ÇAİAD ve Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği Ortak Proje Özeti

Türk Çocuklarında Antiepileptik İlaçlara Bağlı Ağır Kutanöz Advers Reaksiyonlarda Farmakogenomik Yatkınlığın Araştırılması

Bilimsel Arka Plan

Antiepileptik ilaçlar (AEİ), özellikle aromatik olanlar, çocuklarda ağır kutanöz advers reaksiyonlarla (SCAR) ilişkilendirilen başlıca ilaç grupları arasındadır. Bu reaksiyonlar arasında eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS), Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) yer alır (Dibek Mısırlıoğlu ve ark., 2017). Genetik yatkınlığın yanı sıra ilacın özellikleri, metabolizması ve eş zamanlı tedaviler de reaksiyon gelişiminde rol oynayabilir (Kuyucu ve Caubet, 2018). Antiepileptik ilaçlara bağlı kutanöz aşırı duyarlılıkta bildirilen HLA ilişkileri, sorumlu ilaca ve klinik fenotipe göre değişir. HLA alellerinin taşıyıcılık sıklığı da popülasyonlar arasında farklılık gösterir. Farklı popülasyonlarda bildirilen seçilmiş ilişkiler Tablo 1'de, çocukluk çağına odaklanan yayınlar ise Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Antiepileptik ilaçlara bağlı kutanöz reaksiyonlarda farklı popülasyonlarda bildirilen HLA ilişkileri

Güncel HLA-Antiepileptik İlaç Hipersensitivitesi İlişkileri

Carbamazepine	Caucasian	SJS/TEN	HLA-A*31:01	7.9 (2.7–23.6)
		DRESS	HLA-A*31:01	24.1 (9.6–60.3)
			HLA-B*07:02	0.083 (0–0.646)
	Han Chinese	MPE	HLA-A*02:01	3.16 (1.05–9.49)
		SJS/TEN	HLA-A*24:02	0.23 (0.1–0.6)
			HLA-A*33:03	12.92 (3.58–46.59)
			HLA-B*15:02	115.32 (18.17–732.13)
			HLA-B*15:11	31.00 (2.74–350.50)[d]
			HLA-B*40:01	0.16 (0.1–0.4)
			HLA-B*58:01	4.96 (1.26–19.49)
			HLA-C*01:02	0.26 (0.1–0.6)
			HLA-C*03:02	4.96 (1.26–19.49)
			HLA-C*08:01	86.8 (29.3–254.6)
			HLA-DQB1*03:03	3.12 (1.14–8.54)
			HLA-DRB1*04:05	0.08 (0.01–0.5)
			HLA-DRB1*07:01	4.64 (1.57–13.71)
			HLA-DRB1*12:02	11.4 (5.6–22.9)
		DRESS	HLA-A*31:01	23.0 (4.2–125)
			HLA-B*51:01	3.94 (1.2–12.8)
	Indian	SJS/TEN	HLA-B*15:02	16.67 (1.70–162.96)
	Japanese	SJS/TEN, MPE, and EM	HLA-A*02:06	0.1 (0.0–0.6)
			HLA-A*31:01	10.8 (5.9–19.6)
			HLA-B*51:01	4.90 (1.22–19.69)
		SJS/TEN	HLA-B*15:11	9.76 (2.01–47.5)[d]
		SCAR	HLA-B*39:02	9.18 (1.58–53.12)[d]
	Korean	SCAR	HLA-A*31:01	7.3 (2.3–22.5)
		SJS/TEN	HLA-B*15:11	18.0 (2.3–141.2)
	Malay	SJS/TEN	HLA-B*15:02	16.15 (4.57–62.4)[d]
	Thai	SJS/TEN	HLA-B*15:02	54.43 (16.28–181.96)
	Vietnamese	SJS/TEN	HLA-B*15:02	33.78 (7.55–151.03)
		SJS/TEN and DRESS	HLA-B*46:01	0.27 (0.08–4.86)

Lamotrigine	Caucasian (predominantly)	SCAR	HLA-A*68:01	19.22 (1.01–365)
			HLA-B*58:01	9.45 (2.76–32.32)[d]
			HLA-DQB1*06:09	5.80 (1.40–24.07)[d]
	Han Chinese	SJS/TEN	HLA-B*13:01	3.7 (1.4–10.0)
			HLA-B*15:02	5.1 (1.8–15.1)
			HLA-C*08:01	3.0 (1.1–7.8)
			HLA-DRB1*16:02	4.3 (1.4–12.8)
		SJS/TEN and MPE	HLA-B*15:19	24.78 (1.50–408.76)[d]
			HLA-B*44:08	24.78 (1.50–408.76)[d]
			HLA-B*55:01	24.78 (1.50–408.76)[d]
			HLA-B*81:01	27.05 (1.64–447.38)[d]
Oxcarbazepine	Han Chinese	MPE	HLA-B*13:02	7.83 (2.32–26.41)[d]
			HLA-B*15:02	8.8 (1.85–41.79)[d]
			HLA-B*15:19	124.2 (4.94–3,117.64)[d]
			HLA-B*15:27	40.54 (3.56–461.64)[d]
			HLA-B*15:58	22.85 (2.01–259.72)[d]
			HLA-B*27:04	5.73 (1.13–28.93)
			HLA-B*27:09	124.2 (4.94–3,117.64)[d]
			HLA-B*38:02	6.33 (1.78–22.46)[d]
			HLA-B*48:04	124.2 (4.94–3,117.64)[d]
			HLA-B*56:01	22.85 (2.01–259.72)[d]
	Chinese/Thai	SJS	HLA-B 1502	27.90(7.84-99.23)
Phenytoin	Han Chinese	SJS/TEN	HLA-B*13:01	3.7 (1.4–10.0)
			HLA-B*15:02	5.1 (1.8–15.1)
			HLA-C*08:01	3.0 (1.1–7.8)
			HLA-DRB1*16:02	4.3 (1.4–12.8)
	Thai	SJS/TEN	HLA-B*15:02	18.50 (1.82–188.40)

Sousa-Pinto D, Int Arch Allergy Immunol 2016;170:163–179, Manson LEN, Front Pharmacol 2020

Türkiye'de Büyüköztürk ve arkadaşlarının yürüttüğü çok merkezli çalışmada, antiepileptik ilaçlara bağlı gecikmiş kutanöz reaksiyon gelişen 40 olgu, antiepileptik tedaviyi tolere eden 60 hasta ve 118 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir. HLA-B*35:02 aleli, ikisi DRESS/DIHSS ve ikisi makülopapüler ekzantem olmak üzere dört reaksiyon olgusunda ve bir sağlıklı kontrolde saptanmış, ilacı tolere eden kontrol grubunda görülmemiştir. Çalışmada 7 DRESS/DIHSS, 6 SJS ve 1 TEN olmak üzere toplam 14 SCAR olgusu bildirilmiştir. Bir SJS olgusunun kan örneği pıhtılaştığı için 13 SCAR olgusunda HLA tiplemesi yapılabilmiştir (Büyüköztürk ve ark., 2018). Erişkin ağırlıklı örneklemde ağır reaksiyon alt gruplarının küçük olması, HLA ilişkilerinin pediatrik olgularda ayrıca değerlendirilmesi için gerekçe oluşturmaktadır.

Çocuklarda tedavi endikasyonları ve eş zamanlı ilaç kullanımı erişkinlerden farklı olabileceğinden, Türkiye'de çocukluk çağında gelişen reaksiyonların sorumlu ilaç ve fenotip temelinde incelenmesi önemlidir (Kuyucu ve Caubet, 2018).

Tablo 2. Çocuklarda antiepileptik ilaçlara bağlı kutanöz aşırı duyarlılık ve HLA ilişkisini inceleyen seçilmiş yayınlar

Yayın	*İlaç*	*Popülasyon ve tasarım*	*İncelenen fenotip*	*HLA aleli ve temel bulgu*
Amstutz ve ark., 2013	*Karbamazepin*	*Kanada. Çok merkezli olgu-kontrol çalışması. 42 olgu ve 91 karbamazepin toleran kontrol.*	*SJS, ilaç aşırı duyarlılık sendromu (HSS) ve makülopapüler ekzantem (MPE)*	***HLA-A*31:01**, HSS (OR 26,4) ve MPE (OR 8,6) ile ilişkiliydi. **HLA-B*15:02**, SJS ile ilişkiliydi (OR 38,6).*
Chong ve ark., 2014	*Karbamazepin*	*Singapur. Pediatrik olgu-kontrol çalışması. 22 reaksiyon olgusu ve 10 kontrol.*	*SJS/TEN, HSS ve daha hafif kutanöz reaksiyonlar*	***HLA-B*15:02**, SJS/TEN olgularının 5/5'inde, HSS olgularının 0/6'sında, hafif reaksiyon olgularının 1/11'inde ve kontrollerin 1/10'unda saptandı. SJS/TEN için OR 27,2 (%95 GA 2,67-∞).*
Manuyakorn ve ark., 2016	*Fenobarbital*	*Tayland. Pediatrik olgu-kontrol çalışması. 47 reaksiyon olgusu ve fenobarbitali **en az 12 hafta** tolere etmiş 54 kontrol.*	*27 SCAR ve 20 MPE*	*SCAR grubunda **HLA-A*01:01** taşıyıcılığı %18,5, toleran kontrollerde %1,85'ti. **HLA-B*13:01** taşıyıcılığı sırasıyla %37,0 ve %11,1'di. Her iki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.*
Tonekaboni ve ark., 2017	*Karbamazepin, lamotrijin, fenobarbital ve primidon*	*İran. Pediatrik olgu-kontrol çalışması. 15 reaksiyon olgusu ve benzer antiepileptik ilaçları tolere eden, yaş açısından eşleştirilmiş 15 kontrol.*	*Ağır kutanöz ilaç reaksiyonları*	*Bu küçük örneklemde **HLA-B*15:02** ile ağır kutanöz reaksiyon arasında ilişki gösterilemedi.*
Stancil ve ark., 2024	*Okskarbazepin*	*ABD. Sekiz yaşındaki bir çocuğun olgu sunumu ve literatür değerlendirmesi.*	*DRESS ile SJS örtüşmesi*	*Olgu **HLA-B*15:02 negatifti**. Yazarlar, okskarbazepin metabolizmasında rol alan **AKR1C** varyantlarını ileride araştırılabilecek adaylar olarak tartıştı.*

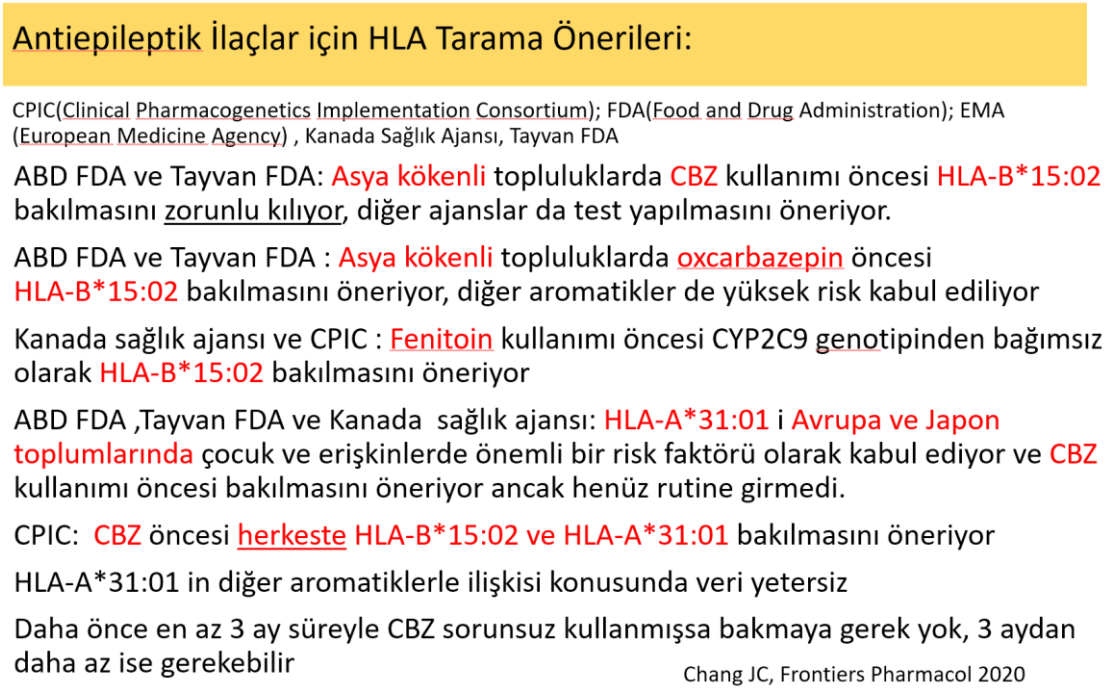
SCAR, ağır kutanöz advers reaksiyon. SJS, Stevens-Johnson sendromu. TEN, toksik epidermal nekroliz. DRESS, eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu. HSS, ilaç aşırı duyarlılık sendromu. OR, olasılık oranı. GA, güven aralığı.

Pediatrik çalışmalar, aynı antiepileptik ilaçla gelişen farklı reaksiyon fenotiplerinin farklı HLA alelleriyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Fenobarbital üzerine yapılan pediatrik olgu-kontrol çalışmasında kontrol seçimi için en az 12 haftalık reaksiyonsuz kullanım ölçütü uygulanmıştır (Manuyakorn ve ark., 2016).

Belirli antiepileptik ilaçlar için tedavi öncesi HLA genotiplemesine ilişkin öneriler geliştirilmiştir (Galloway ve ark., 2026). Mevcut HLA genotip sonucuna göre karbamazepin ve okskarbazepin kullanımına ilişkin CPIC önerileri Tablo 3'te özetlenmiştir (Phillips ve ark., 2018). Tayvan'da yürütülen prospektif tarama çalışmasında, HLA-B*15:02 sonucu negatif olup karbamazepin başlanan hastalarda SJS/TEN gözlenmemiştir (Chen ve ark., 2011). Türk çocuklarında ise antiepileptik ilaçlara bağlı SCAR ile ilişkili HLA alelleri, sorumlu ilaç ve klinik

fenotip düzeyinde henüz tanımlanmamıştır. DRESS ve SJS/TEN olgularının ayrı değerlendirilmesi ve sorumlu etken maddeyi en az üç ay tolere etmiş kontrollerle karşılaştırılması, Türk çocuklarında bu ilişkilerin araştırılmasına olanak sağlayacaktır.

Tablo 3. HLA genotipine göre karbamazepin ve okskarbazepin kullanımı için CPIC önerileri



Phillips ve ark. (2018), Tablo 2 ve Tablo 3'ten uyarlanmıştır.

Proje Amacı:

Bu çok merkezli olgu-kontrol çalışmasının birincil amacı, çocukluk çağında antiepileptik ilaçlara bağlı DRESS veya SJS/TEN gelişen olgular ile aynı etken maddeyi en az üç ay düzenli olarak ve aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmeden kullanmış kontroller arasında HLA-A ve HLA-B alellerinin taşıyıcılık sıklığını karşılaştırmaktır.

Çalışmanın ikincil amacı, ilgili antiepileptik ilacın metabolizmasıyla ilişkili seçilmiş sitokrom P450 (CYP450) varyantlarının taşıyıcılık sıklığını aynı olgu ve kontrol gruplarında karşılaştırmaktır. DRESS ve SJS/TEN ayrı değerlendirilecek, karşılaştırmalar örneklem büyüklüğü elverdiğinde sorumlu ilaç bazında yapılacaktır. İlişkilerin büyüklüğü odds oranı (OR) ve %95 güven aralığı ile raporlanacaktır. Bulguların, bağımsız örneklemlerde sınanabilecek aday ilişkilerin belirlenmesine ve gelecekteki farmakogenetik tarama araştırmalarının tasarlanmasına katkı sağlaması beklenmektedir.

Tasarım ve katılımcılar

Çalışma, çok merkezli gözlemsel olgu-kontrol tasarımında yürütülecektir. Reaksiyon başlangıcında 18 yaşını doldurmamış ve antiepileptik ilaçla ilişkili DRESS, SJS, SJS/TEN örtüşmesi veya TEN gelişen hastalar olgu grubu için değerlendirilecektir. Öncelikli ilaçlar karbamazepin, okskarbazepin, lamotrijin, fenitoin ve fenobarbitaldir.

Tedavi endikasyonu, eşlik eden hastalıklar, ilaca başlama yaşı ve tarihi, reaksiyon başlangıç tarihi, eş zamanlı kullanılan ilaçlar ve olası alternatif nedenlere ilişkin bilgiler klinik kayıtlardan standart bir veri formuna aktarılacaktır. Klinik fenotip ve sorumlu ilaca ilişkin nedensellik, önceden belirlenmiş standart ölçütler kullanılarak genotipleme sonuçlarını bilmeyen iki

araştırmacı tarafından bağımsız olarak değerlendirilecektir. Görüş ayrılıkları uzlaşıyla çözülecektir.

Her uygun olgu için, mümkünse aynı etken maddeye 18 yaşından önce başlamış, ilacı en az üç ay düzenli kullanmış ve bu ilaca bağlı kutanöz veya sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmemiş üç kontrol alınması hedeflenecektir. İlaç maruziyeti, kullanım süresi ve reaksiyon öyküsü klinik kayıtlardan doğrulanacaktır.

Etik kurul onayı ve yaşa uygun bilgilendirilmiş onam süreçlerinin ardından, olgu ve kontrollerden alınacak kan örneklerinde yüksek çözünürlüklü HLA-A ve HLA-B tiplemesi ile seçilmiş CYP450 varyantlarının genotiplemesi yapılacaktır. İncelenecek CYP genleri ve varyantları, ilgili ilacın metabolizmasındaki rolleri ve mevcut farmakogenetik kanıtlar temelinde analiz öncesinde belirlenecektir. Her CYP450 varyantı, ilişkili olduğu ilaca maruz kalan olgular ve aynı ilacı tolere etmiş kontroller arasında değerlendirilecektir.

Çocuk nörolojisi iş birliğinden beklenen katkı

Ağır kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR) nadir görüldüğünden, ilaç ve klinik fenotip bazında farmakogenomik karşılaştırmalar için birden fazla merkezden olgu ve kontrol alınması önem taşımaktadır. Çocuk nörolojisi ekiplerinin katkısı, özellikle ilaç kullanım öyküsünün doğrulanması, eş zamanlı tedavilerin değerlendirilmesi ve aynı etken maddeyi tolere etmiş kontrollere ulaşılması açısından önemlidir.

Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği aracılığıyla çalışmaya gönüllü merkezlerin belirlenmesi ve ilk aşamada aşağıdaki tahmini sayıların bildirilmesi beklenmektedir.

- Karbamazepin, okskarbazepin, lamotrijin, fenitoin veya fenobarbital ile ilişkili aday olgu sayısı, mümkünse ilaç ve fenotipe göre (DRESS, SJS, SJS/TEN overlap veya TEN).
- Bu adaylardan yeniden ulaşılabileceği ve kan örneği alınabileceği öngörülen olgu sayısı.
- Her etken madde için, ilaca 18 yaşından önce başlamış, ilacı en az üç ay düzenli kullanmış ve bu ilaca bağlı kutanöz veya sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmemiş potansiyel kontrol sayısı.

Çalışma süresince saptanan yeni aday olgular da uygunluk açısından değerlendirilecektir. Ayrıntılı klinik veriler, katılımcı alımı aşamasında standart veri toplama formlarıyla kaydedilecektir. Merkezlerden gelecek ön bildirimler, olgu ve kontrol alımının planlanmasına ve örneklem hedefinin birlikte netleştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Ön fizibilite ve beklenen çıktı

Kasım 2026 ön fizibilitesinde 7 merkezden AEİ ilişkili SCAR olan 30 aday olgu bildirilmiştir. Yinelenen kayıt, nedensellik ve kan örneği uygunluğu henüz doğrulanmamıştır. Çalışmanın çıktısı, Türk çocuklarında AEİ-SCAR olgularına ilişkin farmakogenomik riskin belirlenmesi olacaktır.

Proje Ekibi
Prof. Dr. Emine Vezir, Prof. Dr. İlbilge Ertoy Karagöl, Doç. Dr. Hakan Güvenir, Doç. Dr. Şule Büyük Yaytokgil, Uzm. Dr. Yüksel Kavas Yıldız ve Prof. Dr. Semanur Kuyucu
ÇAİAD Beta Laktam Alerjisi ve Ağır İlaç Reaksiyonları Çalışma Grubu adına

Koordinasyon: Prof. Dr. Emine Vezir

Kaynaklar

- Amstutz U, Ross CJD, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ, Shear NH, Hayden MR, et al. HLA-A 31:01 and HLA-B 15:02 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(1):142-149. doi:10.1038/clpt.2013.55
- Büyüköztürk S, Kekik Ç, Gökyiğit AZ, Tezer Filik Fİ, Karakaya G, Saygı S, et al. Cutaneous drug reactions to antiepileptic drugs and relation with HLA alleles in the Turkish population. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2018;50(1):36-41. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.23
- Chang CJ, Chen CB, Hung SI, Ji C, Chung WH. Pharmacogenetic testing for prevention of severe cutaneous adverse drug reactions. *Front Pharmacol.* 2020;11:969. doi:10.3389/fphar.2020.00969
- Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1126-1133. doi:10.1056/NEJMoa1009717
- Chong KW, Chan DWS, Cheung YB, Ching LK, Hie SL, Thomas T, et al. Association of carbamazepine-induced severe cutaneous drug reactions and HLA-B*1502 allele status, and dose and treatment duration in paediatric neurology patients in Singapore. *Arch Dis Child.* 2014;99(6):581-584. doi:10.1136/archdischild-2013-304767
- Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Bahceci S, Haktanir Abul M, Can D, Usta Guc BE, et al. Severe cutaneous adverse drug reactions in pediatric patients: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):757-763. doi:10.1016/j.jaip.2017.02.013
- Galloway L, Dello Russo C, Bass N, Bramon E, Cross H, Curley N, et al. HLA genotype testing for carbamazepine, oxcarbazepine and eslicarbazepine: a guideline developed by the UK Centre of Excellence in Regulatory Science and Innovation in Pharmacogenomics (CERSI-PGx). *Br J Clin Pharmacol.* 2026;92(7):1957-1976. doi:10.1002/bcp.70559
- Kuyucu S, Caubet JC. Hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs in children: epidemiologic, pathogenetic, clinical, and diagnostic aspects. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(6):1879-1891.e1. doi:10.1016/j.jaip.2018.07.003
- Manson LEN, Swen JJ, Guchelaar HJ. Diagnostic test criteria for HLA genotyping to prevent drug hypersensitivity reactions: a systematic review of actionable HLA recommendations in CPIC and DPWG guidelines. *Front Pharmacol.* 2020;11:567048. doi:10.3389/fphar.2020.567048
- Manuyakorn W, Mahasirimongkol S, Likkasittipan P, Kamchaisatian W, Wattanapokayakit S, Inunchot W, et al. Association of HLA genotypes with phenobarbital hypersensitivity in children. *Epilepsia.* 2016;57(10):1610-1616. doi:10.1111/epi.13509
- Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, Müller DJ, Dunnenberger HM, Chantratita W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for HLA genotype and use of carbamazepine and oxcarbazepine: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):574-581. doi:10.1002/cpt.1004

- Sousa-Pinto B, Correia C, Gomes L, Gil-Mata S, Araújo L, Correia O, et al. HLA and delayed drug-induced hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;170(3):163-179. doi:10.1159/000448217
- Stancil SL, Sandritter T, Strawn JR. Pharmacogenetics and oxcarbazepine in children and adolescents: beyond HLA-B*15:02. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2024;34(1):61-66. doi:10.1089/cap.2023.0064
- Tonekaboni SH, Jafari N, Mansouri M, Jabbehdari S, Eftekhari R, Chavoshzadeh Z, et al. HLA-B*1502 in Iranian children with anticonvulsant drugs-induced skin reactions. *Iran J Child Neurol.* 2017;11(2):26-30. PMID: 28698724