

TC

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ERİŞKİN ALLERJİ BİLİM DALI

İLAÇ HİPERSENSİTİVİTESİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA
ANKSİYETE DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖYKÜNÜN
DOĞRULUĞU

Uzm. Dr. Şule CÖMERT

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2013

TC

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ERİŞKİN ALLERJİ BİLİM DALI

**İLAÇ HİPERSENSİTİVİTESİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA
ANKSİYETE DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖYKÜNÜN
DOĞRULUĞU**

Uzm. Dr. Şule CÖMERT

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2013

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Ali Fuat KALYONCU

Ortak Danışman: Prof. Dr. Gül KARAKAYA

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerini paylaşma olanağı bulduğum, sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, her türlü zorlukta bana doğru yolu gösteren hocalarım Prof. Dr. A. Fuat Kalyoncu ve Prof. Dr. Gül Karakaya'ya; Anabilim dalımızda sağladığı olanaklarla ve yeniliklerle asistanlık eğitimimi başarıyla tamamlamamı sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. A. Salih Emri'ye; tezimin oluşumu sırasında yardım ve desteklerini esirgemiyen Prof. Dr. A. Uğur Demir'e; eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Altay Şahin, Prof. Dr. Ayfer Tuncer, Prof. Dr. Lütfi Çöplü, Prof. Dr. Z. Toros Selçuk, Prof. Dr. Ömer Kalaycı, Prof. Dr. Bülent E. Şekerel, Prof. Dr. Cansın Saçkesen ve Yrd. Doç. Dr. Özge Uysal Soyer'e; eğitimim boyunca birlikte çalışma imkanı bulduğum Uzm. Dr. Ebru Çelebioğlu, Uzm. Dr. Tuba Erdoğan, tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma; kliniğimizde görev yapan teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma; sevgi ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim eşim Uzm.Dr. M.Anıl Cömert ve yaşam sevincim oğlum Alp Arın Cömert'e,

Sonsuz Teşekkürler..

ÖZET

İlaç hipersensitivite reaksiyonları (İHR), neden oldukları morbidite ve mortalite nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. İHR ile başvuran hastalarda öyküdeki bazı özellikler, tanısal testlerin sonuçları yönünden ipucu sağlayabilir. Önceki çalışmalarda İHR öyküsüyle başvuran hastalarda yüksek anksiyete düzeyleri görülebileceği bildirilmiş, ancak anksiyete düzeyiyle objektif test sonuçları arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda, İHR öyküsüyle başvuran hastaların anksiyete düzeylerini değerlendirmeyi ve pozitif ilaç testi sonuçlarıyla ilişkili olabilecek özellikleri belirlemeyi hedefledik.

Kliniğimize Kasım 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında İHR öyküsüyle başvuran toplam 126 hasta bulunmaktaydı. Bu hastalardan dışlanma kriterlerini taşımayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara, klinik değerlendirme sonrasında 'Penn State Endişe Ölçeği' (PSEÖ) ve ilaç testleri uygulandı. Hasta grubunun PSEÖ skorları, sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandı. İHR tanısı doğrulanan ve dışlanan hastalar ve İHR olduğu doğrulanan veya dışlanan reaksiyonlar özellikleri yönünden karşılaştırıldı.

Çalışmaya toplam 67 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama $\pm$ SS yaşı 43.5 $\pm$ 12.9 yıl ve %73.1'i kadındı. Elli hastada İHR tanısı doğrulanabildi veya dışlanabildi. Erkek cinsiyette olma (p=0.04), astım/persistan rinit/nazal polip kliniği (p=0.03), reaksiyon sayısı (p=0.02), aynı grup ilaçla reaksiyon sayısı (p=0.02), öyküdeki sorumlu ilacın non-steroidal anti-inflammatuar ilaç (NSAİİ) grubundan olması (p=0.02) pozitif test sonuçlarıyla ilişkiliydi. Çoklu lojistik regresyon analizinde ise, erkek cinsiyet (p=0.05) ve reaksiyon sayısı (p=0.03) pozitif test sonuçlarıyla ilişkiliydi. PSEÖ skorları, hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı bulundu (p=0.008). Reaksiyondaki şüpheli ilacın NSAİİ olması (p=0.003), reaksiyon başlangıç süresinin <1 saat (st) olması (p=0.001), rinokonjonktivit (p=0.007), solunumsal (p<0.001), kardiyovasküler (p<0.001), panik reaksiyon semptom (p=0.01) varlığı, ambulansla acil servis başvurusunun olması (p=0.01) ve reaksiyonun iyileşme süresinin <3 st olması (p<0.001) pozitif test sonuçlarıyla ilişkili bulundu. Çoklu lojistik regresyon analizinde ise, şüpheli ilacın NSAİİ (p=0.01) ve reaksiyonun iyileşme süresinin <3 st olması (p=0.001) pozitif test sonuçlarıyla ilişkiliydi. Sadece semptomlara dayalı analizde, panik reaksiyon semptom varlığının anlamını yitirdiği tespit edildi.

Sonuç olarak, İHR öyküsüyle başvuran hastalarda, hasta ve reaksiyonlara özgü bazı özellikler pozitif test sonuçlarıyla ilişkili olabilir. Bu hastalar, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek anksiyete düzeylerine sahip olma eğilimindedir ancak, bu durum İHR tanısının doğrulanmasıyla ilişkili değildir. Panik reaksiyon semptomlarıyla objektif İHR semptomları içiçe görülebileceğinden, panik reaksiyon veya 'gerçek İHR' kararını verebilmek için, öykü, fizik muayene, cilt testleri ve provokasyon testlerinden oluşan tam tanısal yaklaşım algoritması uygulanması gereklidir.

ABSTRACT

Drug hypersensitivity reactions (DHR) are important source of morbidity and mortality, therefore they constitute an important health problem. Some particular characteristics in the clinical history may help to predict the outcomes of diagnostic tests. High levels of anxiety has been reported in patients with a history of DHR, however its relationship with the objective test results has never been studied. In this study, we aimed to investigate the anxiety levels of patients with DHR, and the characteristics associated with positive test results.

A total of 126 patients admitted to our clinic between November 2012 and April 2013 with a history of DHR. The patients who did not meet the exclusion criteria and accepted participation into the study underwent clinical evaluation, together with the application of 'Penn State Worry Questionnaire' (PSWQ) and tests with suspected drugs. The patient group was compared with a group of healthy individuals with regard to PSWQ scores. Patients in whom DHR was confirmed or excluded were compared with regard to their clinical characteristics and the reactions found to be 'true DHRs' were compared with the ones which were not.

67 patients were included in the study. The mean $\pm$ SD age of the patients was 43.5 $\pm$ 12.9 years and 73.1% of them were females. A definitive diagnosis of DHR (either proved or excluded) was reached in 50 patients. Male gender ($p=0.04$), asthma/persistent rhinitis/nasal polyposis ($p=0.03$), number of reactions ($p=0.02$), number of reactions with the same drug class ($p=0.02$), presence of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) reaction in the history ($p=0.02$) were associated with a positive test result. In the multivariate logistic regression analysis, male gender ($p=0.05$) and the number of reactions ($p=0.03$) were associated with positive test results. Mean PSWQ score of the patient group was higher than the control group ($p=0.008$). With respect to reactions, presence of a drug from NSAID group ($p=0.003$), time of onset of reaction <1 hour (hr) ($p=0.001$), presence of rhinoconjunctivitis symptoms ($p=0.007$), respiratory symptoms ($p<0.001$), cardiovascular symptoms ($p<0.001$), symptoms of panic attack ($p=0.01$), application to the emergency department by ambulance ($p=0.01$) and resolution time of the reaction <3 hrs ($p<0.001$) were associated with positive test results. In the multivariate logistic regression analysis, reaction with a drug from NSAID group ($p=0.01$) and resolution time of the reaction <3 hrs ($p=0.001$) were associated with positive test results. In the model where only the symptom categories were added, presence of panic reaction symptoms lost its significance.

In conclusion, some particular characteristics of the patients and reactions may be associated with positive test results in patients with a history of DHR. These patients tend to have higher levels of anxiety than the healthy controls, but level of anxiety is not associated with the confirmation of drug hypersensitivity. Since panic reaction symptoms may be seen together with the objective symptoms of drug hypersensitivity, a complete clinical work-up is required before deciding whether the reaction is related to panic or a 'true DHR'.

İÇİNDEKİLER I

	Sayfa
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIMLAR	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3. İLAÇLARA BAĞLI HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARI	5
2.3.1. SINIFLANDIRMA	5
2.3.1.1. Reaksiyonun Oluş Mekanizmasına Göre Sınıflandırma	5
2.3.1.2. Tutulan Organ Sistemlerine Göre Sınıflandırma	7
2.3.1.3. Semptomların Ortaya Çıkış Zamanına Göre Sınıflandırma	7
2.3.2. İLAÇ HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARINA TANISAL YAKLAŞIM	7
2.3.2.1. Öykü	8
2.3.2.2. Fizik muayene	9
2.3.2.3. Laboratuar testleri	9
2.3.2.3.1. Nonspesifik laboratuar testleri	9
2.3.2.3.2. Spesifik laboratuar testleri	10
2.3.2.3.2.1. Cilt testleri	11
2.3.2.3.2.2. Biyolojik testler	13
2.3.2.3.2.3. İlaç provokasyon testleri	14
2.4. ALLERJİK VE PSİKİYATRİK HASTALIKLAR ARASINDA İLİŞKİLER	21
3. MATERYAL ve METOD	25
3.1. Hasta seçimi	25
3.2. Öykü alınması ve ilk değerlendirme	26
3.3. Penn State endişe ölçeğinin uygulanması	27
3.4. İlaç testlerinin uygulanışı	29

İÇİNDEKİLER II

	Sayfa
3.5. Kontrol grubu	29
3.6. İstatistiksel analiz	29
4. SONUÇLAR	31
4.1. Hastaların özellikleri	31
4.2. Reaksiyonların Özellikleri	39
4.3. Testlerin özellikleri	47
4.4. İlaç provokasyon testlerinde gelişen reaksiyonlar ve uygulanan tedaviler	49
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR	60

KISALTMALAR I

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- AD:** Atopik dermatit
- ADE:** Anjiotensin dönüştürücü enzim
- AGEP:** Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis
- ANA:** Antinükleer antikor
- AR:** Allerjik rinit
- AX:** Amoksisilin
- BP:** Benzilpenisilin
- c-ANCA:** Antinükleer sitoplazmik antikor
- CSS:** Churg Strauss sendromu
- CAA:** Çeyreklerarası aralık
- ÇKDS:** Çoklu kimyasal duyarlılık sendromu
- DPT:** Deri prik testi
- DSM-IV:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
- DRESS:** Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
- EAACI:** European Academy of Allergology and Immunology
- ENDA:** European Network for Drug Allergy
- FİE:** Fikst ilaç erüpsiyonu
- GA:** Güven aralığı
- GA²LEN:** Global Allergy and Asthma European Network
- HIV:** Human immunodeficiency virus
- İDT:** İntradermal test
- İHR:** İlaç hipersensitivite reaksiyonu
- İİR:** İstenmeyen ilaç reaksiyonu
- İPT:** İlaç provokasyon testi
- İQR:** Interquartile range (Çeyreklerarası aralık)

KISALTMALAR II

MDM: Minör determinant karışımı

NSAİİ: Non-steroidal anti-inflamatuar ilaç

p-ANCA: Perinükleer sitoplazmik antikor

PB: Panik bozukluk

PPI: Proton pompa inhibitörü

PPL: Penicilloyl-Polylysine

PSEÖ: Penn State Endişe Ölçeği

SDRIFE: Simetrik ilaçla ilişkili intertriginöz fleksural ekzantem

SJS: Stevens-Johnson sendromu

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SS: Standart sapma

TEN: Toksik epidermal nekroliz

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. İlaç hipersensitivitesine tanısal yaklaşım algoritması	20
Şekil 4.1. Hastaların çalışmaya dahil edilmeleri ve grup dağılımları	31
Şekil 4.2. İlaç gruplarıyla öykü tarifleyen, test edilen hasta ve pozitif bulunan hastalar	49

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. İlaçlara bağlı immün hipersensitivite reaksiyonlarının Gell ve Coombs sınıflandırması	5
Tablo 2.2. İlaç hipersensitivite reaksiyonlarının ortaya çıkış zamanınlarına göre sınıflandırılması	7
Tablo 2.3. İlaç hipersensitivite reaksiyonlarında kullanılan tanısal testler	10
Tablo 2.4. Cilt testlerinden önce kullanımına ara verilmesi önerilen ilaçlar ve süreleri	11
Tablo 2.5. Hapten moleküller ve DPT/İDT'deki maksimum konsantrasyonları	12
Tablo 2.6. İlaç provokasyon testlerine etki edebilecek ilaçlar ve kesilme süreleri	14
Tablo 2.7. İlaç provokasyon testlerinin kontraendikasyonları	15
Tablo 2.8. İlaç provokasyon testlerinde doz arttırımı için protokol örnekleri	17
Tablo 2.9. İlaç provokasyon testlerinde yanlış pozitiflik ve yanlış negatifliklerin muhtemel nedenleri	18
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=67)	32
Tablo 4.2. Sınıflandırılan ve sınıflandırılmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	35
Tablo 4.3. Pozitif ve negatif olarak sınıflandırılan hastaların özelliklerin karşılaştırılması	37
Tablo 4.4. İlaç testi sonuçlarıyla ilişkili hasta özelliklerinin çoklu lojistik regresyon modeliyle incelenmesi	39
Tablo 4.5. Hasta grubu ve kontrol grubunun demografik özellikler ve PSEÖ skoru yönünden karşılaştırılması	39
Tablo 4.6. Reaksiyonların özellikleri (n=130)	41
Tablo 4.7. Pozitif ve negatif ilaç reaksiyonların özellikleri yönünden karşılaştırılması	43
Tablo 4.8. Pozitif ilaç reaksiyonu ile ilişkili faktörlerin çoklu lojistik regresyon modeliyle incelenmesi	46
Tablo 4.9. Reaksiyon semptomlarının çoklu lojistik regresyon modeliyle incelenmesi	46
Tablo 4.10. Uygulanan ilaç testi sayıları, uygulama şekilleri ve pozitiflik oranları	47
Tablo 4.11. Pozitif testler ve negatif testlerin özellikleri yönünden karşılaştırılması	48
Tablo 4.12. İlaç gruplarıyla öykü tarifleyen hasta sayısı ve bu hastalardaki toplam öykü, test edilen hasta ve pozitif bulunan hasta sayıları	48

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hastanede yatan hastalarda %10-20 ve genel popülasyonda %7 oranında gelişebilen istenmeyen ilaç reaksiyonlarının (İİR), yaklaşık olarak üçte birini ilaç hipersensitivite reaksiyonları (İHR) oluşturmaktadır. İHR, yaşamı tehdit edici özellik gösterebilir, hastaneye yatış ve uzamış hastane kalışlarıyla ilişkili olabilir. Bunlarla beraber, klinisyenlerin ilaç reçeteleme alışkanlıklarında değişikliklere ve sağlık harcamalarında artışa da neden olabilir. Anaflaksi, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ortaya çıkabilecek bazı ciddi reaksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1,2).

Allerjik rinit ve astımdan sonra allerji kliniklerine en sık başvuru nedeninin İHR olduğu bildirilmektedir (3). İHR ile başvuran hastalarda tanısal yaklaşım basamakları, ayrıntılı öykü alma, fizik muayene, non-spesifik ve spesifik laboratuvar testlerini içermektedir. İHR ile ilişkili ilacın hasta için gerekli ve/veya sık kullanılan bir ilaç (örneğin, beta laktam antibiyotikler, parasetamol, non-steroidal anti-inflammatuar ilaçlar) olması durumunda tüm tanısal basamakların uygulanarak, kesin tanıya ulaşılması özellikle gereklidir (4). Ancak İHR'ne tanısal yaklaşım; reaksiyonun nadiren dokümente edilmesi, klinik tablonun heterojen olması, pek çok ilacın aynı anda kullanılması, ilaçlar dışında birçok faktörün etki edebilmesi, reaksiyondan sonra uzun bir zaman geçmesinin sensitivitenin kaybolmasına neden olabilmesi

ve birçok ilaç için uzlaşa sağlanmış tanısallık yaklaşım prosedürlerinin olmaması nedeniyle zordur (5).

İHR öyküsü ile başvuran hastaların üçte ikisinde, aslında ilaç hipersensitivitesi ile ilişkisiz birtakım durumlar söz konusu olabilir. Bunlar; ilaçların kullanımıyla eş zamanlı varolan enfeksiyonların klinik tablodan sorumlu olması, ilaçların farmakolojik etkilerinin yanlış bir biçimde hipersensitivite olarak yorumlanması, ilaçların farmakolojik etkileri veya hipersensitivite ile ilişkisiz bazı subjektif semptomların gelişmesi ve ilaçla eş zamanda tüketilen besinlere karşı allerji olarak sıralanabilir (5).

Plasebo alan hastaların yaklaşık olarak dörtte birinde istenmeyen yan etkiler gelişebileceği bildirilmiştir (6,7). ‘Nocebo fenomeni’ olarak adlandırılan bu durum, hastanın aktif ilaç olduğuna inandığı kimyasal olarak inaktif bir maddenin uygulanışı sonrasında gelişen ‘non-spesifik ilaç yan etkileri’ni tanımlar. Bu fenomenin gelişimiyle ilişkili çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Bunlar; tedavinin başlangıcında hastanın istenmeyen etkilerle ilgili beklentilerinin yüksek olması, önceki olumsuz deneyimler neticesinde gelişen koşullanma ve anksiyete, depresyon, somatizasyon gibi birtakım psikiyatrik problemlerin varlığı olarak sıralanabilir. ‘Nocebo fenomeni’nin kadınlarda, erkeklere kıyasla daha sık geliştiği bildirilmektedir (8).

İHR öyküsüyle başvuran hastalarda pozitif test sonuçlarıyla ilişkili olabilecek faktörler, önceki bazı klinik araştırmalarda incelenmiş, ancak ne var ki bu araştırmalarda hastaların anksiyete düzeyleri değerlendirmeye dahil edilmemiştir (9-12). İHR öyküsüyle başvuran hastalarda anksiyete düzeylerinin belirlenmesine yönelik olarak yürütülen iki klinik araştırmada ise, çelişkili bazı sonuçlar elde edilebilmiştir. Çalışmalardan birinde İHR öyküsüyle başvuran hastalardaki anksiyete düzeyi, sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamış, diğerinde ise ‘muhtemel anksiyete ilişkili’ ve ‘gerçek İHR’ olarak sınıflandırılan grupların anksiyete düzeyleri arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmalarda, sorumlu ilaçlarla testler yapılmadığından net objektif değerlendirme yapılması mümkün olmamıştır (13,14) .

Çalışmamızın amacı, İHR öyküsüyle başvuran hastalarda, öyküdeki hangi faktörlerin pozitif test sonuçlarıyla ilişkili olduğunu tespit etmek ve bu hastalardaki anksiyete düzeyinin test sonuçlarındaki pozitiflikle olan ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAR

İlaçlarla ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonlar; olaya yol açan mekanizmalar ve bu olayların beklenen veya beklenmeyen reaksiyonlar oluşuna göre sınıflanmaktadır (15).

A. Beklenen reaksiyonlar: İlaçların bilinen farmakolojik etkileriyle ilişkili, genellikle doza bağımlı olarak gelişen ve normal sağlıklı bireylerde görülebilecek reaksiyonlardır. Tüm istenmeyen ilaç reaksiyonlarının %80'ini oluşturmaktadırlar. Overdoz, yan etki, sekonder etki ve ilaç etkileşimleri bu gruptadır.

B. Beklenmeyen reaksiyonlar: İlaçların bilinen farmakolojik etkilerinden ve genellikle dozdan bağımsız olarak gelişen ve duyarlı bireylerde görülebilecek tipten reaksiyonlardır. İntolerans, idiosenkrazi, allerji ve psödoallerjik reaksiyonlar bu gruptadır.

İntolerans: İlaçların metabolizması, vücuttan atılımı veya biyoyararlanımlarıyla ilgili altta yatan bozukluk yokken, düşük veya subterapötik dozlarda ortaya çıkan istenmeyen farmakolojik etkilerdir.

İdiosenkrazi: İlaçların farmakolojik etkilerinden bağımsız olarak ortaya çıkan anormal ve beklenmedik etkilerdir.

Allerji (Hipersensitivite): İlaç-spesifik antikorların veya T hücrelerin üretimiyle sonuçlanan immunolojik mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkan yanıtlardır.

Psödoallerjik reaksiyonlar (Non-immün hipersensitivite): Ig-E aracılı allerjik reaksiyonları taklit etmekle beraber, öncesinde sensitizasyon gerektirmeden ortaya çıkan, mast hücre ve bazofillerden direkt mediatör salınımına bağlı gelişen reaksiyonlardır.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

İlaç allerjisindeki tanısal zorluklar nedeniyle bu alandaki epidemiyolojik verilerin çoğu genel olarak istenmeyen ilaç reaksiyonları (İİR) ile ilgilidir. İİR, neden oldukları morbidite, mortalite ve sağlık harcamalarında artış nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olarak görünmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1966-1996 yılları arasında yürütülen 33 prospektif çalışmanın sonuçlarını değerlendirilen bir meta-analizde, hospitalize edilen hastaların %15.1'inde İİR geliştiği ve %6.7'sinde bu reaksiyonların ciddi reaksiyonlar olduğu bildirilmiştir. Aynı veriler ışığında, İİR'ye bağlı mortalite insidansının %0.32 olduğu ve

bunun 1994 yılı için 106.000 ölüme karşılık geldiği, bu rakamın da, İİR'yi başlıca ölüm nedenleri arasında 4. sıraya yerleştirdiği tespit edilmiştir. Bu meta-analizde allerjik ilaç reaksiyonlarının oranı değerlendirilmemiş olmakla beraber %23.8 olarak tahmin edilmiştir. İİR nedenli hastaneye yatış insidansının ise %3.1-6.2 arasında olduğu saptanmıştır (16). Bu meta-analizin sonuçları diğer bazı çalışmalar tarafından da desteklenmiştir. İsviçre'de yürütülen bir araştırmada, 4331 hospitalizasyonun %11'inde İİR geliştiği, İİR nedenli hospitalizasyonların oranının %3.3, ve muhtemel İİR ilişkili mortalite insidansının %0.14 olduğu tespit edilmiştir (17). Daha sonra İngiltere'de yürütülen ve 18820 hastayı kapsayan geniş çaplı prospektif bir araştırmada, İİR'ye bağlı hospitalizasyon oranının %6.5 ve aynı nedenli mortalite oranının %0.15 olduğu saptanmıştır (18).

Anaflaktik şok, ilaç allerjisi nedenli ölümlerin en önemli nedenidir. Anaflaksi etyolojilerine yönelik yürütülen çalışmalarda da, ilaçların ön sıralarda yer aldığı görülmektedir. İngiltere'de 1992-2001 yılları arasında anaflaksi nedeniyle hastaneye yatışların ve ölümlerin incelendiği bir araştırmada, ilaçların anaflaksiden ölümlerin en önemli nedeni olduğu (202 ölümden 88 tanesi) tespit edilmiştir (19). İsviçre'de yürütülen bir araştırmada da, 246 anaflaksi epizodunun %18.1'inin ilaçlara bağlı geliştiği ve ilaçların venom allerjisinden sonra ikinci en sık anaflaksi nedeni olduğu saptanmıştır (20).

Ayaktan tedavi gören hastalarda gelişen İİR ile ilgili veriler kısıtlıdır. ABD'de yürütülen 4 haftalık prospektif kohort çalışmasında, birinci basamakta tedavi edilen hastaların %25'inde İİR geliştiği ve bunların %13'ünün ciddi reaksiyonlar olduğu bildirilmiştir (21). Diğer bir çalışmada, İİR oranı %17 olarak bulunmuştur (22).

Risk faktörleri: İİR'de risk faktörleri, ilaca bağlı ve hastaya bağlı faktörler olarak değerlendirilebilir (15):

a. İlaca bağlı faktörler:

- Kimyasal özellikler, molekül ağırlığı, doz, uygulama şekli, tedavi süresi, ilaçla tekrarlayıcı karşılaşmalar, eşlik eden hastalıklar

b. Hastaya bağlı faktörler:

- Yaş, cinsiyet, atopi, altta yatan kronik hastalıklar (SLE, HIV enfeksiyonu), spesifik genetik polimorfizmler

2.3. İLAÇLARA BAĞLI HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARI

2.3.1. SINIFLANDIRMA

İlaçlara bağlı hipersensitivite reaksiyonları;

A. Reaksiyonun oluş mekanizması,

B. Tutulan organ sistemleri,

C. Semptomların ortaya çıkış zamanına göre sınıflandırılabilir.

2.3.1.1. Reaksiyonun Oluş Mekanizmasına Göre Sınıflandırma

➤ İlaçlara bağlı immün hipersensitivite reaksiyonlarının bir kısmı, Gell ve Coombs sistemine göre sınıflandırılabilir (Tablo 2.1) (23).

Tablo 2.1. İlaçlara bağlı immün hipersensitivite reaksiyonlarının Gell ve Coombs sınıflandırması

Reaksiyon	Mekanizma	Klinik özellikler
Tip 1	Ig-E aracılı	Ürtiker,anjioödem,anaflaksi, bronkospazm
Tip 2	IgG/M aracılı sitotoksik	Hemolitik anemi,trombositopeni, granülositopeni
Tip 3	IgG/M aracılı immün kompleks	Vaskülit,lenfadenopati,ateş,döküntü, artropati, serum hastalığı
Tip 4a	Th1 hücreler tarafından IF- γ ve TNF- α aracılığıyla monosit/makrofajların aktivasyonu	Kontakt dermatit,büllöz ekzantem
Tip 4b	Th2 hücrelerin IL-5, IL-4, IL-13, eotaksin aracılığıyla eozinofilik inflamasyonu başlatması	Makülopapüler ve büllöz döküntüler
Tip 4c	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ sitotoksik T hücrelerin perforin, granzim B ve FasL aracılığıyla hedefleri öldürmesi	Kontakt dermatit, makülopapüler, püstüler ve büllöz ekzantem
Tip 4d	T hücrelerin CXCL-8, GM-CSF aracılığıyla nötrofilleri toplaması ve aktive etmesi	Püstüler ekzantem

- Bazı ilaç/ilaç gruplarıyla gelişen reaksiyonlar, Gell-Coombs kategorilerine yerleştirilemez. Bu reaksiyonlar immünolojik mekanizmaların bir karışımı olarak gelişir ve mikst tipte ilaç reaksiyonları olarak adlandırılabilir (15).
 - Hipersensitivite vaskülitleri
 - 'Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms' (DRESS) sendromu
 - Pulmoner ilaç hipersensitiviteleri
 - İlaçla indüklenen lupus
 - İlaçla indüklenen granülomatöz hastalıklar
 - İmmünolojik hepatit
 - Eritema multiforme minör, eritema multiforme majör [Stevens-Johnson sendromu (SJS)], toksik epidermal nekroliz (TEN)
 - Spesifik sefalosporinlerle ilişkili serum hastalığı benzeri reaksiyonlar
 - İmmünolojik nefropati
- Spesifik T hücre aktivasyonu ile ilişkili ancak immünpatogenezinin net olarak aydınlatılmadığı bazı ilaç hipersensitivite reaksiyonları olabilir (15).
 - İlaç ateşi
 - Fikst ilaç erüpsiyonu (FİE)
- Bazı ilaç hipersensitivite reaksiyonları ise immün mekanizmalara bağlı gelişmemekle beraber, alerjik semptomları taklit edebilir (5).
 - Non-spesifik histamin salınımı (opiyatlar, radyokontrast ilaçlar, vankomisin)
 - Bradikinin birikimi [anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri]
 - Kompleman aktivasyonu (radyokontrast ajanlar, protamin)
 - Lökotrien sentezinin uyarılması [aspirin ve non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)]
 - Bronkospazm (SO₂)

2.3.1.2. Tutulan Organ Sistemlerine Göre Sınıflandırma

- İlaç hipersensitivite reaksiyonları; sistemik, kutanöz, pulmoner, hepatik, renal, hematolojik, kardiyak ve kas-iskelet sistemi tutulumlarına göre de sınıflandırılabilir (23).

2.3.1.3. Semptomların Ortaya Çıkış Zamanına Göre Sınıflandırma

- İlaç hipersensitivite reaksiyonları, semptomların ortaya çıkış zamanına göre erken veya geç tip reaksiyonlar olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2.2) (24).

Tablo 2.2 İlaç hipersensitivite reaksiyonlarının ortaya çıkış zamanınlarına göre sınıflandırılması

Parametre	Erken tip reaksiyonlar	Geç tip reaksiyonlar
Başlangıç süresi	≤ 1 saat (aspirin intoleransında ≤ 3 saat)	≥ 6 saat
İyileşme süresi	Birkaç saat	Günler-haftalar
Klinik bulgular	Ürtiker, anjioödem, bronkospazm, anafilaksi	Makülopapüler döküntü, geç başlangıçlı ürtiker-anjioödem, serum hastalığı, ilaçla indüklenen lupus, vaskülit, FİE, hematolojik bulgular, simetrik ilaçla ilişkili intertriginöz-fleksural ekzantem (SDRIFE), akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP), SJS, TEN, DRESS sendromu

2.3.2. İLAÇ HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARINA TANISAL YAKLAŞIM

İlaç hipersensitivite reaksiyonlarının tanısı ayrıntılı öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri, cilt testleri ve ilaç provokasyon testlerine dayanmaktadır, ancak bazı tanısal zorluklar bulunmaktadır. Bu tanısal zorluklar şu şekilde sıralanabilir (5);

- Klinik tablonun değişkenliğinin yüksek olması,
- Birçok ilaç hipersensitivite reaksiyonunun patofizyolojik mekanizmalarının net olarak aydınlatılamamış olması,

c. İlaçlara bağlı immün hipersensitivite reaksiyonlarının klasik olarak Gell ve Coombs sistemine göre dört kategoriye ayrılmasının bazı ilaç hipersensitivite reaksiyonlarını açıklamada yetersiz kalıyor oluşu,

d. İlaç hipersensitivite reaksiyonlarının tanısına yönelik yürütülen *in vivo* ve *in vitro* testlerin standardizasyonunun yetersiz oluşu ve kısıtlılıklarının bulunması.

Belirtilen zorluklar nedeniyle ilaç hipersensitivite reaksiyonlarında tanı, büyük ölçüde öykü ve bazı referans kitapları ya da veri bankalarına dayanılarak konulmakta, bu durum, ilaç hipersensitivite reaksiyonlarının epidemiyolojisinin ve patofizyolojik mekanizmalarının yeterince aydınlatılamamasına neden olmaktadır. İlaç hipersensitivite reaksiyonundaki şüpheli görünen ilacın klinikte önemli ve sık kullanılan bir ilaç olması durumunda (örn. beta-laktam antibiyotikler, NSAİİ'ler), kesin tanı konulması özellikle gereklidir ve bu da ancak derinlemesine bir klinik araştırma yaklaşımıyla gerçekleştirilebilir.

2.3.2.1. Öykü

İlaç hipersensitivite reaksiyonu nedeniyle başvuran hastalarda ayrıntılı öykü alınması, tanısal yaklaşımda ilk basamakta uygulanması gereken yöntemdir. Öyküde şu özelliklerin öncelikle araştırılması gerekmektedir (25) :

- Reaksiyondan sorumlu olabilecek ilaç(lar)ın isimleri,
- Reaksiyon ile başvuru zamanı arasında geçen süre,
- Reaksiyonda hangi organ sistemlerine (kutanöz, pulmoner, gastrointestinal) bağlı bulguların geliştiği ve bu bulguların özellikleri,
- Reaksiyonun ilaç tedavisine başladıktan ne kadar süre sonra geliştiği,
- İlaçların kullanım nedenleri,
- Reaksiyondan hemen önce kullanılan diğer ilaçlar,
- Reaksiyonun tedavisi,
- Geçmişte aynı veya çapraz reaksiyon gösterebilecek bir ilaçla tedavi varlığı,
- Reaksiyondan sonraki bir zamanda aynı veya çapraz reaksiyon gösterebilecek bir ilaçla tedavi varlığı,

- İlaç kullanımı olmaksızın benzer bulguların olduğu atakların varlığı,
- Hastada bazı ilaçlarla reaksiyona yatkınlık yaratan altta yatan hastalıkların varlığı.

İlaç hipersensitivitelerine klinik yaklaşımın standardizasyonu amaçlı, ‘European Network for Drug Allergy (ENDA)’ tarafından bir anket geliştirilmiş ve farklı dillere uyarlanmıştır (26).

2.3.2.2. Fizik Muayene

Eğer hasta akut dönemde başvuruyorsa, ayrıntılı sistemik muayene yapılması zorunludur. Kutanöz bulgular, ilaç hipersensitivite reaksiyonlarında en sıklıkla gelişen bulgulardır. Bu lezyonların özellikleri, ilaç reaksiyonunun nedeni, ileri tanısal testlerin planlanması ve tedavi yönünden önemli ipuçları sağlayabilir. İlaç hipersensitivite reaksiyonlarında çok sayıda farklı kutanöz reaksiyon patterni (makülopapüler erüpsiyonlar, ürtiker, anjioödem, akne, büllöz erüpsiyonlar, FİE, eritema multiforme, lupus eritematozus, fotosensitivite, psöriazis, purpura, vaskülit, pruritus, SJS, TEN, ekfoliyatif dermatit, DRESS sendromu) gelişebilir (15).

Akut yaşamı tehdit eden ilaç hipersensitivite reaksiyonlarında, wheezing ve stridor gibi solunum sistemi bulguları ve hipotansiyon, taşikardi, kollaps gibi kardiyovasküler bulgular gelişebilir (15).

Bazı ilaç reaksiyonları, izole ateş (genellikle $>40^{\circ}\text{C}$) şeklinde bulgu verebilir. Fizik muayenede saptanabilecek diğer bulgular; lenfadenopati, hepatosplenomegali, plöropulmoner anormallikler, eklemlerde şişlik ve hassasiyet olarak sıralanabilir (15).

2.3.2.3. Laboratuvar Testleri

2.3.2.3.1. Non-spesifik laboratuvar testleri

Öykü ve fizik muayeneye göre uygulanabilecek bazı non-spesifik laboratuvar testleri, ilaç hipersensitivite reaksiyonlarının değerlendirilmesi açısından önemli olabilir (15).

- Tam kan, diferansiyel hücre ve trombosit sayımı: Sitotoksik reaksiyonların değerlendirilmesi amaçlı kullanılabilir. Eozinofili, ilaç ateşi, immün kompleks sendromlarına, eozinofilik pnömoni ve Churg-Strauss Sendromu (CSS)’na eşlik edebilir
- Tam idrar tetkiki: Serum hastalığı ve vaskülitler gibi böbrek tutumuyla seyredilebilecek hastalıklarda idrarda proteinüri, silendirler ve eozinofiller görülebilir. İdrarda eozinofil varlığı, yüksek serum total IgE düzeyi ile beraber, interstisiyel nefrite işaret edebilir

- Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri
- Sedimentasyon, C-reaktif protein, kompleman düzeyleri
- Otoantikor tayini: Antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, ilaçla indüklenen lupusta, antinükleer sitoplazmik antikor (c-ANCA) ve perinükleer sitoplazmik antikor (p-ANCA) pozitifliği, ilaçlara bağlı sistemik vaskülitler ve CSS’da görülebilir.
- Kriyoglobulin ve soğukla presipite olan serum protein ölçümü: Serum hastalığı benzeri reaksiyonlarda immün komplekslerin tespiti amaçlı kullanılabilir.
- Akciğer grafisi, elektrokardiyogram
- Serum triptaz düzeyi: Mast hücre degranülasyonunu gösterebilir, ancak IgE aracılı olan ve olmayan reaksiyonların ayırıcı tanısını yapamaz. Reaksiyondan sonraki ilk 1-2 saat içinde pik yapar, 6 saate kadar alınan kanlarda yüksek saptanabilir. Anaflaksilerin tümünde artış göstermeyebilir, hipotansiyon varlığına bağlı olarak yüksek saptanma ihtimali artar.

2.3.2.3.2. Spesifik laboratuvar testleri

İlaç hipersensitivite reaksiyonları için kullanılan spesifik laboratuvar testleri, reaksiyonun tipine göre (erken veya geç reaksiyon oluşu) farklılık gösterebilir (Tablo 2.3) (27).

Tablo 2.3. İlaç hipersensitivite reaksiyonlarında kullanılan tanısal testler

Reaksiyonun tipi	Testin tipi	Testler
Erken tip	<i>In vitro</i>	Spesifik IgE ölçümü
		Akım sitometrik bazofil aktivasyon testi
	<i>In vivo</i>	Cilt testleri
Geç tip	<i>In vitro</i>	İlaç provokasyon testleri
		Lenfosit transformasyon veya aktivasyon testi
	<i>In vivo</i>	Geç okumalı intradermal testler
		Yama testi
		İlaç provokasyon testleri

2.3.2.3.2.1. Cilt testleri

Cilt testleri, ilaç hipersensitivite reaksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir. Erken tip reaksiyonlar (ürtiker, anjioödem, rinit, konjonktivit, bronkospazm, anafilaksi) için deri prik testi (DPT) ve intradermal testler (İDT), geç tip reaksiyonlar (ekzantematöz ilaç erüpsiyonları, kontakt dermatit, ürtiker, anjioödem, FİE, SJS, eritema multiforme, TEN) içinse yama testi ve geç okumalı (24.,48.,72.saat) İDT'ler uygulanabilir (28).

Cilt testlerinin, ideal olarak reaksiyondan sonraki 3 hafta-3 ay arasında yapılması tavsiye edilmektedir. Daha erken uygulamalarda, hücrel hiperreaktiviteye bağlı olarak daha fazla reaktivite veya mast hücrelerinde histamin tüketimine bağlı olarak daha düşük reaktivite görülebilir. Daha geç uygulamalar ise, zaman içerisinde ilaca karşı sensitizasyon düzeyinin ne kadar değiştiği bilinmediği için önerilmez (28) .

Cilt testlerinin çok acil uygulanması gerekmedikçe, hastada ateş, enfeksiyon hastalıkları ve inflamatuvar durumların olmadığı bir zamanın beklenmesi uygundur. Testlerden önce bazı ilaçların kullanımına ara verilmesi önerilmektedir (Tablo 2.4) (28).

Tablo 2.4. Cilt testlerinden önce kullanımına ara verilmesi önerilen ilaçlar ve süreleri

İlaç	Uygulama şekli	Erken reaksiyonlar	Geç reaksiyonlar	İlaçsız süre
H1- antihistaminikler	oral, IV	+	-	5 gün
Beta-adrenerjik ilaçlar	oral, IV	+	-	5 gün
Glukokortikoidler*	oral, IV	±	-	**
Uzun dönem	oral, IV	±	+	3 hafta
Kısa dönem, yüksek doz	oral, IV	±	+	1 hafta
Kısa dönem, düşük doz	oral, IV	±	-	3 gün
(<50 mg/gün prednizolon)				
Topikal kortikosteroid	topikal***	±	+	> 2 hafta

* ara verme mümkün olmayabilir

** klinik önemi yok

*** sadece test alanında

Cilt testleri, erken tip reaksiyonlarda, yüksek molekül ağırlıklı ilaçlara bağlı hipersensitiviteyi göstermekte etkilidir. Düşük molekül ağırlıklı ilaçlardan sadece penisilin için valide edilmiş ve güvenilir test materyalleri mevcuttur (15). Penisilin cilt testinde, 4 haptan molekülün test edilmesi önerilmektedir. Bunlar; majör determinant [Penicilloyl-Polylysine (PPL)] , minör determinant karışımı (MDM), amoksisilin (AX) ve benzilpenisilin (BP)'dir (29).

Deri prik testi, önkolun volar yüzüne lanset aracılığıyla uygulanır. Pozitif kontrol amaçlı histamin ve negatif kontrol amaçlı salin solüsyonu tercih edilir (28). Bazı ilaçlar (örn.betalaktam antibiyotikler) için kabul görmüş test konsantrasyonları vardır (Tablo 2.5) (29), ancak pek çok ilaç için bu konsantrasyonlar bilinmemektedir. Optimum test konsantrasyonu, ilaçla hiç karşılaşmamış bireylerde ve karşılaşmış ancak allerjisi olmayan bireylerde (kontroller) herhangi bir cilt reaksiyonuna yol açmayan en yüksek ilaç konsantrasyonudur. DPT'ne düşük ilaç konsantrasyonlarıyla (çoğunlukla 1/100'den daha düşük olmayan) başlanır ve pozitif reaksiyon gelişene dek, konsantrasyonlar 10 kat arttırılarak teste devam edilir. Testin uygulanışından 15-20 dakika sonra yapılan ölçümde negatif kontrolden 3 mm veya daha fazla ödem oluşması ve etrafında hiperemi bulunması durumunda test pozitif kabul edilir. DPT, erken tipte ilaç reaksiyonlarının tanısı için en güvenli ve basit test olmakla beraber, orta derecede duyarlıdır. DPT'de negatiflik saptanması durumunda değerlendirmeye İDT ile devam edilmelidir (28).

Tablo 2.5. Hapten moleküller ve DPT/İDT'deki maksimum konsantrasyonları

Hapten	Doz	Ünite
PPL	5×10^{-5}	mMol/L
MDM	2×10^{-2}	mMol/L
Amoksisilin	20	mg/ml
Benzilpenisilin	10 000	IU/ml
Sorumlu ilaç		
Sefalosporin	2	mg/ml
Amoksisilin-klavulanik asit	20	mg/ml
Ampisilin	20	mg/ml

İntradermal testler, DPT'ne kıyasla daha duyarlıdır, ancak irritasyona bağlı yanlış pozitif sonuçlar görülebilir ve jeneralize bulguların (ürtiker, anafilaksi) gelişme riski vardır. İDT'lerin uygulanışında, DPT konsantrasyonunun 1/100'ü ile başlanır, 0.02-0.05 ml ilaç solüsyonu intradermal olarak enjekte edilir ve yaklaşık olarak 3 mm'lik bir bleb oluşturulur. 15-20 dakika sonra yapılan değerlendirmede hiperemi ile beraber oluşturulan blebin çapında 3 mm veya daha fazla artış olması durumunda test pozitif kabul edilir. Test negatif ise, konsantrasyon 10 kat arttırılarak devam edilir. Ulaşılan son konsantrasyonun valide edilmesi gerekmektedir. Eğer İDT, geç reaksiyonlar için uygulanıyorsa, 24 ve 72 saat sonra geç okumalar da yapılmalıdır (23).

Cilt testlerinin negatif prediktif değeri genel olarak düşüktür. Bu durum, hipersensitivite reaksiyonlarından aktif ilaçtan çok metabolitlerinin sorumlu olmalarına ve pekçok ilacın hapten gibi davranarak ancak serum proteinleriyle konjuge edilmelerinin ardından allerjenik özelliğe kavuşmalarından kaynaklanabilir (28). Cilt testlerinin tanısal değeri, en çok beta-laktam antibiyotik hipersensitiviteleri için çalışılmıştır. ABD’de yürütülen araştırmalarda, beta-laktam antibiyotik hipersensitivite öyküsü olan, ancak PPL ve MDM ile yapılan cilt testleri negatif saptanan hastaların sadece %0-6’sında pozitif ilaç provokasyon testi sonucu görüldüğü (30,31,32-35) ve tekrarlayan karşılaşmalarda yaklaşık olarak %6 kadarında reaksiyon geliştiği (30,31, 33, 35-36) saptanmıştır. Daha sonraları Avrupa’da yürütülen çalışmalarda ise farklı sonuçlar saptanmış, beta-laktam antibiyotik hipersensitivitesi ile başvuran ancak cilt testleri negatif kalan hastaların %8.4-55’inde provokasyon testlerinin pozitif sonuçlandığı görülmüştür (9,37-39). Bu bilgiler doğrultusunda, negatif cilt testinin ilaç hipersensitivitesini dışlamada yeterli olmadığı ve kesin tanı için, risk-yarar oranı göz önünde bulundurularak, ilaç provokasyon testlerinin gerekli olduğu söylenebilir. Buna karşın, uygun teknik ve uygun materyallerle uygulandığında, cilt testinin pozitif saptanması, yeterli sayıda kontrolde negatiflik saptanması durumunda, eğer klinik öykü de uyumluysa ilaç hipersensitivite tanısını koydurabilir (28).

2.3.2.3.2.2. Biyolojik testler

Serum spesifik IgE ölçümleri, erken tip reaksiyonların tansında en sıklıkla kullanılan *in-vitro* testlerdir. Beta-laktam antibiyotikler, nöromüsküler bloke edici ajanlar ve insulin için spesifik IgE ölçümü uygulanabilir (27). Beta-laktam antibiyotikler için spesifik IgE düzeyi ölçümünün spesifisitesi yüksek (%83-100) olmakla beraber, sensitivitesi (%0-25) düşüktür. Bu nedenle pozitif bulunmaları durumunda tanı için anlamlı ipucu sağlayabilirler (40). Cilt testleri negatif olan bazı hastalarda spesifik IgE pozitifliği saptanabilmiş olmasından ötürü, en azından ciddi reaksiyonlarda ilaç provokasyon testlerine duyulan gereksinimi azaltmak amacıyla kullanılabilirler (15). Erken tip hipersensitivite reaksiyonlarında kullanılabilecek diğer bir biyolojik test olan akım sitometrik bazofil aktivasyon testi, spesifik allerjen uyarımı sonrasında bazofil yüzeyinde CD63 ve CD203c ekspresyonlarının gösterilmesine dayanır. Nöromüsküler bloke edici ajanlar, beta-laktamlar ve NSAİİ’lara bağlı gelişen erken tip hipersensitivite reaksiyonlarının tanısında faydalı olabilir (27). Lenfosit transformasyon testi, aminopenisilinler ve antikonvülzanlara bağlı gelişen makülopapüler ekzantem, büllöz hastalıklar, AGEP ve DRESS sendromu gibi durumlarda sıklıkla pozitif saptanan, sensitivite

ve spesifisitesi yüksek olan bir testtir. TEN, FİE ve vaskülitlerde genellikle negatif saptanmaktadır (27).

2.3.2.3.2.3. İlaç provokasyon testleri

İlaç provokasyon testleri (İPT), ilaç hipersensitivite tanısı için ilacın kontrollü bir biçimde uygulanması esasına dayanır. Bazı kısıtlılıklarına rağmen, ilaç hipersensitivite tanısının doğrulanması veya dışlanması için ‘altın standart’ olarak kabul edilen testlerdir. İlaçlara bağlı allerjik semptomlar dışında tüm İİR’leri göstermede etkilidirler. Ancak ne var ki, İPT’leri neden oldukları risk/yarar oranı gözönünde bulundurularak yapılmalıdır. Bu değerlendirme yapılırken, öyküdeki reaksiyonun şiddeti, hastanın genel sağlık durumu ve ilaçla ilgili ileriye yönelik tedavi gereksinimi gözönünde bulundurulmalıdır. Öyküdeki reaksiyonun şiddetine göre ayaktan veya hospitalizasyon koşuluyla uygulanabilirler. İPT’ler, etik kurallara uygun biçimde yürütülmelidir. Test edilecek ilacın ve kullanılacağı hastalığın hasta için önemli olması, alternatif test metodunun olmaması veya sonuçlarının yetersiz olması gerekmektedir. Hasta, alternatif tedavi rejimleriyle tedavinin sonuçları ve İPT’de gelişebilecek riskler yönünden bilgilendirilmeli ve yazılı onam formları alınmalıdır. Testler, konuyla ilgili uzmanlaşmış merkezlerde, genel resüsitasyon tedbirleri altında uygulanmalıdır (41).

İPT için zamanlama

- İlaç provokasyon testinin uygulanabilmesi için genellikle ilacın yarılanma ömründen 5 kat daha uzun bir zamanın geçmesi, reaksiyonla ilişkili bulguların tamamen düzelmesi ve reaksiyonun tedavisi için kullanılan ilaçların sonlandırılmış olması gerekmektedir (Tablo 2.6). Genel kural olarak, reaksiyonun üzerinden en az 4 hafta geçmesi beklenmelidir (41).

Tablo 2.6. İlaç provokasyon testlerine etki edebilecek ilaçlar ve kesilme süreleri

İlaç	Uygulama şekli	Erken reaksiyonlar	Geç reaksiyonlar	İlaçsız süre
H1- antihistaminikler	oral, IV	+	-	5 gün
Antidepresanlar (imipramin, fenotiazin)	oral, IV	+	-	5 gün
Glukokortikoidler*	topikal	-	?**	?**
Uzun dönem	oral, IV	±	+	3 hafta
Kısa dönem, yüksek doz	oral, IV	±	+	1 hafta
Kısa dönem, düşük doz (<50 mg/gün prednizolon)	oral, IV	±	-	3 gün
Beta bloker ilaçlar	oral	+	+	1 gün
ADE inhibitörleri***	oral	+	+	1 gün

* ara verme mümkün olmayabilir

** birçok durumda geçerli değil

*** tartışmalı

İPT endikasyonları: İPT endikasyonları, birbirleriyle kısmen örtüşme gösteren 4 sınıfa ayrılabilir (41):

- Öykünün ilaç hipersensitivitesi ile uyumlu olmadığı durumlarda tanının dışlanması
- İlaç hipersensitivitesinin ispatlandığı durumlarda farmakolojik veya yapısal olarak farklı güvenli alternatif ilaçların tespit edilmesi
- İlaç hipersensitivitesinin ispatlandığı durumlarda benzer gruptan ilaçlarla çapraz reaksiyonların dışlanması
- Öykünün ilaç hipersensitivitesi ile uyumlu olduğu ancak allergolojik testlerin negatif veya şüpheli kaldığı veya olmadığı durumlarda kesin tanı konulması amaçlı

İPT kontrendikasyonları: İPT için kontraendikasyonlar, hastaya veya reaksiyona bağlı faktörler olarak gruplandırılabilir (Tablo 2.7) (41).

Tablo 2.7. İlaç provokasyon testlerinin kontrendikasyonları

Hasta ile ilişkili özellikler	Reaksiyon ile ilişkili özellikler
➤ Gebelik ➤ Akut enfeksiyonlar, kontrolsüz astım, kardiyak, hepatik, renal hastalıklar	➤ Jeneralize büllöz FİE ➤ AGEP ➤ TEN ➤ DRESS sendromu ➤ Sistemik vaskülitler ➤ Spesifik organ tutulumları ○ Sitopeniler ○ Hepatit ○ Nefrit ○ Pulmoner tutulum ➤ Ciddi anaflaksi ➤ İlaça bağlı otoimmün hastalıklar ○ SLE, Pemfigus vulgaris

Test metodu İPT'ler bazı genel kurallar çerçevesinde uygulanmalıdır (41).

- İPT'lerinin plasebo-kontrollü ve tek-kör uygulanması önerilmektedir. Psikolojik etkinin önemli olduğu durumlarda, çift-kör olarak da uygulanabilir.
- Test gününde hastanın genel sağlık durumu iyi olmalı, allerji veya viral hastalıklara bağlı bulguları olmamalıdır.
- Farklı uygulama yolları (oral, parenteral, topikal) kullanılabilirse de, en sıklıkla oral yol tercih edilmektedir.
- Öyküde birden fazla sorumlu olabilecek ilaç varlığında, ilaçlar ayrı ayrı test edilmelidir.
- Erken tip reaksiyonlar için, reaksiyonun şiddetine bağlı olarak, uygulamaya 1:10000 ile 1:10 arasında konsantrasyonlarda başlanarak, 30 dakikadan daha kısa aralıklarla olmamak üzere, doz giderek arttırılarak ilacın maksimum tek dozuna ulaşılması ve günlük tedavi dozunun uygulanması amaçlanır. Geç tip reaksiyonlar için, uygulamaya 1:100'den yüksek olmayacak konsantrasyonlarla başlanır, öyküde ilacın alınmasıyla reaksiyon arasında geçen süreye bağlı olarak, 3 gün ile 1 hafta arasında değişen sürelerde dozlar giderek arttırılır. Önceki çalışmalarda bazı ilaçlar için İPT doz şemaları belirlenmiştir (Tablo 2.8).
- Test boyunca ve sonrasında hastalar en az 2 saat süreyle (NSAİİ'ler için 3 saat) yakın gözlem altında tutularak, gelişebilecek erken bulgular yönünden takip edilmelidir. Kan basıncı, nabız sayısı gibi vital bulgular ve spirometrik ölçümler yapılarak kayıtlanmalıdır.
- Orjinal reaksiyonla aynı klinik bulguların gelişmesi durumunda test pozitif olarak yorumlanmalıdır. Eğer orjinal reaksiyondaki bulguların tümü subjektif semptomlardan oluşmakta ve İPT de aynı subjektif bulguların gelişmesine yol açıyorsa, plasebo ile provokasyon yapılması düşünülebilir. Plasebo ile provokasyon negatif saptanırsa, ilaçla provokasyonun tekrarlanması önerilir.
- Test sırasında gelişen reaksiyonların tedavisi, reaksiyonun tipine ve şiddetine bağlı olup, öncelikle testin sonlandırılması, ardından anafilaktik reaksiyonlar için yeterli genel ve spesifik birtakım uygulamaları içerir. Tedaviye başlamadan önce, semptomların, testin pozitif olarak yorumlanabilmesi için yeterli olduğundan emin olunmalıdır. Hafif reaksiyonlarda hastanın stabilizasyonu sağlandıktan sonra 2 saatlik gözlem süresi yeterliyken, ciddi reaksiyonlarda bifazik reaksiyon ihtimaline karşın hastalar hospitalize edilmelidir.

Tablo 2.8. İlaç provokasyon testlerinde doz arttırımı protokol örnekleri (9)

İlaç	İlaç sınıfı	Dozlar‡	Uygulama yolu	Günlük doz
Amoksisilin	Penisilin	1,5,25,100,500,1000	Oral	1000-2000 mg
Ampisilin	Penisilin	1,5,25,100,500,1000	Oral	2000 mg
Kloksasilin	Penisilin	1,5,25,100,500,1000	Oral	2000 mg
Sefaklor	Sefalosporin	1,5,25,125,500	Oral	750 mg
Sefadroksil	Sefalosporin	1,5,25,100,500,1000	Oral	2000 mg
Sefatrizin	Sefalosporin	1,5,25,50,250,700	Oral	1000 mg
Sefazolin	Sefalosporin	1,5,25,100,500,2000	İntravenöz	1500-3000 mg
Sefuroksim	Sefalosporin	1,5,20,80,400	Oral	500 mg
Seftazidin	Sefalosporin	1,5,25,100,500,2000	İntravenöz	3000 mg
Sefiksim	Sefalosporin	1,5,25,100,225	Oral	400 mg
Sefriakson	Sefalosporin	1,5,25,100,500,1000	İntravenöz	1000-2000 mg
Diklofenak	NSAİİ	1,5,20,80	Oral	100-150 mg
İbuprofen	NSAİİ	1,5,20,80,150,300	Oral	200-1200 mg
Ketoprofen	NSAİİ	1,5,20,80	Oral	100-200 mg
Tiaprofenik asit	NSAİİ	1,5,20,80,200	Oral	300-400 mg
Meloksikam	NSAİİ	1,3,7.5	Oral	7.5-15 mg
Piroksikam	NSAİİ	1,3,6,10	Oral	20 mg
Aspirin	NSAİİ	1,5,20,50,100,200,500	Oral	500-3000 mg
Parasetamol	NSAİİ	1,10,50,250,500,1000	Oral	500-4000 mg
Azitromisin	Makrolid	1,5,25,75,125,250	Oral	500 mg
Klaritromisin	Makrolid	1,5,25,100,500,1000	Oral	1500-2000 mg
Eritromisin	Makrolid	1,5,25,100,500,1500	Oral	2000-3000 mg
Roksitromisin	Makrolid	1,5,25,100,150	Oral	300 mg
Spiramisin	Makrolid	15000,75000,325000,750000 1500000,4500000	Oral	6-9 mIU
Siprofloksasin	Kinolon	1,5,25,100,500	Oral	500-1500 mg
Ofloksasin	Kinolon	2,10,50,100,200	Oral	400 mg
Pefloksasin	Kinolon	4,20,100,200,400	Oral	800 mg
Betametazon	Steroid	0.2,1,2,4	Oral	3-12 mg
Metilprednizolon	Steroid	1.6,8,16,32	Oral	16-64 mg
Prednizolon	Steroid	2,10,20,40	Oral	20-80 mg
Omeprazol	PPI	1,5,10,20	Oral	20-40 mg
Tetrazepam	Benzodiyazepin	1,2.5,25,50	Oral	50-100 mg
Aşılar	Aşı	0.1,0.4,(0.5)	Subkütan	0.5 (1.0) ml
Lidokain	Lokal anestezi	0.1,1,2	Subkütan	1-3 ml

NSAİİ: Non-steroidal anti-inflamatuar ilaç PPI:Proton pompa inhibitörü ‡:Anafilaktik şoktaki dozun onda biri

Sonuçların yorumlanması ve İPT'nin kısıtlılıkları

İPT'nin negatif prediktif değeri, orjinal reaksiyonun tipine ve sorumlu ilaca bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Örneğin, penisiline bağlı ürtikeryal reaksiyonların İPT'de tekrarlama olasılığı yüksektir, ancak ampisiline bağlı morbiliform döküntüler, çoğunlukla ko-faktörlerin bulunmaması nedeniyle, testte tekrar gösterilemeyebilir. İPT'de bazen yanlış pozitif ve yanlış negatiflikler görülebilir (Tablo 2.9) (41).

Tablo 2.9. İlaç provokasyon testlerinde yanlış pozitiflik ve yanlış negatifliklerin muhtemel nedenleri

Yanlış pozitiflik	Yanlış negatiflik
Psikolojik semptomlar	Anti-allerjik ilaçlar
Önceden varolan semptomlar (örn.ürtiker)	Ko-faktörlerin yokluğu (ışık, ko-medikasyonlar,viral enfeksiyonlar, egzersiz)
Varolan hastalık bulgularının ilaçla alevlenmesi	Maruziyet ve/veya gözlem süresinin çok kısa olması
Kendi kendine zarar verme	Reaksiyondan sonra geçen sürenin çok uzun/çok kısa olması
	Test dozunun düşük olması
	Testle 'desensitizasyon'

Beta-laktam antibiyotik hipersensitivitelerinde İPT:

- Beta-laktam antibiyotiklere bağlı hipersensitivite reaksiyonlarının tanısında İPT'ler, ancak cilt testlerinin negatif kaldığı hastalarda uygulanmalıdır (42).
- Uygun klinik öykü varlığında, cilt testlerinin pozitif olması durumunda muhtemel riskler nedeniyle İPT yapılması önerilmemektedir (42).
- Beta-laktam antibiyotiklere bağlı erken veya geç hipersensitivite reaksiyonları için İPT sonuçlarını değerlendiren çalışmalarda %0-4.6 arasında değişen pozitif sonuçlar elde edilmiş ve hastaların %95'inden fazlasında yanlış ilaç hipersensitivite tanısından uzaklaşılabilmiştir (43-46).
- Yakın zamanda yürütülen bir çalışmada, beta-laktam antibiyotik hipersensitivite öyküsü olan 1218 hasta değerlendirilmiş, 257 (%21.1) hastada hipersensitivite tanısı doğrulanabilmiştir. Bunlardan 178 (%69.3) tanesinde tanı cilt testlerine, 79 (%30.7)

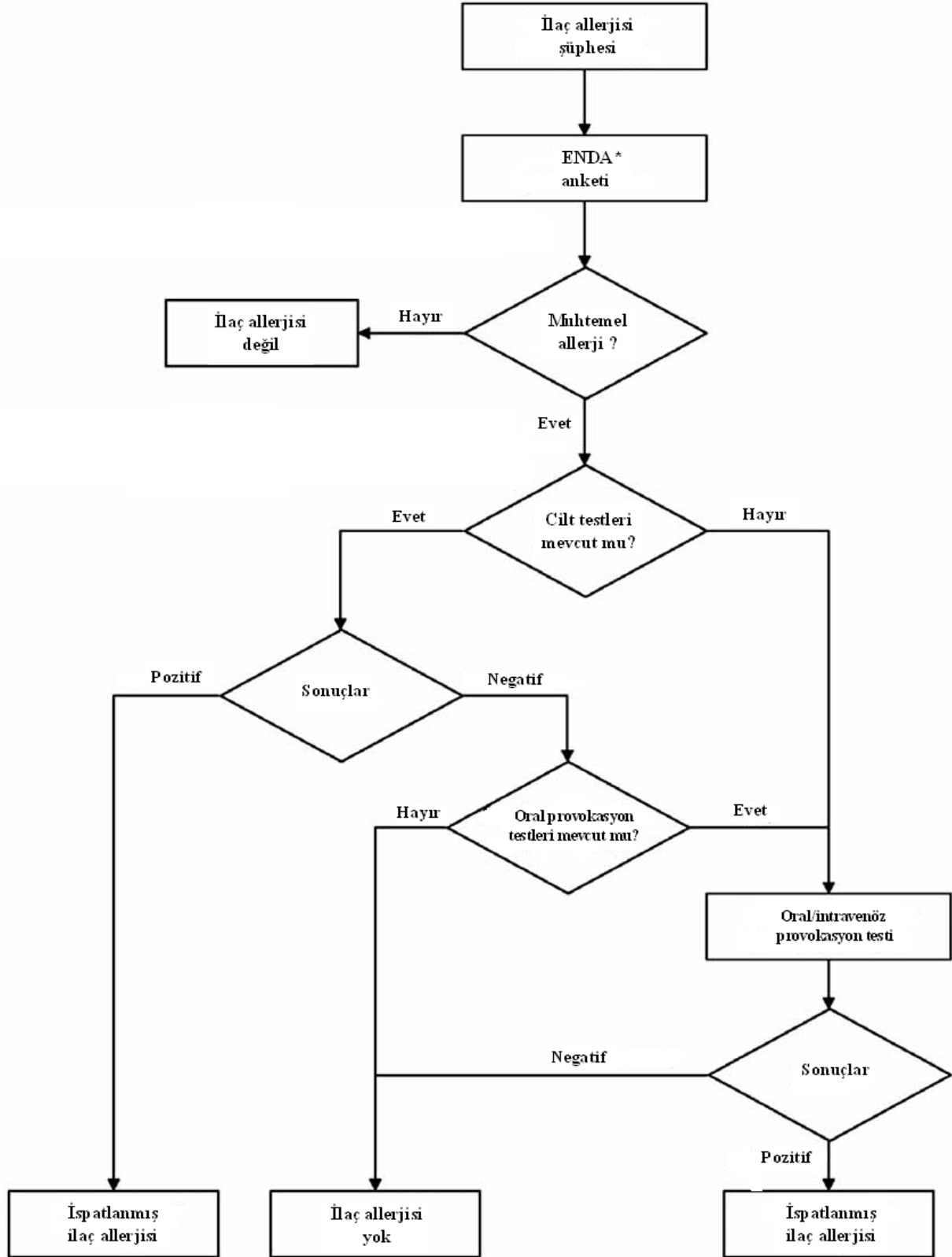
tanesinde ise İPT'ye dayanılarak konmuş ve beta-laktam antibiyotiklere bağlı hipersensitivite tanısı için İPT'lerin gerekliliği vurgulanmıştır (39).

- ENDA grubu, erken tip reaksiyonların tanısı için uygulanan İPT'de amoksisilin ve Penisilin V için 5 aşamalı bir doz arttırım şeması önermektedir: 1-5 mg, 50-65 mg, 100-150 mg, 250-300 mg, 400-800 mg (kümülatif doz 1000 mg'ı geçmeyecek şekilde). Ciddi reaksiyonların varlığında ise başlangıç dozları çok daha düşük tutulmalıdır (0.1-5 mg). BP için intramüsküler provokasyona 10^4 IU/ml ile başlanması, daha sonraki basamaklarda 10^5 IU/ml ve 5×10^5 IU/ml uygulanarak 10^6 IU/ml kümülatif doza ulaşılması önerilmektedir (42).
- İPT, geç tip beta-laktam antibiyotik hipersensitivite reaksiyonlarının tanısında en değerli yöntem olarak belirtilmektedir (47).

NSAİİ hipersensitivitelerinde İPT:

- İPT, aspirin ve diğer NSAİİ'lere bağlı hipersensitivite tanısı için de, 'altın standart' yöntemdir (48).
- İPT'de NSAİİ'lere bağlı gelişen allerjik ve allerjik olmayan hipersensitivite semptomları ortaya konabilir, negatiflik durumunda NSAİİ'lere bağlı hipersensitivite tanısı dışlanabilir (49).
- EAACI ve GA²LEN tarafından geliştirilen ortak kılavuzda, aspirin provokasyon testleri için endikasyon ve kontrendikasyonlar belirtilmiş ve ayrıntılı protokoller önerilmiştir. Bu klavuza göre, oral aspirin provokasyon testine 27 mg ile başlanır ve sırasıyla 44 mg, 117 mg ve 312 mg aspirin dozları uygulanarak 500 mg kümülatif doza ulaşılır. Öyküde kuvvetle muhtemel aspirin hipersensitivitesi olan hastalarda 500 mg kümülatif dozda reaksiyon görülmemesi durumunda, ek 500 mg aspirin dozu verilerek 1000 mg kümülatif doza ulaşılabilir (50).
- Aspirin dışındaki NSAİİ'ler (parasetamol, dipiron, diklofenak, piroksikam, indometazin, ibuprofen, ketoprofen, mefenamik asit, salsalat) için de geliştirilmiş test protokolleri bulunmaktadır (9, 51-53).
- NSAİİ'lere bağlı hipersensitivite reaksiyonları için İPT sonuçlarının değerlendirildiği birçok çalışma bulunmaktadır (9, 51, 52, 54-58) ve İPT'ye pozitif yanıt %4 (56) ile %33.3 (51) arasında değişmektedir.

İlaç hipersensitivitesine tanısal yaklaşım algoritması Şekil 2.1 'de özetlenmiştir (49).



Şekil 2.1. İlaç hipersensitivitesine tanısal yaklaşım algoritması

2.4. ALLERJİK VE PSİKİYATRİK HASTALIKLAR ARASINDAKİ İLİŞKİLER

Allerjik hastalıklar ile anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki çok sayıda çalışmalarda araştırılmış kompleks bir durumdur. Astım ve atopik dermatit gibi kronik allerjik hastalıkların olumsuz psikolojik etkilerinin olmasının yanısıra, disfonksiyonel psikolojik reaksiyonlar allerji semptomlarının daha şiddetli algılanmasına neden olabilir (59-62).

Allerjik hastalıklar arasında psikiyatrik ko-morbiditelerle birlikteliği en çok araştırılan hastalık astımdır. Astımlı hastalar üzerinde yürütülen çalışmalarda herhangi bir anksiyete bozukluğu prevalansının %20-53 olduğu (61, 63, 64) bu değerin panik bozukluk (PB) ve agorafobi içinse sırasıyla %6.5-19.6 (64-69) ve %13.1-24 (64,65) arasında değiştiği bildirilmiştir. Astım ve PB arasındaki neden-sonuç ilişkisinin incelendiği bir araştırmada, panik bozukluğu olan 10 astımlı hastanın 9 tanesinde ilk panik atağının astım teşhisinden sonra gerçekleşmesi nedeniyle yazarlar, astımın panik bozukluk yatkınlığı olan bireylerde klinik tablonun ortaya çıkışını tetiklediğini ileri sürmüşlerdir. Bu durumun, tekrarlayıcı havayolu obstrüksiyonunun santral sinir sisteminde medüller kemoreseptörler ve/veya locus coeruleus'ta uyarıma yol açması ve 'boğulma alarmı monitör'ünün çalışmasında ortaya çıkan düzensizlik neticesinde gelişebileceği de ileri sürülmüştür (69).

Allerjik rinitte (AR) anksiyete ve/veya depresyon sıklığı %15 olarak bildirilmiştir (70). Toplum bazlı bir çalışmada ise, mevsimsel AR'li hastaların %18'inde panik atakların görüldüğü rapor edilmiştir (71). AR'ye eşlik eden anksiyete bozukluğu/depresyon sıklığının incelendiği bir derlemede, AR ve anksiyete bozukluğu ilişkisinin 102.165 hastayı içeren 11 çalışmada incelendiği ve bunlardan 9 tanesinde pozitif ilişki saptandığı, hastaların %99.9'unun pozitif ilişki saptanan çalışmalarda yer aldığı belirtilmiştir. Aynı derlemede AR ve depresyon ilişkisini inceleyen 12 çalışmada ise toplam 107.184 hasta olduğu, çalışmalardan 10 tanesinde pozitif ilişki saptandığı ve hastaların %97.2'sinin pozitif ilişki saptanan çalışmalarda yer aldığı bildirilmiştir. Bu ilişkinin muhtemel nedenleri; AR ve anksiyete bozukluğu/depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların immün sistem üzerinden olan karşılıklı etkileşimleri, burun tıkanıklığına bağlı uyku bozukluklarının psikiyatrik semptomların gelişimine olan katkısı, kognitif fonksiyonlarda allerji kaynaklı bozulmaların psikolojik iyilik hali üzerine etkileri ve allerjik hastalıklar ile depresyon arasındaki bazı muhtemel ortak genetik risk faktörleri olarak gösterilmiştir (72).

Cilt allerjileri (atopik dermatit, kontakt dermatit, allerjik ürtiker) olan hastalarla solunumsal allerjileri olan hastaların anksiyete düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, atopik dermatitin en yüksek anksiyete skorları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (73). Diğer bir çalışmada ise AD'ye özgü kişilik özellikleri araştırılmış ve bu özelliklerin endokrin ve immünolojik stres yanıtları ile olan ilişkisi incelenmiştir. Bu  alışmada, AD hastalarının non-atopik kontrol grubundaki hastalara kıyasla daha yüksek anksiyete düzeyine, daha yüksek stres duyarlılığına ve daha düşük öz-kavram düzeyine sahip oldukları g r lm ştir. Ayrıca AD'li hastalarda strese cevap olarak gelişen kortizol ve adrenokortikotropik hormon yanıtlarında kontrollere kıyasla baskılanma olduğu da tespit edilmiştir. Ancak  alışmada AD ile kişilik özellikleri arasında neden-sonuç ilişkisi kurulamamıştır. Yazarlar, atopiklerdeki disfonksiyonel hipotalamik-pituiter-adrenal aks ve sempato-adrenomed ller sistemin ve artmış Th2 kaynaklı sitokinlerin, davranış, duygular ve kişilik özellikleri üzerinde etkilerinin olabileceğini ileri sürmüşlerdir (74).

Farklı allerjik hastalıkları olan toplam 646 hastalık bir çalışmada da, hastaların %50'sinde bir veya daha fazla psikiyatrik hastalık tanısının mevcut olduğu, erkeklerle kıyaslandığında kadınlarda, rinitlilerle kıyaslandığında astımlılarda, mevsimsel semptomları olanlara kıyasla yılboyu semptomları olanlarda ve ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunanlarda psikiyatrik hastalıkların riskinin arttığı tespit edilmiştir (75).

Allerji tedavisinin anksiyete ve duygudurum üzerindeki etkilerini inceleyen 4181 hastalık toplum bazlı bir çalışmada da, allerjik hastalık varlığı, herhangi bir anksiyete bozukluğu, PB , yaygın anksiyete bozukluğu, herhangi bir duygudurum bozukluğu, depresyon ve bipolar bozuklukla ilişkili bulunmuştur. Desensitizasyon tedavisi alan hastalarda, almayanlara kıyasla herhangi bir anksiyete veya duygudurum hastalığı riskinin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Yazarlar, desensitizasyon tedavisinin erken etkisi olan T regülatuar hücre sitokinlerinin ve geç dönemde gelişen T helper hücre yanıtındaki baskılanmanın, mental hastalıkların patogenezinde yer alan bazı nörotransmitter veya hormonlar üzerine etkilerinin bulunabileceğini öngörmüşlerdir (76).

Allerjik hastalıklarda psikiyatrik ko-morbiditelerin incelendiği çalışmaların yanısıra, PB veya duygudurum bozukluğu hastalarında allerjik hastalıkların incelendiği çalışmalar da y r t lm ştir.  nceki bir çalışmada PB hastalarının % 70'inde tip 1 hipersensitivite reaksiyonları g r ld ğu saptanmış (77), daha sonraki çalışmaların bulguları da yine bu

çalışmayı desteklemiş ve depresyon hastalarının %73'ünde (78), PB hastalarının ise %71.8'inde (79) allerjik hastalıkların görüldüğü tespit edilmiştir.

Anksiyete bozuklukları ve allerjik hastalıklar arasında saptanan yüksek ilişki düzeyinin gerçek bir ilişkiye mi dayandığı yoksa metodolojik hatalarla mı ilişkili olduğu sorusuna yanıt arayan bir çalışmada ise, 1.037 çocuktan oluşan bir doğum kohortunda, anksiyete bozukluklarının hasta-raporlu allerjik hastalıklar ile yakın ilişkili olduğu, yüksek anksiyete düzeyi gösteren hastaların daha fazla allerjik hastalık varlığı bildirdiği, ancak anksiyete bozukluğu varlığı veya anksiyete düzeyi ile testlerle doğrulanan atopi oranları arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı saptanmıştır (80).

Allerjik hastalıkları olan bireylerde anksiyete bozukluklarının değerlendirilmesi, sahip olabilecekleri uyku bozuklukları, gündüz yorgunluk hali, konsantrasyon bozukluğu, hiperventilasyon ve dispne gibi birtakım ortak klinik semptomlar nedeniyle zor olabilir (67, 81). Bir çalışmada allerjik hastalıklara eşlik eden anksiyete bozukluğu ve/veya depresyonu olan hastaların %46'sının psikiyatrik hastalıkları için herhangi bir tedavi almadığı tespit edilmiştir. Buradan yola çıkarak allerji hastalarının psikiyatrik hastalıklarının çoğunlukla teşhis edilemediği söylenebilir (75). Bu durum, hastaların daha fazla acil başvurusu yapmalarına, hastaneye yatışlarına ve gereğinden fazla ilaç kullanımına neden olabilir (82). Antihistaminik ve kortikosteroid tedavilerin gereğinden fazla kullanımı, hastaların bozuk olan yaşam kalitelerinde daha fazla bozulmaya ve altta yatan psikiyatrik hastalığın şiddetlenmesine yol açabilir (83-85).

Diğer allerjik hastalıklarda yürütülen çok sayıdaki çalışmaya rağmen, ilaç allerjisi olan hastaların psikiyatrik hastalıklarının değerlendirildiği çalışmaların sayısı azdır. İlaç hipersensitivite reaksiyonlarıyla panik atak semptomları arasında benzerlikler bulunabilir. Ayrıca yüksek anksiyete düzeyine sahip, örneğin çoklu kimyasal duyarlılık sendromu (ÇKDS) olan bireyler, yanlış olarak 'ilaç allerjisi' tanısı alabilir. ÇKDS, farmakolojik ve immünolojik özellikleri açısından ilişkisiz kimyasal ajanlarla ≥ 3 ilaç hipersensitivite reaksiyonu öyküsüne rağmen ilaç testlerinin negatif saptandığı bir sendromdur (86). Kadınlarda erkeklerden 4 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (87). Sendrom için birçok fizyolojik ve psikolojik teoriler geliştirilmiştir ancak altta yatan mekanizma net olarak bilinmemektedir. Fizyolojik teoriler arasında; immünolojik bozukluklar, nörojenik inflamasyon, olfaktör-limbik sistem sensitizasyonu, toksik maddelere toleransın bozulması, porfiri gibi mekanizmalar ileri sürülmüş, ancak hiçbiri ispatlanamamıştır. Psikolojik teoriler

arasında; koşullanma ve psikiyatrik hastalıklarla birliktelik ileri sürülmüştür (76). Yapılan çalışmalarda ÇKDS olan hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek anksiyete düzeylerinin görüldüğü tespit edilmiştir (89).

İstenmeyen ilaç reaksiyonları olan hastalarda objektif psikolojik ölçümler ve anksiyete düzeyinin belirlenmesine yönelik yürütülen bir çalışmada, klinik değerlendirmeye dayalı ‘gerçek ilaç advers etkisi’ ve ‘yüksek anksiyete’ olarak sınıflandırılan hasta grupları arasında ‘Travma Semptomu Kontrol Listesi-40’ anketi skorları yönünden farklara bakılmış ve ilk grup hastalara kıyasla ikinci grupta anlamlı olarak daha yüksek skorlar elde edildiği saptanmıştır (14).

İlaç allerjisi nedeniyle başvuran hastaların psikolojik durumlarının incelendiği diğer bir çalışmada ise, güvenilir ilaç allerjisi öyküsü ile başvuran hastalarda ‘Beck Depresyon Envanteri’ ve ‘Speilberger Anksiyete Envanteri’ ile değerlendirilen depresyon ve anksiyete durumlarının kontrol grubundan farklı olmadığı tespit edilmiş, ayrıca psikolojik değerlendirme skor sonuçlarının ilaç allerjisinin süresi, allerjik reaksiyonun tipi ve ilacın tipiyle ilişkili olmadığı da saptanmıştır (13).

Ne var ki, ilaç allerjisi hastalarında psikolojik değerlendirme ile ilişkili yürütülen her iki çalışmada da, sorumlu ilaçlarla testler yapılmamış, ilaç allerjisi tanısı öyküye dayanılarak konmuştur. Bilgimiz dahilinde şimdiye dek ilaç allerjisi nedeniyle başvuran hastaların psikiyatrik değerlendirmesi ve objektif test sonuçlarıyla ilişkisinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır.

3. MATERYAL-METOD

3.1. Hasta seçimi

Çalışmaya Kasım 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında kliniğimize ilaç hipersensitivitesiyle uyumlu öykü nedeniyle başvuran hastalar dahil edildiler.

➤ Araştırmadan dışlanma kriterleri:

- Gebelik
- Kontrolsüz astım, kardiyak, kronik renal veya hepatik hastalıkların olması
- Remisyon döneminde olmayan kronik ürtiker
- İlaçla gelişen reaksiyonun aşağıdakilerden herhangi biri olması;
 - Jeneralize büllöz fiks ilaç erüpsiyonu
 - Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis
 - Toksik epidermal nekroliz
 - Stevens-Johnson sendromu
 - DRESS sendromu ('Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms')
 - Sistemik vaskülit
 - Spesifik organ disfonksiyonları: Sitopeniler, hepatit, nefrit, pnömonitis
 - Ciddi anafilaksi
 - İlaçla indüklenen oto-immün hastalıklar (SLE, pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid)
- İlaç allerjisi ile uyumlu olmayan öykü (izole karın ağrısı veya baş ağrısı, ilaca devam edilmesine rağmen klinik bulguların kaybolması),
- Reaksiyon(lar)dan sorumlu ilaç(lar)ın hiçbirinin bilinmemesi,
- Sorumlu ilaçlarla testi kabul etmeyen hastalar

3.2. Öykü alınması ve ilk değerlendirme

Tüm hastaların sosyodemografik, klinik özellikler ve ilaç reaksiyonlarıyla ilişkili öyküleri alındı. Öyküde aşağıda belirtilen özellikler ile ilgili sorgulama yapıldı:

- Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sigara kullanımı,
- Başvuru şekli, başvuru yeri, esas başvuru nedeni,
- Kronik hastalıklar, psikiyatrik hastalık öyküsü, atopik hastalıkların varlığı ve düzenli kullandıkları ilaçlar,
- Ailede ilaç allerjisi varlığı,
- İlaç reaksiyonlarıyla ilgili olarak; reaksiyon(lar)ın ne zaman olduğu, hangi ilaç(lar)ın kullanıldığı, ilaç(lar)ın kullanım nedenleri, ilaç(lar)ı aldıktan sonra reaksiyona dek geçen süre, reaksiyonda gelişen semptomlar, reaksiyonun tedavisinin nasıl yapıldığı ve ne kadar sürdüğü sorgulandı.
- Reaksiyon(lar)da gelişen semptom öyküleri alınırken, ilaç hipersensitivite reaksiyonlarında gelişebilecek semptomlarla beraber, panik atak semptomları da tüm hastalarda standart olarak sorgulandı.

➤ İlaç hipersensitivite reaksiyonlarında gelişebilecek semptomlar (90):

- Kızarıklık, kaşıntı, kabarma ve şişme gibi cilt semptomları
- Hapşırık, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, gözlerde sulanma, kaşıntı ve kızarıklık gibi rinokonjonktivit semptomları
- Öksürük, ses kısıklığı, nefes darlığı, morarma gibi solunumsal semptomlar
- Bulantı, kusma, ishal, dışkılama ihtiyacı gibi gastrointestinal semptomlar
- Çarpıntı, kan basıncı değişikliği, bayılma gibi kardiyovasküler sistem semptomları

➤ Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV)'na göre panik atak semptomları (91):

- Terleme
- Titreme, sarsılma hissi

- Ağız kuruluğu
 - Boğulma duygusu
 - Göğüste ağrı, sıkışma hissi
 - Başdönmesi, düşecek gibi olma, baygınlık, sersemlik hissi
 - Nesnelerin gerçek dışı olması (rüyadaymış gibi hissetme), benlik yabancılaşması ya da ‘tam olarak burada değilim’ duygusu
 - Denetim kaybı, ‘delirme’ ya da bayılma korkusu
 - Ölüm korkusu
 - Ateş basması veya ürperme
 - Uyuşma ya da karıncalanma duyguları
 - Yutkunma güçlüğü
- Öyküyü değerlendirirken hastanın daha sonra kimyasal özellikler açısından benzer ilaç(lar)ı kullanıp kullanmadığı ve reaksiyon gelişip gelişmediği de kayıtları.

3.3. Penn State endişe ölçeğinin uygulanması

Penn State endişe ölçeği (PSEÖ), Meyer TJ ve ark. tarafından geliştirilmiş, aşırı, sürekli ve kontrol edilemeyen patolojik endişe düzeyini ölçmede kullanılan bir öz değerlendirme ölçeğidir (92). Klinik olarak psikiyatrik tanı almış hasta grupların veya herhangi bir psikiyatrik tanı almamış normal toplumdaki bireylerin patolojik endişe düzeylerini ölçmek için uygulanabilir. Ölçek, toplam 16 maddeden oluşur, toplam puanlara bakılarak kişilerin patolojik endişe düzeyi hakkında bilgi sahibi olunur. Toplam puanlarda artış, patolojik endişe düzeyindeki artışla doğru orantılıdır. Ölçeğin Türkçe validasyonu, Boysan M ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada gerçekleştirilmiştir (93).

Çalışmamızda, PSEÖ hastaların ilaç testlerinin tamamlanması sonrasında uygulandı.

PSEÖ’de yer alan sorular şunlardır (93):

Her bir ifadenin sizi ne ölçüde tanımladığını, aşağıda verilen ölçekten yararlanarak değerlendiriniz. Sizin için uygun olan rakamı ilgili maddenin yanındaki boşluğa yazınız.

1	2	3	4	5
Benim için hiçbir zaman doğru değil		Benim için bazen doğru		Benim için her zaman doğru

- ___ 1. Her şeye yetişebilecek kadar zamanım olmasa bile bunun için endişelenmem. (T)
- ___ 2. Endişelerim beni bunaltır.
- ___ 3. Bir şeyler hakkında endişelenmeye eğilimli değilim. (T)
- ___ 4. Pek çok durum beni endişelendirir.
- ___ 5. Bir şeyler hakkında endişelenmemem gerektiğini biliyorum; ancak kendime engel olamıyorum.
- ___ 6. Baskı altında olduğumda çok fazla endişelenirim.
- ___ 7. Her zaman bir şeyler hakkında endişeleniyorum.
- ___ 8. Endişe veren düşünceleri aklımdan uzaklaştırmayı kolay bulurum. (T)
- ___ 9. Bir işi bitirir bitirmez, yapmak zorunda olduğum her şey için endişelenmeye başlarım.
- ___ 10. Hiçbir şey için asla endişelenmem. (T)
- ___ 11. Bir sorun hakkında yapabileceğim daha fazla bir şey olmadığında o konu hakkında daha fazla endişelenmem. (T)
- ___ 12. Hayatım boyunca endişeli birisi oldum.
- ___ 13. Birden bir şeylere endişelenmekte olduğumu fark ederim.
- ___ 14. Bir kere endişelenmeye başladığımda durduramam.
- ___ 15. Her zaman endişelenirim.
- ___ 16. Tümüyle yapıp bitirilinceye kadar planladığım işler hakkında endişelenmeye devam ederim.

T= Tersine çevrilerek kodlanacak

3.4. İlaç testlerinin uygulanışı

- İlaç testleri, polikliniğimizde, ilaç reaksiyonu ile ilişkili bulguların düzelmesinden 4-6 hafta sonra, mevcut klavuzlardaki genel kurallara ve protokollere uygun biçimde yürütüldü (28,41).
- Testlere başlamadan önce tüm hastalardan yazılı onam formları alındı.
- İlaçların doğrulanmış prik/intradermal test protokolleri varsa öncelikle cilt testleri uygulandı, cilt testlerinde pozitiflik saptanması durumunda testler sonlandırıldı.
- Provokasyon testleri, tek-kör biçimde uygulandı. Testlere ilaçların düşük dozlarıyla başlanarak takiplerde ilaç allerjisiyle uyumlu bulgular ortaya çıkana veya ilacın maksimum günlük dozuna ulaşıncaya dek 30 dk.lık periyotlarla doz tedricen artırıldı.
- Hastaların kan basıncı, nabız ve tepe ekspiratuar akım değerleri, testlere başlamadan önce ve her test dozu öncesinde kontrol edildi.
- Allerjik reaksiyon bulguları (hiperemi, ürtiker, anjioödem, rinokonjonktivit, bronkospazm, hipotansiyon) gelişmesi durumunda testler durdurularak gerekli müdahaleler yapıldı.
- Gelişen tüm semptom ve bulgular kayıt edilerek, testlerin bitiminde her hastaya ilaç allerjisi nedeniyle kullanılması sakıncalı olan ve güvenli alternatif olarak kullanabilecek ilaçların etken maddelerinin yazılı olduğu ilaç allerjisi kartları verildi.

3.5. Kontrol grubu

Çalışmaya hastane çalışanlarından oluşan ve allerjik hastalık öyküsü olmayan 35 kişilik bir kontrol grubu da dahil edildi. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında PSEÖ skorları yönünden karşılaştırma yapıldı.

3.6. İstatistiksel analiz

Analizlerde ana sonuç (bağımlı değişken) öyküde bildirilen sorumlu olduğundan şüpheli ilaçlar ile test edilen ilaçlar arasındaki uyum olarak tanımlandı. İlişkili etkenler hastalar, reaksiyonlar ve ilaçlar için ayrı ayrı incelendi. Çalışma toplumu içinde şüpheli ilaçların tümü test edilemeyen grup ile tümü test edilebilen grup (sınıflandırılmayan ve sınıflandırılan) karşılaştırılarak sonuçların çalışma toplumuna genellenebilirliği hakkında bilgi verildi. Tanımlayıcı istatistiklerde, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama ve

standart sapma (SS), normal dağılım göstermeyenler içinse medyan ve çeyreklerarası aralık (ÇAA) değerleri hesaplandı. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerler belirlendi. İstatistiksel karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için t-testi, normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenler için ki-kare testi ve beklenen değer hücrelerin en az %25'i için 5 veya altında ise Fisher Exact testi kullanıldı. Pozitif test ile ilişkili etkenler çoklu lojistik regresyon analizinde test edildi. İlişki büyüklüğü ve derecesi, Odds ratio (OR) ve %95 güven aralığı (% 95 GA) ile ifade edildi. Tüm istatistiksel testlerde, çift taraflı dağılımda $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

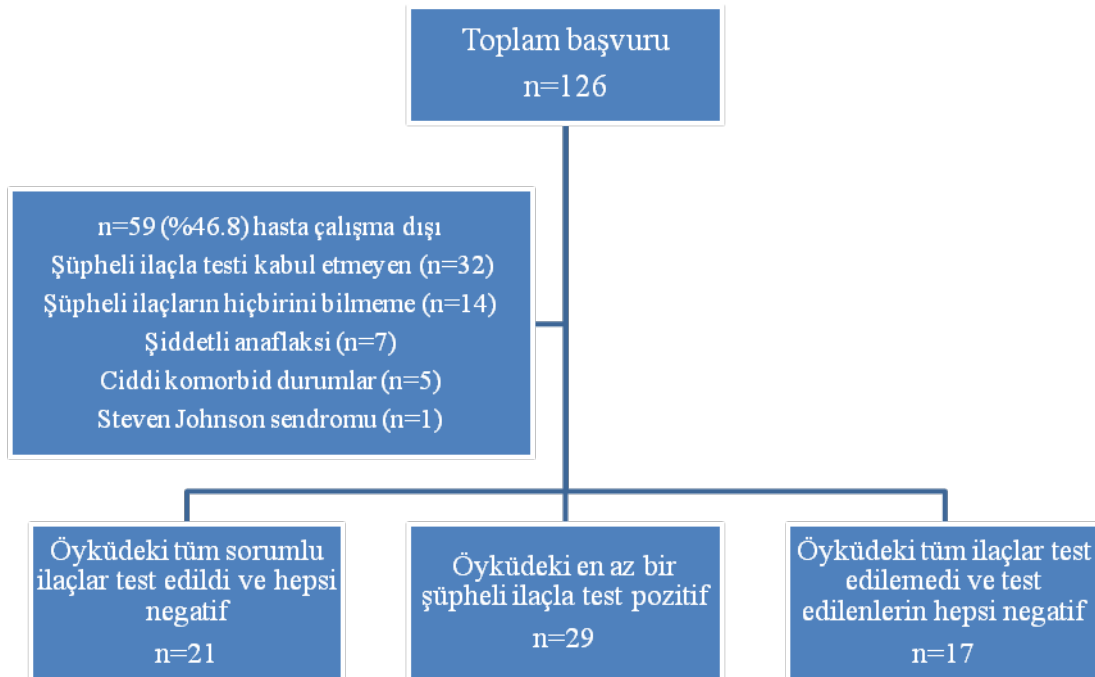
Çalışma için, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (Onay no:169 69 557) alındı.

4. SONUÇLAR

4.1. Hastaların özellikleri

Kliniğimize Kasım 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında İHR nedeniyle başvuran veya öyküsünde ilaç allerjisiyle uyumlu yakınmaları bulunan toplam 126 hasta bulunmaktaydı. Bu hastalardan 22 tanesi dışlanma kriterlerine sahip olmaları, 37 tanesi sorumlu ilaçlarla test yapılmasını kabul etmediğinden çalışma dışı tutuldular. Geri kalan 67 hastada 139 ilaçla gelişen toplam 130 reaksiyon öyküsü bulunmaktaydı ve bu hastalara öyküdeki en az bir şüpheli ilaçla test yapıldı. Çalışmaya dahil edilen 67 hastanın bazal demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1’de gösterildi.

67 hastanın 17 (%25.3) tanesinde tüm reaksiyonlardaki bütün ilaçlar test edilmediği ve test edilenlerin pozitif saptanamamasından ötürü bu hastalarda ilaç hipersensitivite tanısı doğrulanamadı veya dışlanamadı. Geri kalan 50 hastanın 28 tanesinde 1 ilaçla hipersensitivite, 1 hastada ise 2 ilaçla hipersensitivite tespit edildi. Analize dahil edilemeyen 17 hasta, tanının doğrulandığı veya dışlandığı 50 hastayla karşılaştırıldığında, ilk grupta reaksiyon sayısının ve şüpheli ilaçlarının sayısının daha fazla ve öyküde beta-laktam antibiyotiklerin yer alma oranının daha yüksek olduğu tespit edildi. Diğer özellikler yönünden iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 4.2).



Şekil 4.1. Hastaların çalışmaya dahil edilmeleri ve grup dağılımları

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=67)

Yaş, ort.± SS (min-max)	43.5 ± 12.9 (18-70)
Kadın cinsiyet, n (%)	49 (73.1)
Eğitim durumu	
Okur-yazar değil	2 (3.0)
İlkokul	24 (35.8)
Orta-öğretim/lise	30 (44.8)
Yüksekokul/üniversite ve üstü	11 (16.4)
Meslek, n (%)	
Ev hanımı	33 (49.3)
İşçi	13 (19.4)
Memur	11 (16.4)
Profesyonel	5 (7.5)
Diğer	5 (7.5)
Sigara öyküsü, n (%)	
Hiç içmemiş	35 (52.2)
Bırakmış	7 (10.4)
Aktif içici	25 (37.3)
Başvuru şekli, n (%)	
Doktor yönlendirmesi	25 (37.3)
Kendi isteğiyle	42 (62.7)
Başvuru yeri, n (%)	
İl-içi	46 (68.7)
İl-dışı	21 (31.3)
Esas başvuru nedeni, n (%)	
İlaç allerjisi	53 (79.1)
Diğer nedenler	14 (20.9)
Kronik hastalıklar, n (%)	
Gastrik sorunlar	38 (56.7)
Hipertansiyon	16 (23.9)
Tiroid patolojileri	16 (23.9)
Hiperlipidemi	10 (14.9)
Kardiyak hastalıklar	8 (11.9)
Tip 2 diyabet	6 (9.0)
Diğer	5 (7.5)
Psikiyatrik hastalık öyküsü, n (%)	13 (19.4)
Psikiyatrik hastalık öyküsü, n (%)	21 (31.3)

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=67)-devam	
Düzenli olarak kullanılan ilaç varlığı, n (%)	36 (53.7)
Allerjik hastalıklar, n (%)	44 (65.7)
Rinit	21 (31.3)
Astım	14 (20.9)
Besin allerjisi	13 (19.4)
Astım/PR/nazal polip	7 (10.4)
Rekürren anjioödem	12 (17.9)
Metal allerjisi	11 (16.4)
Kronik ürtiker	10 (14.9)
Akut ürtiker atağı öyküsü	7 (10.4)
Arı allerjisi	4 (6.0)
Hereditör anjioödem	1 (1.5)
Ailede ilaç alerjisi, n (%)	14 (20.9)
Atopi pozitifliği*, n (%)	6 (18.7)
PSEÖ skoru, ort.± SS	47.9 ± 14.6
Reaksiyon sayısı, medyan (ÇAA)	2 (1-2)
Aynı ilaçla reaksiyon sayısı, medyan (ÇAA)	0 (0-0)
Aynı grup ilaçla reaksiyon sayısı, medyan (ÇAA)	0 (0-2)
Şüpheli ilaçların sayısı, medyan (ÇAA)	2 (1-3)
Şüpheli ilaç grubu sayısı, medyan (ÇAA)	1 (1-2)
NSAİİ ile reaksiyon öyküsü, n(%)	44 (65.7)
Beta-laktam antibiyotiklerle reaksiyon öyküsü, n(%)	27 (40.3)
PPİ ile reaksiyon öyküsü, n(%)	9 (13.4)
Kinolonlarla reaksiyon öyküsü, n(%)	3 (4.5)
Makrolidlerle reaksiyon öyküsü, n(%)	2 (3.0)
Diğer ilaçlarla reaksiyon öyküsü, n(%)	16 (23.9)
Test sayısı, medyan (ÇAA)	1 (1-2)
Pozitif hasta sayısı, n (%)	29 (43.3)

*Atopi, deri prik testi veya spesifik IgE ölçümü ile 32 hastada test edildi.

67 hastada toplam 139 şüpheli ilaçla öykü bulunmaktaydı. Bu ilaçların 97 tanesi için test uygulanırken, 42 tanesi ise test edilemedi. 42 ilacın test edilememe nedenleri şunlardı:

- 12 ilaç için aynı gruptan diğer ilaçla pozitif test saptanması
- 10 ilaç için güvenli alternatif ilaçların bulunması
- 9 ilaç için ilacın önemli olmaması/hasta için kullanımının zorunlu olmayışı
- 7 ilaç için ilacın hatırlanmıyor olması
- 2 ilaç için hastanın daha sonra ilacı sorunsuz biçimde kullanabildiğini belirtmesi
- 1 ilaç için şiddetli anafilaksi öyküsü
- 1 ilaç için aynı reaksiyondaki diğer ilaçla testin pozitif saptanmış olması

İlaç testlerinin sonuçlarına göre ilaç hipersensitivite tanısının doğrulandığı (n=29) ve dışlandığı (n=21) hastalar, bazal demografik ve klinik özellikleri yönünden karşılaştırıldı. İlaç hipersensitivite tanısının doğrulandığı hasta grubunda daha yüksek oranda erkek cinsiyet varlığı (%41.4 vs. 14.3, p=0.04), daha yüksek oranda Samter sendromu şüpheli hasta varlığı (%20.7 vs. 0, p=0.03), daha yüksek medyan (ÇAA) reaksiyon sayısı [2(1-2.5) vs. 1(1-2), p=0.02], daha yüksek medyan (ÇAA) aynı grup ilaçla reaksiyon sayısı [2(0-2) vs. 0(0-1), p=0.02], daha yüksek oranda NSAİİ ile reaksiyon öyküsü (%79.3 vs. %47.6, p=0.02) ve daha düşük oranda diğer grup ilaçlarla reaksiyon öyküsü (%13.8 vs. %42.9) olduğu tespit edildi. İki grup arasındaki demografik ve klinik özellikler yönünden karşılaştırma sonuçları Tablo 4.3'te gösterildi.

İlaç hipersensitivite tanısının doğrulanmasıyla ilişkili hasta özellikleri çoklu lojistik regresyon modeliyle de değerlendirildi. Erkek cinsiyet ve reaksiyon sayısının eklendiği modelde her iki faktörün de birbirinden bağımsız biçimde ilaç hipersensitivite tanısının doğrulanmasıyla ilişkili olduğu tespit edildi (sırasıyla, OR:4.44, %95 GA:1.00-19.70, p=0.05 ve OR:2.46, %95 GA: 1.06-5.72, p=0.03) (Tablo 4.4).

İlaç hipersensitivite tanısı doğrulanan ve dışlanan hastalar arasında PSEÖ skoru yönünden fark saptanmazken, allerjik hastalık öyküsü bulunmayan 35 sağlıklı kontrolde bakılan ortalama PSEÖ skoru, hasta grubundan anlamlı olarak daha düşük (sırasıyla, 47.95±14.64 vs. 40.22±11.86, p=0.008) bulundu (Tablo 4.5).

Tablo 4.2. Sınıflandırılan ve sınıflandırılmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Sınıflandırılan hastalar (n=50)	Sınıflandırılmayan hastalar (n=17)	p
Erkek cinsiyet, n(%)	15 (30.0)	3 (17.6)	0.52
Yaş grubu (yıl), n(%)			
≤ 45	26 (52.0)	6 (35.3)	0.23
> 45	24 (48.0)	11 (64.7)	
Eğitim düzeyi, n(%)			
Okur-yazar değil	2 (4.0)	0 (0)	0.13
İlkokul	15 (30.0)	9 (52.9)	
Orta-lise	26 (52.0)	4 (23.5)	
Üniversite ve üzeri	7 (14.0)	4 (23.5)	
Sigara, n(%)			
Hiç içmemiş	26 (52.0)	9 (52.9)	0.96
Bırakmış	5 (10.0)	2 (11.8)	
Aktif içici	19 (38.0)	6 (35.3)	
Başvuru şekli, n(%)			
Doktor yönlendirmesi	18 (36.0)	7 (41.2)	0.70
Kendi isteğiyle	32 (64.0)	10 (58.8)	
Asıl başvuru nedeni, n(%)			
İlaç allerjisi	39 (78.0)	14 (82.4)	1.00
Diğer nedenler	11 (22.0)	3 (17.6)	
Kronik hastalık varlığı, n(%)	28 (56.0)	10 (58.8)	0.83
Psikiyatrik hastalık varlığı, n(%)	16 (32.0)	5 (29.4)	0.84
Düzenli ilaç kullanımı, n(%)	26 (52.0)	10 (58.8)	0.62
Atopik hastalık varlığı, n(%)	34 (68.0)	10 (58.8)	0.49
Astım, n(%)	10 (20.0)	4 (23.5)	0.74
Allerjik rinit, n(%)	17 (34.0)	4 (23.5)	0.42
Astım/PR/Rekürren polip, n(%)	6 (12.0)	1 (5.9)	0.66
Besin allerjisi öyküsü, n(%)	9 (18.0)	4 (23.5)	0.72
Kronik ürtiker, n(%)	6 (12.0)	4 (23.5)	0.26
Rekürren anjioödem, n(%)	10 (20.0)	2 (11.8)	0.71
Akut ürtiker atağı öyküsü, n(%)	6 (12.0)	1 (5.9)	0.66
Arı allerjisi, n(%)	4 (8.0)	0 (0)	0.56
Metal allerjisi, n(%)	7 (14.0)	4 (23.5)	0.45

Tablo 4.2. Sınıflandırılan ve sınıflandırılmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması-devam			
Özellik	Sınıflandırılan hastalar (n=50)	Sınıflandırılmayan hastalar (n=17)	p
Ailede ilaç allerjisi öyküsü, n(%)	11 (22.0)	3 (17.6)	1.00
Atopi*, n(%)	3 (13.0)	3 (33.3)	0.34
PSEÖ skoru, ort.±SS	47.92 ± 15.49	48.05 ± 12.36	0.97
Reaksiyon sayısı, medyan (ÇAA)	2 (1-2)	2 (2-3)	0.001
Aynı ilaçla reaksiyon sayısı, medyan (ÇAA)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.34
Aynı grup ilaçla reaksiyon sayısı, medyan (ÇAA)	0 (0-2)	2 (0-2)	0.63
Şüpheli ilaçların sayısı, medyan (ÇAA)	2 (1-3)	2 (2-3)	0.007
Şüpheli ilaç grubu sayısı, medyan (ÇAA)	1 (1-2)	2 (1.5-2)	0.01
NSAİİ ile reaksiyon öyküsü, n(%)	33 (66.0)	11 (64.7)	0.92
Beta-laktam antibiyotiklerle reaksiyon öyküsü, n(%)	16 (32.0)	11 (64.7)	0.01
PPI ile reaksiyon öyküsü, n(%)	5 (10.0)	4 (23.5)	0.21
Kinolonlarla reaksiyon öyküsü, n(%)	1 (2.0)	2 (11.8)	0.15
Makrolidlerle reaksiyon öyküsü, n(%)	2 (4.0)	0 (0)	1.00
Diğer gruplarla reaksiyon öyküsü, n(%)	13 (26.0)	3 (17.6)	0.74
Test sayısı, medyan (ÇAA)	1 (1-2)	1 (1-1.5)	0.30

* Atopi, deri prik testi veya spesifik IgE ölçümü ile sınıflandırılan 50 hastanın 23'ünde, sınıflandırılmayan 17 hastanın 9'unda test edildi.

Tablo 4.3. Pozitif ve negatif olarak sınıflandırılan hastaların özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Pozitif hasta grubu (n=29)	Negatif hasta grubu (n=21)	p
Erkek cinsiyet, n(%)	12 (41.4)	3 (14.3)	0.04
Yaş grubu (yıl), n(%)			
≤ 45	17 (58.6)	9 (42.9)	0.27
> 45	12 (41.4)	12 (57.1)	
Eğitim düzeyi, n(%)			
Okur-yazar değil	1 (3.4)	1 (4.8)	0.37
İlkokul	6 (20.7)	9 (42.9)	
Orta-lise	17 (58.6)	9 (42.9)	
Üniversite ve üzeri	5 (17.2)	2 (9.5)	
Sigara, n(%)			
Hiç içmemiş	14 (48.3)	12 (57.1)	0.08
Bırakmış	1 (3.4)	4 (19.0)	
Aktif içici	14 (48.3)	5 (23.8)	
Başvuru şekli, n(%)			
Doktor yönlendirmesi	9 (31.0)	9 (42.9)	0.39
Kendi isteğiyle	20 (69.0)	12 (57.1)	
Asıl başvuru nedeni, n(%)			
İlaç allerjisi	23 (79.3)	16 (76.2)	1.00
Diğer nedenler	6 (20.7)	5 (23.8)	
Kronik hastalık, n(%)	18 (62.1)	10 (47.6)	0.31
Psikiyatrik hastalık, n(%)	7 (24.1)	9 (42.9)	0.16
Düzenli ilaç kullanımı, n(%)	16 (55.2)	10 (47.6)	0.59
Atopik hastalık, n(%)	20 (69.0)	14 (66.7)	0.86
Astım, n(%)	6 (20.7)	4 (19.0)	1.00
Allerjik rinit, n(%)	12 (41.4)	5 (23.8)	0.19
Astım/PR/Rekürren polip, n(%)	6 (20.7)	0 (0)	0.03
Besin allerjisi öyküsü, n(%)	3 (10.3)	6 (28.6)	0.14
Kronik ürtiker, n(%)	4 (13.8)	2 (9.5)	1.00
Rekürren anjioödem, n(%)	5 (17.2)	5 (23.8)	0.72
Akut ürtiker atağı öyküsü, n(%)	4 (13.8)	2 (9.5)	1.00
Arı allerjisi, n(%)	2 (6.9)	2 (9.5)	1.00
Metal allerjisi, n(%)	2 (6.9)	5 (23.8)	0.11

Tablo 4.3. Pozitif ve negatif olarak sınıflandırılan hastaların özelliklerin karşılaştırılması-devam			
Özellik	Pozitif hasta grubu (n=29)	Negatif hasta grubu (n=21)	p
Ailede ilaç allerjisi öyküsü, n(%)	6 (20.7)	5 (23.8)	1.00
Atopi*, n(%)	3 (20.0)	0 (0)	0.26
PSEÖ skoru, ort.±SS	46.06 ± 13.41	50.47 ± 18.02	0.32
Reaksiyon sayısı, medyan (ÇAA)	2 (1-2.5)	1 (1-2)	0.02
Aynı ilaçla reaksiyon sayısı, medyan (ÇAA)	0 (0-2)	0 (0-0)	0.09
Aynı grup ilaçla reaksiyon sayısı, medyan (ÇAA)	2 (0-2)	0 (0-1)	0.02
Şüpheli ilaçların sayısı, medyan (ÇAA)	2 (1-3)	2 (1-2)	0.37
Şüpheli ilaç grubu sayısı, medyan (ÇAA)	1 (1-2)	1 (1-2)	0.80
NSAİİ ile reaksiyon öyküsü, n(%)	23 (79.3)	10 (47.6)	0.02
Beta-laktam antibiyotiklerle reaksiyon öyküsü, n(%)	10 (34.5)	6 (28.6)	0.65
PPI ile reaksiyon öyküsü, n(%)	2 (6.9)	3 (14.3)	0.63
Kinolonlarla reaksiyon öyküsü, n(%)	0 (0)	1 (4.8)	0.42
Makrolidlerle reaksiyon öyküsü, n(%)	0 (0)	2 (9.5)	0.17
Diğer gruplarla reaksiyon öyküsü, n(%)	4 (13.8)	9 (42.9)	0.02
Test sayısı, medyan (ÇAA)	1 (1-1.5)	1 (1-2)	0.08

* Atopi, deri prik testi veya spesifik IgE ölçümü ile 50 hastanın 23'ünde test edildi.

Tablo 4.4. İlaç testi sonuçlarıyla ilişkili hasta özelliklerinin çoklu lojistik regresyon modeliyle incelenmesi

Özellik	OR	95% GA	P
Erkek cinsiyet	4.44	1.00-19.70	0.05
Reaksiyon sayısı	2.46	1.06-5.72	0.03

Tablo 4.5. Hasta grubu ve kontrol grubunun demografik özellikler ve PSEÖ skoru yönünden karşılaştırılması

Özellik	Hasta grubu (n=67)	Kontrol grubu (n=35)	p
Erkek cinsiyet n(%)	18 (26.9)	14 (40.0)	0.17
Yaş (yıl) (ort.±SS)	43.4 ± 12.9	39.71 ± 9.32	0.12
PSEÖ skoru (ort.±SS)	47.95 ± 14.67	40.22 ± 11.86	0.008
Psikiyatrik hastalık n(%)	21 (31.3)	0 (0)	<0.001

4.2. Reaksiyonların Özellikleri

24 (%35.8) hastada 1 reaksiyon, 28 (%41.8) hastada 2 reaksiyon, 11 (%16.4) hastada 3 reaksiyon, 3 (%4.5) hastada 4 reaksiyon ve 1 (%1.5) hastada 5 reaksiyon olmak üzere hastalardaki toplam reaksiyon sayısı 130 olarak tespit edildi. 11 hastada (%16.4) aynı ilaçla 2 kez reaksiyon öyküsü, 2 (%3.0) hastada ise aynı ilaçla 3 kez reaksiyon öyküsü bulunmaktaydı. Reaksiyon öykülerinin 105 (%80.8) tanesinde tek ilaç, 22'sinde (%16.9) iki ilaç ve 3'ünde (%2.3) dört ilaç bulunmaktaydı. Reaksiyonlarla ilgili genel özellikler Tablo 4.6'da gösterildi.

130 reaksiyonun 97 (%74.6) tanesinde reaksiyondaki tüm ilaçlarla test yapıldı. Test edilen 97 reaksiyonun 50 (%51.5) tanesi pozitif ilaç reaksiyonu olarak değerlendirildi, 47 (%48.4) reaksiyonda ise ilaç hipersensitivite tanısı dışlandı. İHR olduğu doğrulanan ilaç ve dışlanan reaksiyonlar özellikleri yönünden karşılaştırıldı (Tablo 4.7). İHR'nin doğrulandığı reaksiyonlarında daha fazla NSAİİ ile reaksiyon öyküsünün yer aldığı (%74.0 vs. 44.7, p=0.003), daha az diğer grup ilaçlarla öykünün bulunduğu (%6.1 vs. 27.7, p=0.005),

reaksiyonun medyan (ÇAA) başlangıç süresinin daha kısa [30(10-60) dk. vs. 60(20-420), $p=0.009$], 1 saat ve altında başlangıçlı reaksiyon oranının daha yüksek (%84 vs. 51.1, $p=0.01$), kutanöz bulguların sıklığının daha düşük (%62.0 vs. 85.1, $p=0.01$), genel olarak rinokonjonktivit semptomlarının (%42.0 vs. 17.0, $p=0.007$), rinit (%28.6 vs. 8.7, $p=0.01$) ve konjonktivit (%42.6 vs. 17.4, $p=0.008$) semptomlarının daha sık , genel olarak solunumsal semptomların (%68.0 vs. 31.9, $p<0.001$) ve nefes darlığının (%69.4 vs. 34.0, $p=0.001$) daha sık, genel olarak kardiyovasküler semptomların (%62.0 vs. 25.5), çarpıntı (%58.3 vs. 28.3, $p=0.003$), hipotansiyon (%16.3 vs. 0, $p=0.004$) ve bayılmanın (%18.4 vs. 4.3, $p=0.03$) daha sık, genel olarak panik reaksiyon semptomlarının (%74.0 vs. 48.9, $p=0.01$) ve boğulma duygusunun (%34.7 vs. 14.9, $p=0.02$) daha sık , medyan (ÇAA) panik reaksiyon semptom sayısının daha yüksek [2 (0-4.25) vs 0 (0-3), $p=0.04$], reaksiyonun tedavisi için ambulansla acile başvurma oranının daha yüksek (%18.0 vs. 2.1, $p=0.01$), reaksiyonun medyan (ÇAA) iyileşme süresinin daha kısa [3(1-3.75) vs. 24 (2-48)] ve 3 saat ve altında düzelme gösteren reaksiyonlarının oranının daha yüksek olduğu (%76.0 vs. 29.8, $p<0.001$) tespit edildi.

Tablo 4.6. Reaksiyonların özellikleri (n=130)

Reaksiyon ile başvuru arası süre (ay), medyan (ÇAA)	11.5 (2-48)
İlaçların kullanım nedenleri, n (%)	
Üst solunum yolu enfeksiyonu	43 (33.1)
Başağrısı	27 (22.3)
Reflü	14 (10.8)
Diş ağrısı/enfeksiyonu	8 (6.2)
İdrar yolu enfeksiyonu	4 (3.1)
Diğer enfeksiyonlar	3 (2.3)
Karın ağrısı	2 (1.5)
Reflü+diğer nedenler	1 (0.8)
Diğer	22 (16.9)
Reaksiyonlarda yeralan ilaçlar, n(%)	
NSAİİ tek başına	53 (40.8)
Beta-laktam antibiyotikler tek başına	31 (23.8)
Diğer gruptan ilaçlar tek başına	10 (7.7)
PPI tek başına	9 (6.9)
NSAİİ+diğer grup	6 (4.6)
NSAİİ+beta-laktam antibiyotik	5 (3.8)
Bilinmiyor	4 (3.1)
NSAİİ+PPI	2 (1.5)
NSAİİ+PPI+diğer	2 (1.5)
Makrolid antibiyotikler tek başına	1 (0.8)
Beta-laktam antibiyotik+diğer	1 (0.8)
NSAİİ+makrolid antibiyotik	1 (0.8)
PPI+diğer	1 (0.8)
NSAİİ+bilinmiyor	1 (0.8)
İlac(lar)ın alınmasıyla reaksiyon arası geçen süre (dk), medyan (ÇAA)	30 (15-120)
Semptomlar, n (%)	
Kutanöz semptomlar	101 (77.7)
Rinokonjonktivit	35 (26.9)
Solunumsal semptomlar	62 (47.7)
Gastrointestinal semptomlar	34 (26.2)
Kardiyovasküler semptomlar	56 (43.1)
Panik reaksiyon semptomları	81 (62.3)

Tablo 4.6. Reaksiyonların özellikleri (n=130)-devam	
Tedavi, n (%)	
Ambulansla acile başvuru	12 (9.2)
Ayaktan acile başvuru	76 (58.5)
Poliklinik başvurusu	2 (1.5)
Hastanede tedavi altındayken	2 (1.5)
Evde tedavi	15 (11.5)
Tedavi yok	23 (17.7)
Reaksiyon süresi (st), medyan (ÇAA)	3 (2-24)

Tablo 4.7. Pozitif ve negatif ilaç reaksiyonların özellikleri yönünden karşılaştırılması

Özellik	Pozitif reaksiyonlar (n=50)	Negatif reaksiyonlar (n=47)	p
Reaksiyon başvuru arası süre (ay), medyan (ÇAA)	7.5 (2-17)	4 (2-48)	0.79
Reaksiyon başvuru arası süre kategorisi, n(%)			
≤ 1 yıl	31 (62.0)	30 (63.8)	0.85
> 1 yıl	19 (38.0)	17 (36.2)	
Reaksiyon sırası			
İlk reaksiyon	26 (52.0)	24 (51.1)	0.92
2. ve sonraki reaksiyonlar	24 (48.0)	23 (48.9)	
İlaç sayısı, medyan (ÇAA)	1 (1-1.25)	1 (1-1)	0.80
İlaç grubu sayısı, medyan (ÇAA)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.56
İlaç grubu sayı kategorisi, n(%)			
1 grup	41 (82.0)	40 (85.1)	0.68
1'den fazla grup	9 (18.0)	7 (14.9)	
Reaksiyonda yeralan ilaç grupları, n (%)			
NSAİİ	37 (74.0)	21 (44.7)	0.003
Beta-laktam antibiyotik	13 (26.5)	12 (25.5)	0.91
PPI	7 (14.3)	4 (8.5)	0.37
Kinolon	0 (0)	3 (6.4)	0.11
Makrolid	0 (0)	2 (4.3)	0.23
Diğer gruplar	3 (6.1)	13 (27.7)	0.005
İlaç(lar)ın kullanım nedenleri, n(%)			
Üst solunum yolu enfeksiyonu	18 (36.0)	10 (21.3)	0.11
Başağrısı	14 (28.0)	11 (23.4)	0.60
Reflü	4 (8.0)	5 (10.6)	0.73
Diş ağrısı/enfeksiyonu	1 (2.0)	5 (10.6)	0.10
İdrar yolu enfeksiyonu	1 (2.0)	2 (4.3)	0.61
Reaksiyon başlangıç süresi (dk), medyan (ÇAA)	30 (10-60)	60 (20-420)	0.009
Reaksiyon başlangıç süre kategorisi, n(%)			
≤ 1 saat	42 (84.0)	24 (51.1)	0.001
> 1 saat	8 (16.0)	23 (48.9)	
Reaksiyon süresi (st), medyan (ÇAA)	3 (1-3.75)	24 (2-48)	0.001

Tablo 4.7. Pozitif ve negatif ilaç reaksiyonların özellikleri yönünden karşılaştırılması-devam

Kutanöz semptomlar, n(%)	31 (62.0)	40 (85.1)	0.01
Kızarıklık	28 (56.0)	29 (61.7)	0.56
Kaşıntı	28 (57.1)	29 (61.7)	0.64
Kabarma	17 (36.2)	24 (51.1)	0.14
Şişme	25 (52.1)	28 (59.6)	0.46
Rinokonjonktivit, n(%)	21 (42.0)	8 (17.0)	0.007
Hapşırık,burun akıntısı, tıkanıklık	14 (28.6)	4 (8.7)	0.01
Gözlerde sulanma,kızarıklık,kaşıntı	20 (42.6)	8 (17.4)	0.008
Solunumsal semptomlar, n(%)	34 (68.0)	15 (31.9)	<0.001
Öksürük	8 (16.7)	4 (8.5)	0.23
Ses kısıklığı	8 (16.7)	5 (10.6)	0.39
Nefes darlığı	34 (69.4)	16 (34.0)	0.001
Morarma	5 (10.2)	2 (4.3)	0.43
Gastrointestinal semptomlar, n(%)	17 (34.0)	10 (21.3)	0.16
Bulantı	14 (28.6)	9 (19.1)	0.28
Kusma	9 (18.4)	4 (8.5)	0.15
İshal	4 (8.2)	3 (6.5)	1.00
Dışkılama ihtiyacı	0 (0)	0 (0)	n/a
Kardiyovasküler semptomlar, n(%)	31 (62.0)	12 (25.5)	<0.001
Çarpıntı	28 (58.3)	13 (28.3)	0.003
Hipotansiyon	8 (16.3)	0 (0)	0.004
Bayılma	9 (18.4)	2 (4.3)	0.03
Panik reaksiyon semptomları, n(%)	37 (74.0)	23 (48.9)	0.01
Terleme	8 (16.3)	9 (19.6)	0.68
Titreme,sarsılma hissi	9 (18.4)	9 (19.1)	0.92
Ağız kuruluğu	9 (20.0)	5 (10.9)	0.22
Boğulma duygusu	17 (34.7)	7 (14.9)	0.02
Göğüs ağrısı, sıkışma hissi	13 (26.5)	8 (17.4)	0.28
Başdönmesi, baygınlık, sersemlik	13 (26.5)	13 (27.7)	0.90
Nesnelerin gerçek dışı olması, benlik kaybı	4 (8.2)	5 (10.9)	0.73
Denetim kaybı, delirme/bayılma korkusu	0 (0)	2 (4.3)	0.23
Ölüm korkusu	13 (26.5)	7 (14.9)	0.16
Ateş basması veya ürperme	15 (30.6)	13 (27.7)	0.75
Uyuşma, karıncalanma	12 (24.5)	8 (17.0)	0.36
Yutkunma güçlüğü	11 (22.4)	7 (15.2)	0.36

Tablo 4.7. Pozitif ve negatif ilaç reaksiyonların özellikleri yönünden karşılaştırılması-devam			
Özellik	Pozitif reaksiyonlar (n=50)	Negatif reaksiyonlar (n=47)	p
Panik reaksiyonu semptom sayısı, medyan (ÇAA)	2 (0-4.25)	0 (0-3)	0.04
Reaksiyonun tedavisi, n(%)			
Ambulansla acile başvuru	9 (18.0)	1 (2.1)	0.01
Ayaktan acile başvuru	31 (62.0)	26 (55.3)	0.50
Poliklinik başvurusu	0 (0)	1 (2.1)	0.48
Evde tedavi	2 (4.0)	7 (14.9)	0.08
Tedavi yok	8 (16.0)	10 (21.3)	0.50
Reaksiyon süre kategorisi, n(%)			
≤ 3 saat	38 (76.0)	14 (29.8)	< 0.001
> 3 saat	12 (24.0)	33 (70.2)	
Test sayısı, medyan (ÇAA)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.23

Reaksiyonların İHR olarak doğrulanmasıyla ilişkili olduğu saptanan faktörlerden reaksiyonda NSAİİ öyküsünün yer alması, reaksiyon başlangıç zamanının ≤ 1 saat olması, rinokonjonktivit semptomları, solunumsal, kardiyovasküler ve panik reaksiyon semptomlarının varlığı, reaksiyon iyileşme süresinin ≤ 3 saat olması ve reaksiyonun tedavisi için ambulansla acil başvurusu olması çoklu lojistik regresyon modeliyle incelendi. Reaksiyondaki şüpheli ilacın NSAİİ grubundan olmasının ve reaksiyonun iyileşme süresinin ≤ 3 saat oluşunun reaksiyonun pozitif saptanmasıyla ilişkili olduğu (OR:4.38, %95GA:1.35-14.14, p=0.01 ve OR:8.16, %95GA: 2.46-27.09, p=0.001) tespit edildi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Pozitif ilaç reaksiyonu ile ilişkili faktörlerin çoklu lojistik regresyon modeliyle incelenmesi

Özellik	OR	95% GA	P
NSAİİ varlığı	4.38	1.35-14.14	0.01
Reaksiyon başlangıcı ≤ 1 saat	1.02	0.26-3.89	0.97
Rinokonjonktivit semptomları	3.33	0.86-12.91	0.08
Solunumsal semptomlar	2.27	0.67-7.70	0.18
Kardiyovasküler semptomlar	2.38	0.72-7.80	0.15
Panik reaksiyon semptomları	1.44	0.40-5.14	0.56
Ambulansla acil başvurusu	7.05	0.64-77.57	0.11
Reaksiyon süresi ≤ 3 saat	8.16	2.46-27.09	0.001

Diğer faktörler dahil edilmeksizin sadece semptomlara dayalı analizde ise, rinokonjonktivit, solunumsal ve kardiyovasküler semptomların bulunmasının pozitif reaksiyonlarla ilişkili olduğu (OR:3.13, %95 GA:1.11-8.79, p=0.03, OR:2.86, %95 GA: 1.08-7.55, p=0.03 ve OR:3.28, %95 GA: 1.22-8.86) saptanırken, panik reaksiyon semptomlarının bulunmasının pozitif ilaç reaksiyonlarıyla olan ilişkisini yitirdiği görüldü (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Reaksiyon semptomlarının çoklu lojistik regresyon modeliyle incelenmesi

Özellik	OR	95% GA	P
Rinokonjonktivit	3.13	1.11-8.79	0.03
Solunumsal semptomlar	2.86	1.08-7.55	0.03
Kardiyovasküler semptomlar	3.28	1.22-8.86	0.02
Panik reaksiyon semptomları	1.25	0.44-3.54	0.67

4.3. Testlerin özellikleri

Şüpheli ilaçlara yönelik olarak toplamda 97 ilaç testi uygulandı ve 30 (%30.9) tanesi pozitif saptandı. Bu testlerinin özellikleri Tablo 4.10’da özetlendi.

Tablo 4.10. Uygulanan ilaç testi sayıları, uygulama şekilleri ve pozitiflik oranları

İlaç	Test sayısı	İlaç grubu	CT (+)/total	PT (+)/total	Toplam (+)
Aspirin	11	NSAİİ	0/0	7/11	7
Amoksisilin-KA	9	Betalaktam	1/1	2/8	3
Parasetamol	8	NSAİİ	0/1	0/8	0
Diklofenak	7	NSAİİ	2/4	2/4	4
Flurbiprofen	6	NSAİİ	0/0	0/6	0
Penisilin	4	Betalaktam	2/4	0/2	2
Ampisilin	4	Betalaktam	1/1	0/3	1
Metimazol	5	NSAİİ	2/3	1/3	3
Lansoprazol	4	PPI	0/0	2/4	2
Deksketoprofen	4	NSAİİ	0/1	1/4	1
Tiyokolşisid	3	Diğer	0/0	0/3	0
Etodolak	2	NSAİİ	0/0	1/2	1
Pantoprazol	2	PPI	1/2	0/1	1
Moksifloksasin	2	Kinolon	0/0	0/2	0
Sefuroksim	2	Betalaktam	2/2	0/0	2
Feniramidol	2	Diğer	0/0	0/2	0
Nimesulid	2	NSAİİ	0/0	1/2	1
Asemetasin	1	NSAİİ	0/0	1/1	1
Alprazolam	1	Diğer	0/0	0/1	0
Siprofloksasin	1	Kinolon	0/0	0/1	0
Deksametazon	1	Diğer	0/1	0/1	0
Vitamin B12	1	Diğer	0/1	0/1	0
Doksazosin	1	Diğer	0/0	0/1	0
İbuprofen	1	NSAİİ	0/0	1/1	1
Klaritromisin	1	Makrolid	0/0	0/1	0
Lidocain	1	Diğer	0/0	0/1	0
Alverin sitrat	1	Diğer	0/0	0/1	0
Metoklopromide	1	Diğer	0/0	0/1	0
Naproxen	1	NSAİİ	0/0	0/1	0
Ornidazol	1	Diğer	0/0	0/1	0
Paroksetin	1	Diğer	0/0	0/1	0
Ranitidine	1	Diğer	0/1	0/1	0
Rovamisın	1	Makrolid	0/0	0/1	0
Sefaklor	1	Betalaktam	0/0	0/1	0
Sefazolin	1	Betalaktam	0/1	0/1	0
Terbinafin	1	Diğer	0/0	0/1	0
Urikoliz	1	Diğer	0/0	0/1	0
Toplam	97		11/23	19/85	30

Pozitif ve negatif testler, hastada aynı ilaç veya aynı grup ilaçla başka öykü bulunup bulunmaması ve bu öykülerin sayısı yönünden karşılaştırıldı. Pozitif testlerin hastada aynı ilaçla farklı reaksiyon öyküsü bulunmasıyla (%23.0 vs. %6.0, $p=0.03$), aynı ilaçla olan medyan (ÇAA) reaksiyon sayısı [1 (1-1.25) vs. 1 (1-1), $p=0.01$] ve aynı gruptan ilaçlarla olan medyan (ÇAA) reaksiyon sayısı ile [1.5 (1-2) vs. 1 (1-1), $p=0.005$] ilişkili olduğu saptandı. Aynı grup ilaçla farklı reaksiyon tanımlanması ve aynı gruptan ilacı güvenli şekilde kullanabiliyor olmanın ise test sonuçları ile anlamlı ilişkisi tespit edilemedi (Tablo 4.11).

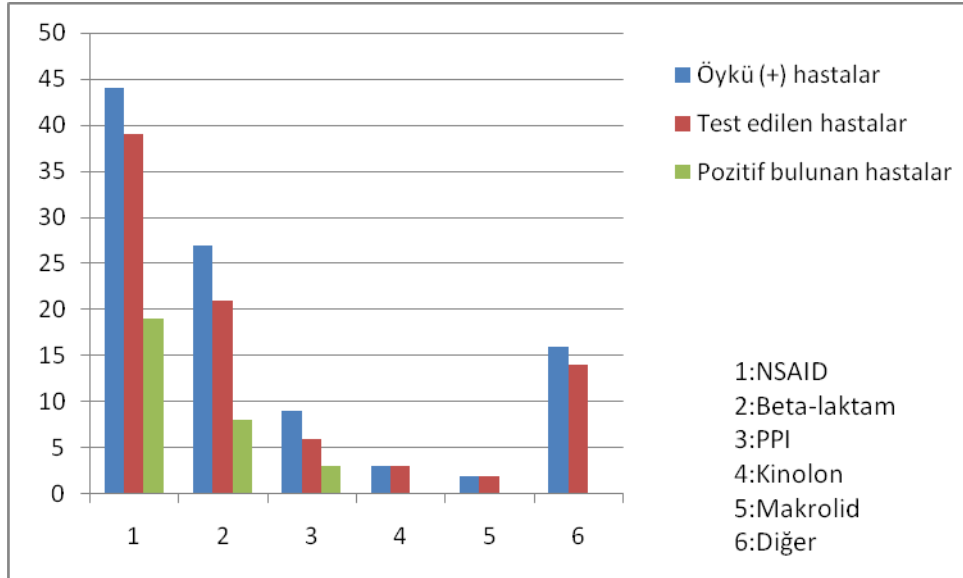
Tablo 4.11. Pozitif testler ve negatif testlerin özellikleri yönünden karşılaştırılması

Özellik	Pozitif testler (n=30)	Negatif testler (n=67)	p
Aynı ilaçla farklı reaksiyon varlığı, n(%)	7 (23.3)	4 (6.0)	0.03
Aynı grup ilaçla farklı reaksiyon, n(%)	8 (26.7)	13 (19.4)	0.42
İlaç reaksiyon sayısı, medyan (ÇAA)	1 (1-1.25)	1 (1-1)	0.01
Grup reaksiyon sayısı, medyan (ÇAA)	1.5 (1-2)	1 (1-1)	0.005
Aynı gruptan farklı ilaç kullanımı, n(%)	9 (30.0)	12 (17.9)	0.18

İlaç gruplarıyla öykü tarifleyen hasta sayıları, bu hastalardaki toplam öykü sayısı, test sayısı ve pozitiflik oranları da incelendi. İlaç gruplarıyla öykü tarifleyen hasta sayıları, bu hastalardaki toplam öykü sayısı, test sayısı ve pozitiflik oranları da incelendiğinde; NSAİİ ile İHR tarifleyen 44 hastanın 39’unda şüpheli ilaçlarla test yapıldığı, uygulanan 47 testin 19’unda (%40.4), beta-laktamlarla İHR tarifleyen 27 hastanın 21’inde şüpheli ilaçlarla test yapıldığı, uygulanan 21 testin 8 tanesinde (%38.1), PPI ile İHR tarifleyen 9 hastanın 6’sında şüpheli ilaçlarla test yapıldığı, uygulanan 6 testin 3 tanesinde (%50) pozitif sonuç elde edilebildiği, kinolonlarla İHR tarifleyen 3 hastanın 3’ünde de şüpheli ilaçlarla test yapıldığı, uygulanan 3 testin hiçbirinde, makrolidlerle İHR tarifleyen 2 hastanın 2’sinde de şüpheli ilaçlarla test yapıldığı, uygulanan 2 testin hiçbirinde, diğer grup ilaçlarla İHR tarifleyen 16 hastanın ise 14’ünde şüpheli ilaçlarla test yapıldığı ve uygulanan 17 testin hiçbirinde pozitif sonuç elde edilemediği tespit edildi (Tablo 4.12 ve Şekil 4.2).

Tablo 4.12. İlaç gruplarıyla öykü tarifleyen hasta sayısı ve bu hastalardaki toplam öykü, test edilen hasta ve pozitif bulunan hasta sayıları

İlaç grubu	Hasta sayısı n (%)	Öykü sayısı	Test edilen hasta sayısı n (%)	Test sayısı	Pozitif test sayısı n(%)
NSAİİ	44 (65.7)	70	39 (58.3)	47	19 (40.4)
Beta-laktam	27 (40.3)	37	21 (31.3)	21	8 (38.1)
PPI	9 (13.4)	14	6 (9.0)	6	3 (50.0)
Kinolon	3 (4.5)	3	3 (4.5)	3	0 (0)
Makrolid	2 (3.0)	2	2 (3.0)	2	0 (0)
Diğer	16 (23.9)	20	14 (20.9)	17	0 (0)



Şekil 4.2. İlaç gruplarıyla öykü tarifleyen, test edilen hasta ve pozitif bulunan hastalar

4.4. İlaç provokasyon testlerinde gelişen reaksiyonlar ve uygulanan tedaviler

IPT'ler esnasında en sık gelişen reaksiyon rinokonjektivite beraber bronkospazmdı (n=6). Dört hastada hiperemi ve kaşıntı, 3 hastada anafilaksi, 2 hastada anjionörotik ödem, 1'er hastada da tek başına hiperemi, ürtiker, rinokonjektivit, anjionörotik ödem ve rinokonjektivit gelişti. Reaksiyonların tedavisinde 8 hastada metiprednizolonla beraber feniramin ve salbutamol nebül uygulanırken, 6 hastada sadece feniramin, 4 hastada metilprednizolon ile feniramin ve 1 hastada metilprednizolon, feniramin ve adrenalin tedavileri uygulandı. Reaksiyonların tümü poliklinikte uygulanan tedavilerle tamamen

düzelme gösterdi, sadece 1 hastada takip amaçlı hospitalizasyon gereksinimi doğdu. Testlerin 5 tanesinde hastalarda sadece subjektif semptomlar (3 hastada kaşıntı, 1 hastada nefes darlığı ve çarpıntı, 1 hastada ağız içinde yaralar çıkması) geliştiğinden bu hastalara plasebo ile de test uygulandı ve tümünde benzer semptomların tekrarladığı tespit edildi. Bu hastaların reaksiyonları negatif kabul edildi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, kliniğimize İHR öyküsüyle başvuran hastalarda ilaç hipersensitivite tanısının doğrulanmasıyla ilişkili hasta, reaksiyon ve ilaçlara özgü faktörleri inceledik. İlaç allerjisi nedeniyle başvuran hastalarda test sonuçlarıyla ilişkili özelliklerin (9,94,95) ve bu hastaların anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesine yönelik (13,14) çalışmalar bulunmakla beraber, bilğimiz dahilinde literatürde, hastaların anksiyete düzeyleri ve ilaç reaksiyonlarında panik semptomlarının varlığının, pozitif ilaç testi sonuçlarıyla ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda kliniğimize ilaç allerjisi nedeniyle başvuran hastaların ortalama yaşının 43.5 yıl ve % 73.1'inin kadın olduğunu tespit ettik. Hastalarımızın ortalama yaş ve cinsiyet dağılımları önceki çalışmalara benzerlik göstermekteydi (9,94,95). En sık gastrik sorunlar ve hipertansiyon (herbiri için, %23.9) olmak üzere, hastalarımızın %56.7'sinde eşlik eden kronik hastalıklar mevcuttu ve %53.7'si kronik hastalıkları nedeniyle düzenli olarak ilaç kullanmaktaydı. Ek olarak, hastalarımızın yaklaşık olarak üçte birinde doktor tanımlı psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmaktaydı. Bu değerler, Türkiye'de erişkin popülasyonda 2010 yılı için belirtilen hipertansiyon (%13.2), gastrik ülser (%9.6), kronik depresyon (%2.8), diğer ruhsal sağlık problemleri (%2.1) ve kronik kaygı (%0.8) prevalans değerlerinden daha yüksektir (96). Bu sonuç, önceki bir çalışmada bildirilen, allerji kliniklerine ilaç allerjisi nedeniyle başvuran hastalarda, kronik hastalıkların görülme prevalansının, diğer nedenler için başvuran hastalara kıyasla daha yüksek olduğu sonucuyla paralellik göstermektedir. (3).

Çalışmamızda hastalarımızın %65.7'sinde diğer allerjik hastalıkların da eşlik ettiğini saptadık. En sık eşlik eden allerjik hastalıklar; rinit (%31.3), astım (%20.9) ve besin allerjisi (%19.4) öyküsüydü. Çalışmamızda saptadığımız bu değerler, ülkemizde genel popülasyonda rinit, dermatit ve besin allerjisi öyküsünü içeren allerjik hastalıklar (%6.4) ve astım (%5.2) için bildirilen prevalans değerlerden daha yüksektir (96). Ülkemizde daha önce genel sağlıklı popülasyonda yürütülen bir araştırmada da, allerjik hastalıklar (astım, allerjik rinit, egzema) ve herhangi bir grup ilaçla hipersensitivite öyküsü arasında pozitif ilişki olduğu tespit edilmiştir (97). İlaç gruplarına göre bakıldığında ise astım, astımla beraber nazal polip ve kronik ürtikeri olan hastaların sırasıyla %4.3-21, %25.6 ve %27-35'inde eşlik eden NSAİİ hipersensitivitesi bildirilmektedir (98-101). Beta-laktam antibiyotik hipersensitivite öyküsüyle başvuran hastalarda yürütülen bir çalışmada ise, hastaların %22.9'unda astım varlığı rapor edilmiştir (102).

Hastalarımızın %18.7'sinde DPT veya serum spesifik IgE ölçümüyle belirlenen atopi pozitifliği saptanmıştır. Atopinin ilaç hipersensitivitesi için risk faktörü olup olmadığı halen tartışmalı bir durumdur (103-105). NSAİİ hipersensitivitesi için atopinin risk faktörü olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (106). Çalışmamızdaki atopi pozitifliği oranı, Norveç'te ilaç hipersensitivitesi nedeniyle allerji kliniğine başvuran hastalardaki orandan (%28) daha düşük bulunmuştur (95), ancak atopi hastalarımızın ancak yarısı kadarında test edilebilmiştir.

Hastalarımızın %65.7'sinde NSAİİ ile, %40.3'ünde ise beta-laktam antibiyotiklerle hipersensitivite öyküsü bulunmaktaydı. Bu iki ilaç grubunun, toplum bazlı araştırmalarda hipersensitivite reaksiyonlarından en çok sorumlu ilaç grupları oldukları saptanmıştır (97,98). Allerji kliniklerine ilaç allerjisi için başvuran hastalarda da, yine en sıklıkla NSAİİ ve beta-laktam hipersensitivite öyküsü bulunmakta, bazı çalışmalarda NSAİİ'ler (94), bazılarında ise beta-laktamlar (95) ilk sıraya yerleşmektedir.

Hastalarımızın %23'ünde ilaç hipersensitivitesi doğrulandı. Bu oran, bazı önceki çalışmalarda saptanan oranlardan (%12-17.6) daha yüksek (9,95), bir çalışmadaki orandan (%37.4) ise daha düşüktü (94). Hastaya özgü özellikler arasından erkek cinsiyette olmanın, astım/persistan rinit/nazal polip kliniği ile başvurma oranının, toplam reaksiyon sayısının, aynı grup ilaçla reaksiyon sayısının ve öyküdeki sorumlu ilacın NSAİİ grubundan olmasının, ilaç hipersensitivite tanısının doğrulanması ile ilişkili özellikler olduğu tespit edildi. Cinsiyet ve reaksiyon sayısının yerleştirildiği modelde, her iki faktör de bağımsız biçimde pozitif test sonuçlarıyla ilişkili bulundu. Ek olarak, diğer grup olarak belirtilen ve ilaç hipersensitivite reaksiyonlarıyla ilişkileri geniş kapsamlı araştırmalarda çalışılmamış farklı gruplardan ilaçların hiçbirisiyle pozitif test sonucu elde edilmedi ve öyküde bu ilaçların bulunmasının, negatif test sonuçlarıyla ilişkili olduğu saptandı.

İlaç hipersensitivite öyküsünün kadınlarda 2:1 oranında daha sık olduğu bildirilmektedir (103,104,108), ancak erkeklerde ilaç hipersensitivitesinin doğrulanma oranının daha yüksek olduğunu bildiren başka çalışmalar da mevcuttur. Messaad D ve ark. (9) tarafından yürütülen çalışmada, bütün ilaçlar için, istatistiksel farklılık saptanmamakla beraber, erkek hastaların %22'sinde, kadın hastaların ise %15.4'ünde pozitif İPT sonuçları elde edilebilmiştir. NSAİİ hipersensitivitelerinde pozitif İPT ile ilişkili faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada ise, erkek cinsiyette olmanın test pozitifliği için riski 2.44 kat arttırdığı saptanmıştır (10). Aynı çalışmada (10) ve diğer bir çalışmada (12), yaşın da NSAİİ'ler için pozitif İPT sonuçları ile

ilişkili olabileceği tespit edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda yaş, pozitif test sonuçlarıyla ilişkili bir faktör olarak bulunmadı.

Çalışmamızda pozitif test sonuçlarıyla ilişkili olduğu saptanan bir diğer önemli faktör, öyküdeki sorumlu ilacın NSAİİ grubu bir ilaç olmasıydı. NSAİİ için uygulanan testlerin %40.4'ünde pozitif sonuç elde edildi. Önceki çalışmalarda da, ilaç grupları arasında testlerde en yüksek pozitifliğin, NSAİİ grubu ilaçlarla olduğu saptanmıştır (9, 94).

Stevenson ve ark. (109), NSAİİ'lerle gelişen hipersensitivite reaksiyonlarını 6 kategoriye ayırmaktadır: (1) Altta yatan astım, nazal polip ve sinüziti olan hastalarda NSAİİ'lerle gelişen astım veya rinit; (2) Altta yatan kronik idiyopatik ürtikeri olan hastalarda NSAİİ'lerle gelişen ürtiker ve anjioödem; (3) Tek ilaçla indüklenen ürtiker/anjioödem; (4) Multipl ilaçla indüklenen ürtiker/anjioödem; (5) Tek ilaçla indüklenen anafilaksi ve (6) Tek ilaçla indüklenen mikst tip reaksiyonlar.

NSAİİ hipersensitivite öyküsüyle başvuran hastalarda IPT'de pozitif sonuç elde etme oranı %13.4-85.7 arasında değişim göstermektedir (12,110). Bu orana etki edebilecek faktörlerin tespitine yönelik çalışmalarda; kategori 1'de yeralan hastalarda 40 yaş altında olmanın, düşük koku alma skorunun, multipl reaksiyonların, NSAİİ ile ilişkili ciddi astım atağı öyküsü bulunmasının (12); kategori 2'de yeralan hastalarda kadın cinsiyette olmanın, reaksiyonun başlangıç süresinin 1 saatin altında oluşunun, ikiden fazla kimyasal olarak ilişkili olmayan NSAİİ ile reaksiyon öyküsü varlığının ve reaksiyon sayısının üç ve üzerinde olmasının (11); tüm NSAİİ hipersensitivite reaksiyonları içinse erkek cinsiyette olmanın, 40 yaş altında olmanın, reaksiyonla başvuru arasında geçen sürenin 1 yılın altında olmasının, reaksiyonun erken tipte olmasının ve kategori 1 ve 2'de yeralmanın diğer kategorilere kıyasla (10), anlamlı olarak daha yüksek pozitif IPT sonuçlarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda gözlemlenen ilaç reaksiyonu sayısı, aynı grup ilaçla reaksiyon sayısı ve astım/persistan rinit/nazal polip kliniği varlığının pozitif IPT sonuçlarıyla olan ilişkisi, NSAİİ ile gelişen çapraz reaksiyonların etkisine bağlı olabilir. NSAİİ'ler içinde parasetamolle yapılan testlerin hiçbirinde pozitif sonuç elde edilemedi. Çalışmamızdaki bu bulgu da, önceki çalışmalardaki sonuçlarla benzerlik göstermekteydi (11,110).

Çalışmamızda reaksiyona özgü özelliklerden; reaksiyonda yer alan ilaç grubunun NSAİİ grubundan bir ilaç olmasının, reaksiyonun başlangıç süresinin 1 saatin altında olmasının, reaksiyonda rinokonjonktivit semptomlarının, solunumsal, kardiyovasküler semptomların ve panik atak semptomlarının varlığının, panik atak semptom sayısının, reaksiyonun tedavisi

amaçlı ambulansla acil servis başvurusunun olmasının ve reaksiyonun iyileşme süresinin 3 saatin altında olmasının pozitif test sonuçlarıyla ilişkili olduğu tespit ettik. Tüm bu anlamlı ilişkisi olduğu saptanan faktörler çoklu lojistik regresyon analiziyle incelendiğinde ise, reaksiyondan sorumlu olabilecek ilacın NSAİİ grubundan bir ilaç olması ve reaksiyonun iyileşme süresinin 3 saatin altında olmasının bağımsız biçimde pozitif test sonuçlarıyla ilişkili olduğu saptandı. Reaksiyonda kütanöz bulguların olmasının ise negatif test sonuçlarıyla ilişkili olduğu tespit edildi.

Erken tipte reaksiyonların daha yüksek oranda pozitif İPT sonuçlarıyla olan ilişkisi önceki çalışmalarda da bildirilmiş bir durumdur (9-11). Tüm ilaç grupları için pozitif İPT sonuçlarıyla ilişkili faktörlerin incelendiği bir çalışmada, pozitif İPT sonucu elde edilen ilaç reaksiyonlarının %64.7'sinin ilacın alınmasından sonraki ilk 8 saat içinde geliştiği, negatif İPT sonuçları elde edilen reaksiyonlar içinse bu oranın %42.7 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (9). NSAİİ hipersensitivitelerinde pozitif İPT sonuçlarıyla ilişkili faktörleri değerlendirmeye yönelik yürütülen çalışmaların birinde erken tip reaksiyonların pozitif İPT sonuçları için riski 2 kat (10), diğerinde ise 16 kat (11) arttırdığı tespit edilmiştir. Pozitif test sonuçlarıyla ilişkili reaksiyon özelliklerinin incelendiği çoklu lojistik regresyon analizinde ise, reaksiyonun başlangıç süresiyle pozitif test sonuçları arasında bağımsız ilişki tespit etmedik. Bu durum, erken tip reaksiyonların çoğunda NSAİİ öyküsünün varlığına bağlı olabilir. Önceki bir araştırmada da, NSAİİ reaksiyonlarının %40'ının erken tip reaksiyonlar olduğu, bu oranın antibiyotikler içinse sadece %15.7 olduğu tespit edilmiştir (95).

Beta-laktam antibiyotik hipersensitivitelerinde reaksiyon başlangıç süresinin incelendiği bir çalışmada, beta-laktamlarla ilişkili üç tip hipersensitivite reaksiyonu varlığı tespit edilmiştir: (1) İlk 1 saat içinde gelişen erken başlangıçlı anaflaktik şok ve anaflaksi; (2) Genellikle 24 saat sonra gelişen geç başlangıçlı makülopapüler ekzantem; (3) Herhangi bir zamanda gelişen izole ürtiker (102). Beta-laktam antibiyotik hipersensitiviteleri için İPT'lerin önemini araştırıldığı bir araştırmada ise, başlangıç süresi 1 saatin altında olan reaksiyonlarda testlerle pozitiflik saptanma oranının 76/148 (%51.3), 1-6 saat olanlarda 20/83 (%24.0), 6-24 saat olanlarda 28/127 (%22) ve 24 saatin üzerinde olanlarda ise 34/251 (%13.5) olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın ana amacı, reaksiyonun ortaya çıkış süresinin test pozitifliğiyle olan ilişkisini araştırmak olmadığından, gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır, ancak erken tipteki reaksiyonlarda çok daha yüksek test pozitiflik oranları olduğu görülmektedir (39).

Çalışmamızda pozitif test sonuçlarıyla ilişkili olduğu saptanan bir diğer önemli faktör de, reaksiyonun iyileşme süresinin 3 saatin altında oluşuydu. Bu özellik önceki çalışmalarda değerlendirilmemiştir ancak çalışmamızda, reaksiyonun iyileşme süresinin 3 saatin altında oluşunun, reaksiyonun başlangıç süresi ve reaksiyonda yeralan ilaç grubundan bağımsız biçimde pozitif test sonuçlarıyla ilişkili bir faktör olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızda, reaksiyonlarda gelişen semptomların rinokonjonktivit semptomları, solunumsal ve kardiyovasküler semptomlar olması durumunda daha yüksek oranda pozitif test sonuçları elde edilebildiğini ancak, kutanöz semptomların varlığında ise bu durumun tersinin geçerli olduğunu gözlemledik. Bu sonuç, önceki çalışmaların bulguları tarafından da desteklenmektedir. Messaad ve ark. (9)'nın çalışmasında, tüm ilaç grupları için, pozitif İPT sonuçlarının elde edildiği reaksiyonlarda daha yüksek oranda anaflaksi ve laringeal ödem, daha düşük oranda makülopapüler ekzantem varlığı bildirilmiştir. Diğer bazı çalışmalarda da, geç başlangıçlı ürtiker ve ekzantematöz lezyonları olan hastaların büyük bir kısmının, neticede sorumlu olabilecek ilaçları iyi tolere edebildiği saptanmıştır (94,107,111). Kliniğimizde akut ürtiker etyolojilerini araştırmaya yönelik olarak yürüttüğümüz bir çalışmada da, akut ürtikerle başvuran hastaların %38.1'inde öyküde şüpheli ilaçların yer aldığı, ancak daha sonra uygulanan ilaç testlerin hiçbirinde pozitif sonuç elde edilmediğini saptamıştık (112). Bu durumdan en çok sorumlu tutulabilecek faktör, ilaçların kullanım nedenlerinin en sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonları olması (çalışmamızda %33.1 oranında) ve kutanöz semptomların da enfeksiyonlara sekonder olarak gelişmesi olabilir (113,114).

Çalışmamızın ilginç bir sonucu, panik atak semptom varlığının , test sonuçlarına göre pozitif olarak sınıflandırılan reaksiyonlarda daha yüksek oranda bulunmasıydı. Norveç'te ilaç hipersensitivitesi nedeniyle başvuran hastaların özelliklerinin incelendiği bir çalışmada da, ilaç reaksiyonlarında yorgunluk, baş dönmesi, sıcaklık hissi, konsantrasyon güçlüğü, kontrol kaybı, uyuşma-karıncaalanma ve baygınlık hissi gibi non-spesifik semptomların görülme sıklığının %36 olduğu, ve bu semptomların kutanöz semptomlar (%83) ve anjioödemden (%47) sonra 3. sıraya yerleştiği tespit edilmiştir (95). Ek olarak, anaflaksi ve panik reaksiyonlarda dispne, çarpıntı, baş dönmesi, terleme ve bulantı gibi semptomlar ortak olarak bulunabilir (65). Reaksiyonlarda yer alan semptom gruplarının pozitif test sonuçlarıyla ilişkisinin incelendiği çoklu lojistik regresyon analizinde, panik reaksiyon semptomlarının varlığının testlerdeki pozitiflikle ilişkisini yitirdiği görülmüştür. Buradan yola çıkarak, panik reaksiyon semptomlarının, doğrulanmış ilaç reaksiyonlarında rinokonjonktivit, solunumsal ve

kardiyovasküler semptomlar gibi objektif semptomlara sıklıkla eşlik ettiği, ancak pozitif test sonuçlarıyla bağımsız ilişkide olmadığı söylenebilir.

Önceki bir araştırmada, PB hastalarının %70'inde tip 1 hipersensitivite aracılı allerjik hastalıkların görüldüğü, bununla beraber allerjik hastalıkları olanların da %50'sinde çeşitli derecelerde psikiyatrik bozuklukların varlığı bildirilmiştir. Bu durumun, immün sistem, santral sinir sistemi ve nöroendokrin sistem arasındaki karşılıklı etkileşimler neticesinde gelişebileceği belirtilmiştir. Araştırmacılar, otonom yanıtların kognitif olarak ve duygularla kontrol edilebileceğini, bununla beraber anaflakside gelişen vazodilasyon gibi otonom yanıtların, panik reaksiyonu ile takip edilerek, salgılanan adrenalin ve noradrenalin gibi hormonların neden olduğu vazokonstriksiyonun organizmayı kollapsa karşı korumada etkili fonksiyon üstlenebileceğini öne sürmüşlerdir (77).

Çalışmamızda ilaç hipersensitivitesi nedeniyle başvuran hastalarda, PSEÖ ile ölçülen anksiyete düzeylerinin, yaş ve cinsiyet yönünden uyumlu sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik. Bu bulgu, daha önce ilaç hipersensitivitesi nedeniyle başvuran hastaların anksiyete düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı saptanmadığı çalışmanın bulgularıyla farklılık göstermektedir (13). İlaç hipersensitivite tanısı doğrulanan ve dışlanan grupların, PSEÖ skorları arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Bu bulgu da, önceki bir çalışmada saptanan, öyküye dayalı olarak 'yüksek anksiyete' ve 'gerçek İİR' olarak sınıflandırılan gruplar arasında anksiyete skorlarının farklı olduğu yönündeki sonuçlarla ters düşmektedir (14).

Çalışmamızın birtakım avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. İHR öyküsüyle başvuran hastaların anksiyete düzeylerinin ve reaksiyonlarda panik atak semptomlarının yer almasının objektif test sonuçlarıyla ilişkisinin incelenmiş olması çalışmamızın en önemli avantajıdır. Ancak, dokümente edilmiş tıbbi kayıtların olmamasından ötürü, reaksiyon ile ilişkili özellikler, öyküye dayalı olarak belirlenmiştir ve hatırlamayla ilişkili bir miktar hata payı içeriyor olabilir. Diğer bir dezavantaj da, çalışma grubumuzun küçük olmasıdır. Bu nedenle, örneğin ilaç gruplarına veya altta yatan hastalıklara göre sınıflandırma ve alt grup analizleri yapılması mümkün olmamıştır. Çalışmamızda saptadığımız İHR öyküsüyle başvuran hastalarda anksiyete düzeyinin normal sağlıklı popülasyondan yüksek olması önemli bir bulgudur ve bu hastalara multidisipliner yaklaşım gerekebileceğine işaret edebilir. Sonraki çalışmalarda, bu hastalardaki anksiyete düzeylerinin İHR ile ilişkili araştırmaların tamamlanmasından sonra değişiklik gösterip göstermediği incelenebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Kliniğimize Kasım 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında İHR nedeniyle başvuran veya öyküsünde ilaç allerjisi bulunan toplam 126 hasta bulunmaktaydı. Bu hastalardan 22 tanesi dışlanma kriterlerine sahip olmaları, 37 tanesi sorumlu ilaçlarla test yapılmasını kabul etmediğinden çalışma dışı tutuldular. Geri kalan 67 hastada 139 ilaçla gelişen toplam 130 reaksiyon öyküsü bulunmaktaydı ve bu hastalara öyküdeki en az bir şüpheli ilaçla test yapıldı. Yapılan testler sonucunda 67 hastanın 50 tanesinde ve 130 reaksiyon öyküsünün 97 tanesinde İHR tansısı doğrulandı veya dışlanabildi.

2. İlaç testlerinin sonuçlarına göre ilaç hipersensitivite tanısının doğrulandığı (n=29) ve dışlandığı (n=21) hastalar demografik ve klinik özellikleri yönünden karşılaştırıldığında; İlaç hipersensitivite tanısının doğrulandığı hasta grubunda daha yüksek oranda erkek cinsiyet varlığı (%41.4 vs. 14.3, p=0.04), daha yüksek oranda Samter sendromu şüpheli hasta varlığı (%20.7 vs. 0, p=0.03), daha yüksek medyan (ÇAA) reaksiyon sayısı [2(1-2.5) vs. 1(1-2), p=0.02], daha yüksek medyan (ÇAA) aynı grup ilaçla reaksiyon sayısı [2(0-2) vs. 0(0-1), p=0.02], daha yüksek oranda NSAİİ öyküsü (%79.3 vs. %47.6, p=0.02) ve daha düşük oranda diğer grup ilaçlarla reaksiyon öyküsü (%13.8 vs. %42.9) olduğu tespit edildi.

3. İlaç hipersensitivite tanısının doğrulanmasıyla ilişkili hasta özelliklerinden erkek cinsiyet ve reaksiyon sayısı çoklu lojistik regresyon modeliyle de değerlendirildiğinde; her iki faktörün de bağımsız biçimde ilaç hipersensitivite tanısının doğrulanmasıyla ilişkili olduğu tespit edildi (sırasıyla, OR:4.44, %95 GA:1.00-19.70, p=0.05 ve OR:2.46, %95 GA: 1.06-5.72, p=0.03).

4. İlaç hipersensitivite tanısı doğrulanan ve dışlanan hastalar arasında PSEÖ skoru yönünden fark saptanmazken, allerjik hastalık öyküsü bulunmayan 35 sağlıklı kontrolde bakılan ortalama PSEÖ skorunun, hasta grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu (sırasıyla, 47.95±14.64 vs. 40.22±11.86, p=0.008) bulundu.

5. İHR olduğu doğrulanan (n=50) ve dışlanan (n=47) reaksiyonlar özellikleri yönünden karşılaştırıldığında; doğrulanan ilaç reaksiyonlarında daha fazla NSAİİ öyküsünün yer aldığı (%74.0 vs. 44.7, p=0.003), daha az diğer grup ilaçlarla öykünün bulunduğu (%6.1 vs. 27.7, p=0.005), reaksiyonun medyan (ÇAA) başlangıç süresinin daha kısa [30(10-60) dk. vs. 60(20-420), p=0.009], 1 saat ve altında başlangıçlı reaksiyon oranının daha yüksek (%84 vs. 51.1, p=0.01), kutanöz bulguların sıklığının daha düşük (%62.0 vs. 85.1, p=0.01), genel

olarak rinokonjonktivit semptomlarının (%42.0 vs. 17.0, $p=0.007$), rinit (%28.6 vs. 8.7, $p=0.01$) ve konjonktivit (%42.6 vs. 17.4, $p=0.008$) semptomlarının daha sık, genel olarak solunumsal semptomların (%68.0 vs. 31.9, $p<0.001$) ve nefes darlığının (%69.4 vs. 34.0, $p=0.001$) daha sık, genel olarak kardiyovasküler semptomların (%62.0 vs. 25.5), çarpıntı (%58.3 vs. 28.3, $p=0.003$), hipotansiyon (%16.3 vs. 0, $p=0.004$) ve bayılmanın (%18.4 vs. 4.3, $p=0.03$) daha sık, genel olarak panik reaksiyon semptomlarının (%74.0 vs. 48.9, $p=0.01$) ve boğulma duygusunun (%34.7 vs. 14.9, $p=0.02$) daha sık, medyan (CAA) panik reaksiyon semptom sayısının daha yüksek [2 (0-4.25) vs 0 (0-3), $p=0.04$], reaksiyonun tedavisi için ambulansla acile başvurma oranının daha yüksek (%18.0 vs. 2.1, $p=0.01$), reaksiyonun medyan (CAA) iyileşme süresinin daha kısa [3(1-3.75) vs. 24 (2-48)] ve 3 saat ve altında düzelme gösteren reaksiyonlarının oranının daha yüksek olduğu (%76.0 vs. 29.8, $p<0.001$) tespit edildi.

6. Reaksiyonların İHR olarak doğrulanmasıyla ilişkili saptanan faktörler, çoklu lojistik regresyon modeliyle incelendiğinde; reaksiyondaki şüpheli ilacın NSAİİ grubundan olmasının ve reaksiyonun iyileşme süresinin ≤ 3 saat oluşunun reaksiyonun pozitif saptanmasıyla ilişkili olduğu (OR:4.38, %95GA:1.35-14.14, $p=0.01$ ve OR:8.16, %95GA: 2.46-27.09, $p=0.001$) tespit edildi.

7. Diğer faktörler dahil edilmeksizin sadece semptomlara dayalı analizde ise, rinokonjonktivit, solunumsal ve kardiyovasküler semptomların bulunmasının pozitif reaksiyonlarla ilişkili olduğu (OR:3.13, %95GA:1.11-8.79, $p=0.03$, OR:2.86, %95GA: 1.08-7.55, $p=0.03$ ve OR:3.28, %95GA: 1.22-8.86) saptanırken, panik reaksiyon semptomlarının bulunmasının pozitif ilaç reaksiyonlarıyla olan ilişkisini yitirdiği görüldü.

8. Şüpheli ilaçlara yönelik olarak toplamda 97 ilaç testi uygulandı ve 30 (%30.9) tanesi pozitif saptandı.

9. Pozitif ve negatif testler, hastada aynı ilaç veya aynı grup ilaçla başka öykü bulunup bulunmaması ve bu öykülerin sayısı yönünden karşılaştırıldı. Pozitif testlerin hastada aynı ilaçla farklı reaksiyon öyküsü bulunmasıyla (%23.0 vs. %6.0, $p=0.03$), aynı ilaçla olan medyan (CAA) reaksiyon sayısı [1 (1-1.25) vs. 1 (1-1), $p=0.01$] ve aynı gruptan ilaçlarla olan medyan (CAA) reaksiyon sayısı ile [1.5 (1-2) vs. 1 (1-1), $p=0.005$] ilişkili olduğu saptandı.

10. İlaç gruplarıyla öykü tarifleyen hasta sayıları, bu hastalardaki toplam öykü sayısı, test sayısı ve pozitiflik oranları da incelendiğinde; NSAİİ ile İHR tarifleyen 44 hastanın 39'unda

şüpheli ilaçlarla test yapıldığı, uygulanan 47 testin 19'unda (%40.4), beta-laktamlarla İHR tarifleyen 27 hastanın 21'inde şüpheli ilaçlarla test yapıldığı, uygulanan 21 testin 8 tanesinde (%38.1), PPI ile İHR tarifleyen 9 hastanın 6'sında şüpheli ilaçlarla test yapıldığı, uygulanan 6 testin 3 tanesinde (%50) pozitif sonuç elde edilebildiği, kinolonlarla İHR tarifleyen 3 hastanın 3'ünde de şüpheli ilaçlarla test yapıldığı, uygulanan 3 testin hiçbirinde, makrolidlerle İHR tarifleyen 2 hastanın 2'sinde de şüpheli ilaçlarla test yapıldığı, uygulanan 2 testin hiçbirinde, diğer grup ilaçlarla İHR tarifleyen 16 hastanın ise 14'ünde şüpheli ilaçlarla test yapıldığı ve uygulanan 17 testin hiçbirinde pozitif sonuç elde edilemediği tespit edildi.

Sonuç olarak, ilaç hipersensitivite öyküsüyle başvuran hastalarda, hasta ve reaksiyonlara özgü bazı özellikler pozitif test sonuçlarıyla ilişkili olabilir. İlaç öykülerinde bu faktörlerin değerlendirilmesi ilaç testlerinin sonuçlarını tahmin etme yönünden yönlendirici olabilir. Ek olarak, ilaç hipersensitivite öyküsüyle başvuran hastalar, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek endişe düzeylerine sahip olma eğilimindedir ancak, bu durum İHR tanısının doğrulanmasıyla ilişkili değildir. Doğrulanmış İHR'lerde, panik reaksiyon semptomları, objektif semptomlarla içiçe görülebileceğinden, sadece öyküye dayanarak panik reaksiyonu veya 'gerçek İHR' değerlendirmesi yapmak zordur. Bu nedenle, İHR öyküsüyle başvuran hastalarda öykü, fizik muayene, cilt testleri ve İPT'lerden oluşan tam tanısal yaklaşım algoritması uygulanması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Demoly P, Viola M, Gomes ER, Romano A. Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. In *Drug Hypersensitivity*, Pichler WJ (ed.). Karger: Basel, 2007; pp. 2-17.
2. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(4):309-316.
3. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology services: Alergológica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;2:45-50.
4. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy*. 2002;57:37-40.
5. Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(3):345-356.
6. Shepherd M. The placebo: from specificity to the non-specific and back. *Psychol Med*. 1993;23(3):569-578.
7. Clark PI, Leaverton PE. Scientific and ethical issues in the use of placebo controls in clinical trials. *Annu Rev Public Health*. 1994;15:19-38.
8. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA*. 2002;287(5):622-627.
9. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med*. 2004;140(12):1001-1006.
10. Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano A. Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(1):96-103.
11. Blanca-Lopez N, J Torres M, Doña I, Campo P, Rondón C, Seoane Reula ME, Salas M, Canto G, Blanca M. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(1):85-91.
12. Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(5):420-425.

13. Bavbek S, Pasaoglu G, Canat S, Sagduyu G, Misirligil Z. Allergy to drugs: is there an association with mental ill-health? *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2006;10(1):64-68.
14. Ong D, Popat A, Knowles SR, Arrowood JS, Shear NH, Binkley KE. Objective psychological measurement and clinical assessment of anxiety in adverse drug reactions. *Can J Clin Pharmacol.* 2004;11(1):8-16.
15. 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(4):259-273.
16. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279(15):1200-1205.
17. Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U, Stocker DN, Braunschweig S, Kullak-Ublick GA, Galeazzi RL, Follath F, Gasser T, Meier PJ. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49(2):158-167.
18. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004;329(7456):15-19.
19. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4(4):285-290.
20. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(2):285-290.
21. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, Seger DL, Shu K, Federico F, Leape LL, Bates DW. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1556-1564.

22. Gandhi TK, Burstin HR, Cook EF, Puopolo AL, Haas JS, Brennan TA, Bates DW. Drug complications in outpatients. *J Gen Intern Med*. 2000;15(3):149-154.
23. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS, English JS, Huber PA, Nasser SM; BSACI. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(1):43-61.
24. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):665-679.
25. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: S126-137.
26. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy*. 1999;54(9):999-1003.
27. Romano A, Demoly P. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(4):299-303.
28. 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(1):45-51.
29. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J, Demoly P, Bousquet PJ, Merk HF, Sanz ML, Ott H, Atanasković-Marković M. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009;64(2):183-193.
30. Sogn DD, Evans III R, Shepherd GM, Casale TB, Condemi J, Greenberger PA, Kohler PF, Saxon A, Summers RJ, VanArsdel PP Jr, 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. *Arch Intern Med*. 1992;152(5):1025-32.
31. Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. A cooperative

prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;60(6):339-345.

32. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24(3):201-220.

33. Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):1111-1115.

34. Bittner A, Greenberger PA. Incidence of resensitization after tolerating penicillin treatment in penicillin-allergic patients. *Allergy Asthma Proc*. 2004;25(3):161-164.

35. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA*. 1993;270(20):2456-2463.

36. Macy E, Burchette RJ. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow-up. *Allergy*. 2002;57(12):1151-1158.

37. Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Guzman AE, Cornejo-García JA, Juarez C, Blanca M. Controlled administration of penicillin to patients with a positive history but negative skin and specific serum IgE tests. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(2):270-276.

38. Bousquet PJ, Kvedariene V, Co-Minh HB, Martins P, Rongier M, Arnoux B, Demoly P. Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to beta-lactams. *Allergy*. 2007;62(8):872-876.

39. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(1):185-190.

40. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M, Demoly P. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy*. 2007;62(1):47-52.

41. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P; European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58(9):854-863.
42. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003;58(10):961-972.
43. Bierman CW, Pierson WE, Zeitz SJ, Hoffman LS, VanArsdel PP Jr. Reactions associated with ampicillin therapy. *JAMA*. 1972;220(8):1098-1100.
44. Juhlin L, Ahlstedt S, Andal L, Ekström B, Svärd PO, Wide L. Antibody reactivity in penicillin-sensitive patients determined with different penicillin derivatives. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1977;54(1):19-28.
45. Romano A, Quarantino D, Papa G, Di Fonso M, Venuti A. Aminopenicillin allergy. *Arch Dis Child*. 1997;76(6):513-517.
46. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics*. 1999;104(4):e45.
47. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P; ENDA; EAACI. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2004;59(11):1153-1160.
48. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):913-921.
49. Bousquet PJ, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, Lefrant JY, Demoly P, Romano A. Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des*. 2008;14(27):2792-2802.

50. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, Kowalski ML, Setkiewicz M, Ring J, Brockow K, Bachert C, Wöhrl S, Dahlén B, Szczeklik A. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2007;62(10):1111-1118.
51. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(3):678-685.
52. Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker EB, Trautmann A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol*. 2005;15(3):164-167.
53. Viola M, Quarantino D, Volpetti S, Gaeta F, Romano A. Parecoxib tolerability in patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(5):1189-1191.
54. Vieluf D, Przybilla B, Schwerbrock U, Ring J. Oral provocation test in the diagnosis of anaphylactoid reactions to 'mild' analgesic preparations. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;107(1-3):268-271.
55. Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godard P, Bousquet J, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(9):1366-1369.
56. Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Bourgeois ML, Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: a study of 25 cases. *Allergy*. 2005;60(9):1174-1177.
57. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. Oral challenge in patients with suspected cutaneous adverse drug reactions: findings in 784 patients during a 25-year-period. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(6):491-496.
58. Quiralte J, Blanco C, Delgado J, Ortega N, Alcántara M, Castillo R, Anguita JL, Sáenz de San Pedro B, Carrillo T. Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with

nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(3):182-188.

59. Rietveld S, Brosschot JF. Current perspectives on symptom perception in asthma: a biomedical and psychological review. *Int J Behav Med*. 1999;6(2):120-134.

60. ten Thoren C, Petermann F. Reviewing asthma and anxiety. *Respir Med*. 2000 ;94(5):409-415.

61. Yellowlees PM, Kalucy RS. Psychobiological aspects of asthma and the consequent research implications. *Chest*. 1990;97(3):628-634.

62. Tilles SA. The association between allergic rhinitis and psychologic disturbances. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(6):539-540.

63. ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Zwinderman AH, Spinhoven P, Bel EH. Psychopathology in patients with severe asthma is associated with increased health care utilization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1093-1096.

64. Nascimento I, Nardi AE, Valença AM, Lopes FL, Mezzasalma MA, Nascentes R, Zin WA. Psychiatric disorders in asthmatic outpatients. *Psychiatry Res*. 2002;110(1):73-80.

65. Shavitt RG, Gentil V, Mandetta R. The association of panic/agoraphobia and asthma. Contributing factors and clinical implications. *Gen Hosp Psychiatry*. 1992;14(6):420-423.

66. Carr RE, Lehrer PM, Rausch LL, Hochron SM. Anxiety sensitivity and panic attacks in an asthmatic population. *Behav Res Ther*. 1994;32(4):411-418.

67. Pollack MH, Kradin R, Otto MW, Worthington J, Gould R, Sabatino SA, Rosenbaum JF. Prevalence of panic in patients referred for pulmonary function testing at a major medical center. *Am J Psychiatry*. 1996;153(1):110-113.

68. Van Peski-Oosterbaan AS, Spinhoven P, Van der Does AJ, Willems LN, Sterk PJ. Is there a specific relationship between asthma and panic disorder? *Behav Res Ther.* 1996;34(4):333-340.
69. Perna G, Bertani A, Politi E, Colombo G, Bellodi L. Asthma and panic attacks. *Biol Psychiatry.* 1997;42(7):625-630.
70. Cuffel B, Wamboldt M, Borish L, Kennedy S, Crystal-Peters J. Economic consequences of comorbid depression, anxiety, and allergic rhinitis. *Psychosomatics.* 1999;40(6):491-496.
71. Goodwin RD. Self-reported hay fever and panic attacks in the community. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88(6):556-559.
72. Sansone RA, Sansone LA. Allergic rhinitis: relationships with anxiety and mood syndromes. *Innov Clin Neurosci.* 2011;8(7):12-17.
73. Annesi-Maesano I, Beyer A, Marmouz F, Mathelier-Fusade P, Vervloet D, Bauchau V. Do patients with skin allergies have higher levels of anxiety than patients with allergic respiratory diseases? Results of a large-scale cross-sectional study in a French population. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1128-1136.
74. Buske-Kirschbaum A, Ebrecht M, Kern S, Gierens A, Hellhammer DH. Personality characteristics in chronic and non-chronic allergic conditions. *Brain Behav Immun.* 2008;22(5):762-768.
75. Stauder A, Kovács M. Anxiety symptoms in allergic patients: identification and risk factors. *Psychosom Med.* 2003;65(5):816-823.
76. Goodwin RD, Galea S, Perzanowski M, Jacobi F. Impact of allergy treatment on the association between allergies and mood and anxiety in a population sample. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(12):1765-1771.
77. Schmidt-Traub S, Bamler KJ. The psychoimmunological association of panic disorder and allergic reaction. *Br J Clin Psychol.* 1997;36:51-62.

78. Kennedy B, Morris R, Schwab J. Responsivity of allergic subjects to antidepressant medications: a preliminary study. *Depression* 1996;3:286-289.
79. Kennedy BL, Morris RL, Schwab JJ. Allergy in panic disorder patients: a preliminary report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2002;24(4):265-268.
80. Gregory AM, Caspi A, Moffitt TE, Milne BJ, Poulton R, Sears MR. Links between anxiety and allergies: psychobiological reality or possible methodological bias? *J Pers*. 2009;77(2):347-362.
81. Smoller JW, Otto MW. Panic, dyspnea, and asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 1998;4(1):40-45.
82. Krouse JH, Krouse HJ. Allergic disease and associated concurrent medical illnesses. *ORL Head Neck Nurs*. 2002;20(4):10-14.
83. Barankin B, DeKoven J. Psychosocial effect of common skin diseases. *Can Fam Physician*. 2002;48:712-716.
84. Settipane RA. Complications of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 1999;20(4):209-213.
85. Bender B, Milgrom H. Neuropsychiatric effects of medications for allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95(2):523-528.
86. Schiavino D, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, De Pasquale T, Lombardo C, Altomonte G, Buonomo A, Patriarca G. Multiple-drug intolerance syndrome: clinical findings and usefulness of challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(2):136-142.
87. Gralewicz S. Multiple chemical sensitivity: a new type of toxicity?. *Med Pr* 1998;49(5):473-481.
88. Graveling RA, Pilkington A, George JP, Butler MP, Tannahill SN. A review of multiple chemical sensitivity. *Occup Environ Med*. 1999;56(2):73-85.

89. De Pasquale T, Nucera E, Boccascino R, Romeo P, Biagini G, Buonomo A, Colagiovanni A, Pecora V, Aruanno A, Rizzi A, Lombardo C, Sabato V, Gasbarrini G, Patriarca G, Schiavino D. Allergy and psychologic evaluations of patients with multiple drug intolerance syndrome. *Intern Emerg Med*. 2012;7(1):41-47.
90. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy*. 1999;54(9):999-1003.
91. Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV), 4. Baskı, Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington, D.C.
92. Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL, Borkovec TD. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther*. 1990;28(6):487-495.
93. M Boysan, S Keskin, L Beşiroğlu. Penn state endişe ölçeği Türkçe formunun hiyerarşik faktör yapısı, geçerlik ve güvenilirliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008;18(3):174-182.
94. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, Salas M, Rondón C, Canto MG, Blanca M. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):363-371.
95. Chalabianloo F, Berstad A, Schjøtt J, Riedel B, Irgens A, Florvaag E. Clinical characteristics of patients with drug hypersensitivity in Norway: a single-centre study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(5):506-513.
96. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2011:s32.
97. Kurt E, Demir AU, Cadirci O. Immediate type drug hypersensitivity reactions and associated risk factors in an adult Turkish men population. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2010;9(4):245-250.

98. Kasper L, Sladek K, Duplaga M, Bochenek G, Liebhart J, Gladysz U, Malolepszy J, Szczeklik A. Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. *Allergy*. 2003;58(10):1064-1066.
99. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ*. 2004;328:434.
100. Kim JE, Kountakis SE. The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J*. 2007;86(7):396-399.
101. Erbagci Z. Multiple NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria is correlated with delayed, pronounced and prolonged autoreactivity. *J Dermatol*. 2004;31(5):376-382.
102. Bousquet PJ, Kvedariene V, Co-Minh HB, Martins P, Rongier M, Arnoux B, Demoly P. Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to beta-lactams. *Allergy*. 2007;62(8):872-876.
103. Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, Vervloet D. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy*. 1990;45(3):236-239.
104. Asero R. Detection of patients with multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80(2):185-188.
105. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics*. 1999;104(4):45.
106. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84(1):101-106.
107. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(10):1597-601.

108. Barranco P, López-Serrano MC. General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy*. 1998;28:61-62.
109. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(3):177-180.
110. Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godard P, Bousquet J, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(9):1366-1369.
111. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med*. 2009;122(8):778.
112. Comert S, Celebioglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. The general characteristics of acute urticaria attacks and the factors predictive of progression to chronic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012 Oct 4 [Epub ahead of print].
113. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy*. 2003;58(12):1224-1234.
114. Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute urticaria: history and natural course of 50 cases. *J Dermatol*. 1994;21(2):73-77.

