtiğinde meydana gelirler. Bu olgularda makülopapüler döküntüler ve geç oluşan ürtiker, anjiyoödem görülebilir. Daha az olarak fiks ilaç erüpsiyonu, eksfoliyatif dermatit, AGEP, DRESS, SJS ve TEN de görülebilir [9].

Tanı Testleri

İlaç alerjilerinin tanınması çoğu kez altta yatan hastalığın klinik belirtileri ile ilacın oluşturduğu belirtilerin benzerliği, aynı anda birden fazla ilaç kullanımının olabilmesi nedeni ile zordur. Hasta önce öykü ile değerlendirilmelidir. Yapılan bir çalışmada, ilaç alerjisi tanısı ile alerji kliniğine gönderilen hastaların sadece %23'ünde gerçek ilaç alerjisi saptanmıştır [21].

Tablo 6. İlaç alerjilerinde altta yatan mekanizmaya göre deri testi seçimi [10].

Reaksiyon mekanizması	Klinik tablo	Reaksiyon kategorisi ve ortaya çıkış olası zamanı	Deri testi yöntemi
Tip I (Ig E)	Anafilaksi Ürtiker/Anjiyoödem Rinit Konjonktivit Bronkospazm Larinks ödemi Gastrointestinal semptomlar	Erken tip reaksiyon İlk 1 saat (6 saate dek görülebilir) Geç faz reaksiyon 1-24 saat	Prik deri testi İntradermal test erken okuma (20. dk.) Prik deri testi geç okuma (24 saat) İntradermal test geç okuma (1-24 saat)
Non immünolojik	Ürtiker/Anjiyoödem Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Hipotansiyon Gastrointestinal semptomlar Anafilaksi	Erken tip reaksiyon 1-3 saat	Yok
Tip II Ig G ve kompleman	Hemolitik anemi Trombositopeni Nötropeni Nefrit	Erken olmayan (veya geç) tip reaksiyon >1 saat	Yok
Tip III Ig G immün kompleks	Serum hastalığı Ateş Vaskülit	Erken olmayan (veya geç) tip reaksiyon >1 saat	Yok
Tip IV (a-d) T hücre aracılı	Kontakt dermatit MPE/FİE/Eritema multiforme SJS/TEN DRESS	Erken olmayan (veya geç) tip reaksiyon Birkaç saat-birkaç gün	Yama testi İntradermal test geç okuma (24., 48., 72. saatler ve 7. gün)

Bu nedenle ciddi reaksiyon öyküsü olmayan hastalara tanısal testler yapılarak tanı doğrulanmaya çalışılmalıdır. Öncelikle tam kan sayımı, sedimantasyon, akciğer tutulumu düşünülüyorsa akciğer grafisi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi spesifik olmayan testler, gerekirse antinükleer antikor ve özgül immünolojik testler istenmelidir [22]. Ancak bazı durumlarda tanısal testler yapılmamalıdır [10]. Bunlar:

1. Çok kuvvetli öykü durumunda (sorumlu ilaç ile yineleyen ve ilişkisi kurulabilen reaksiyonlar)
2. Hasta test yaptırmayı kabul etmiyorsa
3. Test yapılacak merkezin deneyimi yoksa
4. Test yapılacak merkezde yoğunbakım ünitesi yoksa
5. Sorumlu ilaç ile son bir yılda ciddi anafilaktik şok tanımlanıyorsa

Erken Reaksiyonlarda Kullanılan Testler

Ig E aracılı alerjik reaksiyonlarda deri testleri ilk tercihtir. Deri prik testi şüpheli reaksiyondan 4-6 hafta sonra yapılmalıdır [23]. Deri testi negatif ise, intradermal testler uygulanır. İn vitro testler olarak da ilaca spesifik IgE ve bazofil aktivasyon testlerinden yararlanabilir. Deri testlerinin negatif olması durumunda doğrulamak amacı ile ilaç uyarı (provokasyon) testleri yapılabilir. İlaç uyarı testi ilaç alerji tanısında altın standart olarak belirtilse de kesinlikle risk-yarar oranı göz önüne alınarak, yakın gözlem altında ve uygun koşullar sağlandıktan sonra yapılmalıdır [1]. Altta yatan mekanizmaya göre seçilecek deri testleri Tablo 6'da verilmiştir [10].

Geç Reaksiyonlarda Kullanılan Testler

Geç reaksiyon öyküsü olan hastalarda öncelikli olarak deri testleri yapılmalı, ancak 48-72-96 saat sonra geç okuması yapılmalıdır. AGEP, DRESS, SJS, TEN'de in vivo olarak yama testi veya lenfosit transformasyon testi gibi in vitro testler kullanılmalıdır [2,24,25]. Bu tür ağır reaksiyonlarda kesinlikle ilaç uyarı testi yapılmamalıdır

Tedavi

Hasta ve hekimin eğitimi tedavinin önemli bir parça-

sıdır. İlaç alerjilerinin akut tedavisi suçlanan ilacın kesilmesi ve aktif lezyonun durumuna göre gerekli destek medikal tedavi uygulanması şeklindedir. En önemli noktalardan biri de kişinin sağlık kuruluşuna her başvurduğunda ilaç alerjisinin olduğu bilgisini vermesidir. Bu hastalara etkin ve güvenli olduğu bilinen, kimyasal yapısı reaksiyona neden olan ilaçtan farklı başka bir ilaç seçeneğinin sunulması gerekmektedir [26]. Farklı ilaç seçilirken benzer yapıdaki ilaçlar arasındaki çapraz reaktiviteye dikkat edilmelidir. Ağızdan uygulanan ilaçlara göre parenteral ve topikal uygulamanın daha çok duyarlaştırıcı olduğu akılda tutulmalıdır.

Farklı ve çapraz reaksiyona neden olmayan bir ilacın bulunmaması durumunda hastaya ilaç desensitizasyon (ilaç tolerans endüksiyonu) ile uygulanır. İlaç toleransı ilacın artan dozlarda uygulanmasıyla sağlanır. Unutulmaması gereken, ilaca tolerans durumunun hasta özgül ilacı almaya devam ettiği sürece korunacağıdır.

Hastalarda uzun dönemli yaklaşım planı yapmak son derece önemlidir. İlaç alerjisi olan hastalar akılcı ilaç kullanımı konusunda eğitilmelidir. Çocuğun kullanmaması gereken ilaçların listesi yazılı olarak verilmeli, anafilaktik reaksiyonların görüldüğü olgularda anafilaksinin acil tedavisi ve epinefrin oto-enjektörün doğru kullanılması öğretilmeli ve çocuğa ilaç alerjisi olduğunu gösteren künye kullanması önerilmelidir [27].

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital. Geneva: The Organization, 1966.
2. **Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al.** BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:43-61. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03155.x
3. **Orhan F, Karakas T, Cakır M, Akkol N, Bahat E, Sonmez FM, Gedik Y.** Parental-reported drug allergy in 6-to 9-yr old urban school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:82-5.
4. **Davies DM, Ashton CH, Rao JG, Rawlins MD, Routledge PA, Savage RL et al.** Comprehensive clinical drug information service: first year's experience. *Br Med J* 1977;1:89-90. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.6053.89
5. **Thong BY, Leong KP, Tang CY, Chng HH.** Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:342-7. http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61804-2
6. **Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, et al.** International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69(4):420-37. http://dx.doi.org/10.1111/all.12350
7. **Bircher AJ, Scherer Hofmeier K.** Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:263-4. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.042
8. **Adkinson NF.** Drug Allergy. Adkinson NF, Yunginger JW, BusseWW, Bochner BS Holgate ST, Simons FE (eds). Middleton's Allergy: Principles and Practice 6. baskı Mosby, China, 2003, s: 1679-1694.
9. **Pichler WJ.** Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683-93. http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00012
10. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği. Çelik G (eds). İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşım ulusal rehber. Bilimsel Tıp, Ankara, 2014.
11. **Adkinson NF, Pongracic J.** Drug Allergy. Holgate ST, Church MK, Lichtenstein L (eds). Allergy 2. baskı Mosby 2001, s:155-162.
12. **Çelik G, Pichler WJ, Adkinson NF.** Drug Allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, (eds). Allergy principles and practice. 7th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier Inc; 2009: 1205-26. http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-05659-5.00068-1
13. **Solensky R, Mendelson LM.** Drug Allergy. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha R, (eds). Pediatric allergy: principles and practice. 2nd ed. Saunders: China; 2010: 616-30. http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-0271-2.00058-4
14. **Adkinson NF Jr.** Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin İmmunol* 1984;74:567. http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749(84)90108-8
15. **Demoly P, Viola M, Rebelo Gomes E, Romano A.** Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. In: Pichler EJ (ed). Drug hypersensitivity, Karger Basel, Switzerland 2007. http://dx.doi.org/10.1159/000104184
16. **Celik GE, Pichler WJ, Adkinson NF.** Drug allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Wesley Burks A, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir ER (eds). 8th ed. Middleton's Allergy Principles and Practice. Elsevier Saunders. 2014:1274-95.
17. **Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CM, Bell SC.** Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007;6:297-303. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2006.11.001
18. **Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D.** Drug hypersensitivity reactions: Pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin N Am* 2010;94:645-64. http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2010.04.003
19. **Pichler WJ.** İmmun mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Clin North Am* 2004;373-97.
20. **Schnyder B.** Approach to the patient with drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:405-18. http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2009.04.005
21. **Demoly P, Lebel B, Messaad D, Sahla H, Rongier M, Daures JP.** Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy. *Allergy* 1999;54:500-6. http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.1999.00020.x
22. **Yazıcıoğlu M.** Çocukluk çağlarında ilaç alerjilerine yaklaşım. *Turk Ped Arş* 2014;49:99-103.
23. **Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al.** Diagnosis of immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72. http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00280.x
24. **Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P.** General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51.
25. **Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al.** ENDA; EAACI. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153-60. http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00678.x
26. **Sapan N, Aktaş B.** Çocuklarda ilaç alerjileri. *Turk Ped Arş* 2012;47:84-9. http://dx.doi.org/10.4274/tpa.1752
27. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73 http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.08.002