

**T.C.**

**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İLAÇ ALERJİSİ VAKALARINDA SOSYODEMOGRAFİK, KLİNİK  
ÖZELLİKLER VE EK ATOPIK HASTALIKLAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Erdem ŞEN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof.Dr.Cengiz KIRMAZ**

**MANİSA, 2013**

## İÇİNDEKİLER

I.	ÖNSÖZ	
II.	GİRİŞ ve AMAÇ	1
III.	GENEL BİLGİLER	3
IV.	GEREÇ VE YÖNTEM	54
V.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	55
VI.	BULGULAR	56
VII.	TARTIŞMA VE SONUÇ	82
VIII.	ÖZET	90
IX.	İNGİLİZCE ÖZET	92
X.	KISALTMALAR	94
XI.	KAYNAKLAR	96

## ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlığa başladığım günden itibaren, eğitimim için her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Seyhun Kürşat, Prof.Dr. Ülkü Ergene, Prof.Dr. Hakan Yüceyar, Prof.Dr. Bilgin Özmen, Prof.Dr. Zeliha Hekimsoy, Prof.Dr. Timur Pırıldar, Prof.Dr. Cengiz Kırmaz, Prof.Dr. Ender Ellidokuz, Doç.Dr. Gamze Göksel, Doç.Dr. Elmas Kasap ve Yard.Doç.Dr. Mine Miskioğlu'na çok teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin oluşturulması ve yürütülmesinde bilgi ve tecrübeleri ile bana katkılarını esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Cengiz Kırmaz ' a ayrıca teşekkür ederim.

4 yıllık eğitim sürecinde birlikte çalıştığım, şu anda halen çalışan ya da ayrılmış olan tek tek isimlerini yazamadığım uzman ve asistan arkadaşlarıma hepsine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, beni yetiştiren, maddi manevi desteğini benden esirgemeyen annem, babam ve kardeşime çok teşekkür ederim.

8 yıldır hayatımın içinde, her zaman yanımda olan, özellikle de bu zor çalışma dönemimde bana desteğini biran olsun esirgemeyen değerli eşim Yeliz ŞEN' e ve 1 yıldır varlığı ile hayatımıza ayrı bir güzellik ve anlam katan kızım Eylül Zeynep ŞEN' e sonsuz teşekkür ederim.

## II. GİRİŞ VE AMAÇ

İlaç reaksiyonları immün ve immün olmayan mekanizmalarla gelişen; Tanı, tedavi veya koruma amacıyla uygun dozda kullanımı sırasında oluşabilen istenmeyen ve zararlı yanıt olarak tanımlanmaktadır. İlaç alerjisi ise oluşumunda Ig E (immünglobülin) veya T hücre aracılıklı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yer aldığı ilaç reaksiyonlarıdır. İlaç reaksiyonları yaşamı tehdit edebilecek durumlara neden olabilmesi, hastanede yatış süresini uzatabilmesi, tedavi maliyetini artırabilmesi nedeni ile önemli bir sağlık sorunu olarak göze çarpmaktadır.

Genel olarak istenmeyen ilaç reaksiyonları hastanede yatan hastalarda % 5-30, poliklinik hastalarında ise % 10-25 olarak bildirilmiştir. İlaç alerjisi gelişiminde ilaca ve hastaya ait birtakım risk faktörleri tanımlanmıştır. İlaç alerjisi patogenezi birtakım hipotezlerle aydınlatılmaya çalışılmaktadır. İlaç alerjilerinde klinik bulgular basit bir kaşıntı, deri döküntüsünden anafilaksi ve ölüme kadar varabilen geniş bir yelpaze içerisinde görülür. İlaç alerjisinin tanısı anamnez, fizik muayene, deri testleri, laboratuvar testleri ve ilaç provokasyon testleri yardımıyla konulmaya çalışılmaktadır.

Yapılan bu çalışmada amacımız polikliniğimize ilaç alerjisi varlığı veya şüphesi nedeni ile başvuran hastaların sosyodemografik özelliklerinin, ek hastalık varlığının, aile öyküsünün olup olmadığının, hangi ilaçlar ile reaksiyon olduğunun, ne gibi klinik bulguların olduğunun ortaya konmasıdır.

### **III. GENEL BİLGİLER**

#### **İLAÇ ALERJİSİ**

Günümüzde teşhis ve tedavi amacı ile kullanılan ilaç sayısının hızla artması nedeni ile ilaçlara bağlı reaksiyonlar, özellikle de alerjik olaylara oldukça sıkça rastlanılmaktadır. Diğer bir deyişle mevcut durumu modern tıbbın getirdiği doğal bir sonuç olarak nitelendirmek mümkündür. İlaç reaksiyonları yaşamı tehdit edebilecek durumlara neden olabilmesi, hastanede yatış süresini uzatabilmesi, tedavi maliyetini artırabilmesi nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur.

#### **İLAÇ ALERJİSİ TANIMI**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bir ilacın tanı, tedavi veya koruma amacıyla uygun dozda kullanımı sırasında oluşan istenmeyen ve zararlı yanıtı ilaç ters etkisi olarak tanımlamaktadır (1). İlaç reaksiyonları immün ve immün olmayan mekanizmalarla gelişir. Dünya Alerji Organizasyonu (WAO) oluşumunda Ig E (immünglobülin) veya T hücre aracılıklı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yer aldığı ilaç reaksiyonlarını ilaç alerjisi olarak tanımlamaktadır (2).

İstenmeyen ilaç reaksiyonları Tip A (beklenen ya da duyarlı olmaksızın herkeste görülebilen) ve Tip B (sadece duyarlı olan az bir grup insanda görülen ve beklenmeyen) olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Tip A reaksiyonlar ilacın farmakolojik etkisi ve dozu ile ilişkilidir, ilaç kesildiğinde kolayca geri dönen tipi oluştururlar. İlaç ters etkilerinin %80'inden sorumludurlar. İlaçların yüksek doz kullanımı, farmakolojik yan etki, dolaylı etki ve ilaç-ilaç etkileşimi gibi durumlar bu grupta ele alınmaktadır. Tip B reaksiyonlar ilacın bilinen farmakolojik etkisiyle ilişkili olmayan, dozdan bağımsız olarak meydana gelen reaksiyonlar olup, ilaç ters etkilerinin

%20'sini oluşturur. Alerjik, yalancı alerjik ve idyosenkrazik ilaç reaksiyonları bu gruba girmektedir (3).

Tip A Reaksiyonlar	Örnekler
Yüksek doz	Karaciğer yetmezliği (asetaminofen)
Yan etki	1.kuşak antihistaminikler ile oluşan sedasyon, uyku hali
Dolaylı etkiler	Antibiyotik kullanımı sonrası ishal gelişimi
İlaç etkileşimi	Makrolidlerin teofilin düzeyini arttırması
Tip B Reaksiyonlar	
İntolerans	Tek doz aspirin ile kulak çınlamasının gelişmesi
İdyosenkrazi (farmakogenetik)	Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde antioksidan ilaçlarla anemi
Non immünolojik ilaç reaksiyonları	Morfin kullanımı ile ürtiker gelişmesi
İmmünolojik ilaç reaksiyonları	Beta laktam antibiyotikler ile anafilaksi

Tablo 1: İstenmeyen İlaç Reaksiyonlarının Sınıflaması

İlaç alerjilerinin sınıflanmasında altta yatan immünopatogeneze göre sınıflama yapıldığı gibi tanısal yaklaşımda sıklıkla reaksiyonların çıkış zamanına göre de sınıflandırma yapılmaktadır. İlaç alımından ilk bir saat sonra çıkan reaksiyonlar “erken=immediate” reaksiyonlar, bir saatten sonra ortaya çıkan reaksiyonlar “erken olmayan= nonimmediate” reaksiyonlar olarak tanımlanır. Erken reaksiyonlarda Ig E aracılı Tip I ve anafilaktoid

mekanizmalar sorumlu iken, erken olmayan reaksiyonlarda asıl olarak Tip II, III ve IV aşırı duyarlılık mekanizmaları sorumlu olmaktadır(2).

## İLAÇ ALERJİSİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmektedir. Yapılan çalışmalar genellikle hastanede yatan, acil servis ve diğer kliniklere anafilaksi veya şiddetli kutanöz reaksiyonlar ile başvuran seçilmiş populasyonlar ile yapıldığından gerçek insidans bilinmemektedir. Yapılan çalışmaların çoğunluğunda ilaç kullanımı öyküsü ve reaksiyon oluşumu gözlemine dayanması nedeni değişik oranlar oluşabilmektedir. Çok az sayıda epidemiyolojik çalışma standardize edilmiş klinik anket soruları ve in vivo-in vitro laboratuvar testlerinin konfirme edilmesi ile yapılmıştır. Bunlara göre genel olarak istenmeyen ilaç reaksiyonları hastanede yatan hastalarda % 5-30, poliklinik hastalarında ise % 10-25 olarak bildirilmiştir(4-6).

İspanya' da 2005 yılında Gamboa PM. tarafından yayınlanan bir çalışmada ilk kez allerjist tarafından değerlendirilen 4991 yetişkin hastada oral ve intradermal ilaç provokasyon deri testleri yapılmış, 732 hastada (%26.6 ) ilaç alerjisi pozitif saptanmıştır. Hastaların % 75' inde kutanöz semptomlar, %10 ' unda anafilaksi, %0.75' inde Stevens Johnson Sendromu (SJS) saptanmıştır. İlaç alerjisinden sorumlu ajanlar ise antibiyotikler % 47 (amoksisilin % 73), Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) % 29 olarak saptanmıştır (7).

İtalya 'da yapılmış bir çalışmada acil servise istenmeyen ilaç reaksiyonu öyküsü ile başvuran hastalarda ilaç alerjisi varlığı % 7.5 olarak rapor edilmiştir (8).

Classen ve ark. Tarafından yapılan gözlemsel bir çalışmada hastanede yatan 36.653 hasta 18 ay süre ile değerlendirilmiştir.731 kişide (%)

1.9) istenmeyen ilaç reaksiyonu görülmüş olup, bu reaksiyonların % 32.7' si alerjik ilaç reaksiyonu olarak rapor edilmiştir (9).

2002 yılında Thong ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada 2 yıl boyunca değerlendirilen 90910 hastanın % 0.4' ünde (366 kişi) istenmeyen ilaç reaksiyonu saptanmıştır. Alerjist tarafından 210 kişide ilaç alerjisi saptanmış olup, hastaların %95.7' sinde kutanöz reaksiyonlar, %30 ' unda sistemik reaksiyonlar, % 5.2 'sinde SJS/Toksik Epidermal Nekrolizis (TEN) görülmüştür. Reaksiyonlardan en sık sorumlu ajanlar (%75) antimikrobialler ve antiepileptikler olarak raporlanmıştır (10).

2008 yılında Park ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada 7 ay boyunca değerlendirilen 55432 hastanın %4.84' ünde (2682 kişi) istenmeyen ilaç reaksiyonu saptanmıştır. Alerjist tarafından 532 kişide ilaç alerjisi testler ile ortaya konulmuş olup, hastaların %70' inde kutanöz reaksiyonlar görülmüştür. Reaksiyonlardan en sık sorumlu ajanlar %32 ile antibiyotikler, %26 ile radyokontrast ajanlar, %17 ile antineoplastik ajanlar olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak hastanede yatan hastalarda ilaç hipersensitivite reaksiyonları insidansını % 0.14 olarak bildirmişlerdir (11).

Ülkemizde Eskişehir' de yapılan 2011 yılında yayınlanan bir çalışmada 18 yaş ve üstü 1052 kişi ilaç hipersensitivitesi ile ilgili sorular sorularak değerlendirilmiştir. İlaç hipersensitivitesi sıklığı % 11.8 (124 kişi) saptanmıştır(12). Yine ülkemizde Ankara' da yapılan 2010 yılında yayınlanan başka bir çalışmada tıp fakültesi öğrencilerinden oluşan 1726 kişi değerlendirilmiştir. İlaç alerjisi görülme sıklığı % 4.7 (60 kişi) olarak saptanmıştır. En sık sorumlu ilaçlar ise antibiyotikler (%55) ve NSAİİ (%28) olduğu bildirilmiştir (13).

İlaç alerjileri bazen ölüme yol açabilecek kadar ciddi olabilmektedir. Anafilaksi, TEN, SJS, multisistem vaskülitler, karaciğer ve akciğer gibi organ tutulumları ölümlü sonuçlanabilecek ilaç alerjisi ile ilişkili



linik durumlardır. 1966-1996 yıllarını kapsayan 33 çalışmanın analizinde hastaneye yatan hastalarda ilaç kaynaklı nedenlerden ölüm oranı % 0.32 olarak bildirilmiştir (14). İlaç alerjilerinin direkt ve indirekt maliyetlerini değerlendiren ayrıntılı bir çalışma olmadığından sosyoekonomik etkisi net olarak bilinmemektedir.

## İLAÇ ALERJİSİ RİSK FAKTÖRLERİ

İlaç alerjik reaksiyonlarının gelişmesinde göz ardı edilmemesi gereken ilaçlara ve hastaya ait birçok risk faktörleri mevcuttur.

### 1-İLACA AİT FAKTÖRLER

#### a) İlacın yapısı:

Bir ilacın alerjik reaksiyonlara yol açabilecek başlıca üç antijenik determinantı vardır. Bunlar ilacın molekülü (küçük veya büyük molekül ağırlıklı), ilacın metabolitleri, ilaçta meydana gelen kontaminasyondur (15).

Bir ilaç saf halde, dolayısıyla molekül yapısı değişikliğe uğramamış ise alerjik reaksiyonlar meydana getirme ihtimali oldukça zayıftır.

Genellikle ilaçlar küçük molekülü olup, molekül ağırlığı 1000 dalton' dan azdır. Bunların alerjik olabilmeleri için değişikliğe uğraması veya öz moleküllerinin veya metabolitlerinin vücutta taşıyıcı bir proteine (makromoleküler taşıyıcı) bağlanması (haptent özellik göstermesi) gerekir. Örneğin Beta-laktam halkası içeren antibiyotiklerin taşıyıcı proteinlere bağlanma kapasitesi çok fazladır. Ayrıca bu ilaçlardan açığa çıkan reaktif metabolitler de taşıyıcı proteinlere bağlanarak immünojenik özellik kazanırlar (15-16).

Heterolog antiserumlar, Streptokinase, L-Asparaginase, İnsülin gibi büyük molekülü ilaçların tam bir antijen özelliği vardır. Saf olarak elde edildikleri halde büyük molekülü olmalarından dolayı taşıyıcı bir proteine bağlanmadan bir immün cevaba ve aşırı duyarlık reaksiyonuna neden olurlar.

İlacın metabolitleri ile ilgili olarak düşük glutatyon seviyesi olan ve yavaş asetilleyiciler olarak bilinen kişilerde sülfonamid grubu ilaçlara karşı ilaç hipersensitivitesinin artmış olduğu belirtilmiştir. Fakat daha sonraki yapılan çalışmalar ile bu bilgi tam olarak doğrulanamamıştır(17).

İlaç herhangi bir madde ile kontamine olmuş ise bulaşmış madde ile vücut taşıyıcı proteinleri arasındaki reaksiyonundan dolayı antijenik özellik kazanabilirler (18).

**b) İlacın verilmiş yolu:**

İlacın alınma yolu duyarlılığın oluşmasında veya oluşacak olan alerjik reaksiyonun şiddetinde etkilidir.

Cilde topikal olarak uygulanan antibiyotikler sıklıkla aşırı duyarlılığa yol açarak, aynı antibiyotiğin tekrar parenteral olarak alınmasında anafilaktik şoka kadar varabilen reaksiyonlara sebep olabilmektedir (18). Parenteral uygulama en immünojenik yoldur. Ağız yolu ile kullanım hem duyarlılaşma daha az olduğundan hem de daha hafif reaksiyonlara neden olduğundan en güvenilir olanıdır (19).

**c) İlacı maruz kalma şekli:**

İlaçlarla karşılaşma sıklığının alerji gelişmesinde önemli olduğu bilinmektedir. Bir kişi ne kadar sık ilaç ile karşılaşarsa, o kadar alerjik reaksiyon geliştirme riski taşır (19).

Tek doz kullanıma göre uzun süreli, yüksek doz ilaç kullanımları daha fazla alerjik reaksiyona neden olur. Uzun süreli kullanımlarda ilacın aralıklı ve tekrarlayan dozlarda verilmesi devamlı kullanımına göre daha fazla reaksiyona neden olur (20).

d) İlacın dozu:

İlacın alınan dozu ile ilaç alerjisi gelişmesinin bir önemi yoktur. Çok küçük dozlarda bile ağır anafilaksi tabloları gelişebilir. Ancak Hidralazin tedavisi sırasında ilacın dozu ve tedavi süresi, Lupus Eritematosus'a yol açması bakımından önem kazanabilir. Yine yüksek doz penisilin kullanımı hemolitik anemiye neden olabilir (18).

## **2-HASTAYA AİT FAKTÖRLER**

a) Yaş ve cinsiyet:

Yaşın ilaç alerjisi gelişiminden sorumlu olan bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını bilinememektedir. Genellikle daha az ilaçla karşılaştıklarından çocuklarda yetişkinlere göre alerjik reaksiyonlar daha az görülür (4). Yapılan bir çalışmada yaşlı hastalarda ilaç alerjisinin klinik bulguları ile genç hastalardaki bulguların aynı olduğu fakat ilaç alerjisi nedeniyle gelişebilecek anafilaksi, TEN, SJS gibi ciddi bulguların genç hastalara göre daha az görüldüğü rapor edilmiştir (21).

Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber ilaç alerjisi kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Yapılan birçok çalışmada kadınlarda ilaç alerjisi görülme sıklığı erkeklere göre 2 kat fazla görülmektedir (7,22,23). Kadınlarda ilaç alerjisi sıklığı yüksek olmasına rağmen cinsiyetler arasında klinik bulgular, mortalite açısından bir fark bulunamamıştır (22).

b) Atopi

Atopik yapıya sahip olan, diğere bir deyişle kendisinde veya ailesinde alerjik rinit, alerjik astım veya atopik dermatit gibi hastalık öyküsü olan kişilerde ilaç alerjisi sıklığında belirgin bir artış olmamasına karşın, bu kişilerde özellikle astımı olan kişilerde ilaç alerjisi geliştiğinde daha ciddi olmaktadır (19). Yapılan bir çalışmada penisilin deri testinin atopik hastalık zemininde şiddetli ve ölümcül anafilaktik reaksiyonlara sebep olabileceği belirtilmiştir (24).

c) Daha öncesinde ilaç alerjisi öyküsü varlığı

Öyküsünde daha öncesinde bir veya daha fazla ilaca karşı alerjik reaksiyon tarifleyen kişiler ilaç alerjisi açısından artmış bir risk taşırlar. Yapılan prospektif bir çalışmada öyküsünde antibiyotik hipersensitivitesi olan kişilerin diğere ilaçlara karşı alerjik reaksiyon geliştirme riskinin 10 kat artmış olduğu rapor edilmiştir(25). Kişinin ailesinde ilaç alerjisi öyküsü bulunması ise kendisinde ilaç alerjisi oluşma riskini 15 kat arttırdığı rapor edilmiştir (26).

d) Hastada mevcut olan hastalıklar

Hastada mevcut olan bazı hastalıklar alerjik reaksiyon riskini çoğaltabilir. Örneğin aminopenisilin kullanımı sonrası makülopapüler döküntüler, atipik veya anormal lenfositlerin var olduğu Epstein Barr Virüs (EBV) enfeksiyonlarında ve lösemilerde karşımıza daha sıklıkla çıkabilir (27,28).

İmmün yetersizlik, bazı ilaç reaksiyonlarına yol açan önemli faktörlerden biridir. Örneğin AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrome) hastalarında özellikle sülfonamid ve diğere ilaçlara karşı artmış kutanöz ilaç alerjisi reaksiyonları görülmektedir. Generalize herpes virüs

enfeksiyonlarında da aynı şekilde ilaç alerjisi görülme sıklığı artmış olarak saptanmıştır (29).

e) Genetik faktörler

Vücutta genetik olarak bir enzim eksikliği nedeniyle ilacın metabolizmasında meydana gelebilecek yavaşlama, kişide duyarlaşma prevalansını etkilemektedir. Genellikle genetik olarak “yavaş asetilizasyon” yapısına sahip kişilerde Hidralazine ve Procainamide verildiğinde Lupus Eritematosus meydana gelebilir (18).

İnsanlarda doku uygunluk antijenleri olarak bilinen HLA (Human Leukocyte Antigens) genlerinde var olan genetik polimorfizm ilaç alerjisi gelişimi, şiddeti ile yakın birliktelik gösterebilmektedir (30). HLA molekülü T hücre reseptörü (TCR) aracılığı ile T lenfositlere antijen sunumunda görev alır. HLA sınıf 1 molekülleri (HLA A,HLA B, HLA C) CD-8+ Sitotoksik T lenfositlerine intrasellüler antijen sunumunda görev alırken, HLA sınıf 2 molekülleri ise (HLA DP, HLA DQ, HLA DR) CD-4+ Yardımcı T lenfositlere ekstrasellüler antijen sunumunda görev alırlar (31).

Bazı HLA tipleri ile kesin ve güçlü ilişkisi belirlenmiş ilaç hipersensitiviteleri bilinmektedir. Han Çinlilerinde karbamezapin kullanımı sonrası gelişen SJS ve TEN ile HLA-B\*1502 alleli birlikteliği saptanmıştır (32). Avrupa ‘ da HLA-A\*3101 alleli taşıyıcılığı ile makülopapüler egzantem, SJS,TEN gelişimi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (33). HLA-B\*5801 alleli taşıyan kişilerde allopurinol kullanımı sonrası SJS ve TEN gelişimi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (34). Yapılan başka çalışmalarda Kafkas ırkında revers transkriptaz inhibitörü olan abacavir kullanımı sonrası şiddetli hipersensitivite gelişimi ile HLA-B\*5701 alleli birlikteliği arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (35,36).

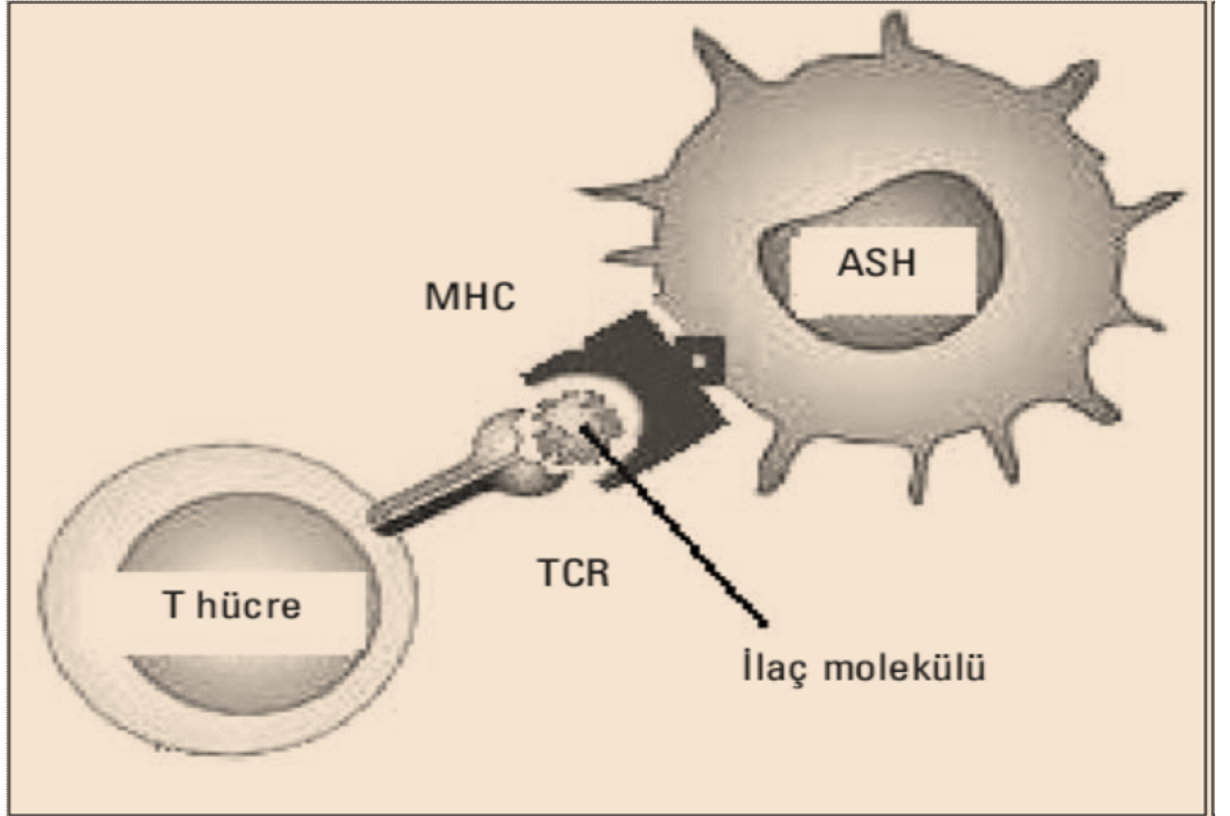
## İLAÇ ALERJİSİ PATOGENEZİ

### 1-İMMÜN REAKSİYONLAR

Moleküler ağırlığı 1000 Dalton' dan büyük ilaçlar direkt antijenik özellik gösterebilirken küçük moleküller için değişik hipotezler öne sürülmüştür. İnsülin ve diğer hormon preparatları, enzim preparatları, aşular, rekombinant üretilen monoklonal antikolar, sitokinler gibi protein yapıda, büyük moleküllü ilaçlar T lenfosit yanıtını ve antikor üretimini diğer protein yapıdaki antijenler gibi uyarabilirler.

Hapten hipotezine göre ilaç hücre yüzeylerinde veya plazmadaki proteinlere kovalan bağlarla bağlandıktan sonra hapten özelliği kazanır ve böylece immün sistemi uyarabilir. Hapten ve taşıyıcı kompleks böylelikle T lenfosit yanıtını ve antikor üretimini uyarabilir(37). Birçok ilaç da direkt olarak proteinlere bağlanma özelliğine sahip değildir. Bunların metabolizmaları sonucu oluşan ürünler hücresel proteinlere bağlanarak prohaptent özelliği gösterirler. Özellikle penisilinler ve diğer beta laktam grubu antibiyotiklere, penisilamin'e karşı gelişen ilaç alerjileri bu mekanizma ile açıklanmaya çalışılmaktadır.

P-i (pharmacological interaction) hipotezine göre ilaç immün reseptörlerle direkt farmakolojik etkileşime girer. T hücre reseptörüne sunulan ilaç T hücreyi direkt uyarır ve immün yanıt oluşturur(38). Bu yanıtta daha önceden aynı ilaç ile karşılaşmış olmak gerekli değildir. Bu nedenle kimyasal olarak reaktif olmayan veya bilinen metabolizması olmayan (inert) ilaçlarla gelişen veya ilk karşılaşmada oluşan ani reaksiyonlar bu hipotezle açıklanabilir. Bu hipotez, spesifik MHC (Major Histocompatibility Complex ) molekülü, TCR ve ilaç antijeni arasındaki etkileşim sonucu istenmeyen reaksiyonların oluştuğunu savunmaktadır. Karbamezapin, allopürinol, abacavir kullanımı ile gelişen ilaç alerjisi bu mekanizma ile açıklanmaya çalışılmaktadır.



Şekil 1: P-i (pharmacological interaction) hipotezi: İlaç molekülünün direkt olarak T hücreyi uyarması. (ASH: Antijen sunan hücre, TCR: T hücre reseptörü, MHC: Major histokompatibilite kompleksi)

Matzinger'in 1998'te öne sürdüğü tehlike hipotezinde ise önemli olan antijenin vücuda yabancı olması değil, oluşturduğu tehlike sinyalleridir görüşünü savunmuştur. Bu sinyallerin kaynağının kimyasal stres, ilacın veya reaktif metabolitinin sitotoksik etkisiyle hasara uğrayan hücreler, nekrotik hücre ölümü veya ilaçtan bağımsız olarak eşlik eden enfeksiyon gibi başka bir kostimulatör olabileceği ileri sürülmüştür. Normalde oluşmayan bir immün yanıt sayılan stres faktörlerinden herhangi biri varlığında tehlike sinyali oluşturup immün yanıtı başlatır (38).

İlaçların biyoaktivasyonunu sağlayan faz 1 reaksiyonlarının, detoksifikasyonunu sağlayan faz 2 reaksiyonları aşması da hipersensitivite

yanıtına neden olabilmektedir(39). Bu noktada metabolizmada yer alan bazı enzimlerin değişik nedenlerle azalması veya fonksiyon kaybı da immünojenik yanıtı neden olabilir(38).

İlaçlara bağlı meydana gelen alerjik reaksiyonlar diğer herhangi bir antijen ile oluşan immünoalerjik aşırı duyarlık reaksiyonlarından farklı değildir. Bir semptom oluşmasında aşırı duyarlık reaksiyonunun biri daha önemli olmakla beraber birkaç mekanizma bir arada rol oynayabilir(18).

Alerjik reaksiyonlar Coombs ve Gell sınıflamasına göre dört tip hipersensitivite reaksiyonu şeklinde oluşabilir. Bunlar;

Tip-1 Erken tip aşırı duyarlılık,

Tip-2 Sitotoksik antikor aracılı aşırı duyarlılık

Tip-3 İmmun kompleks aracılı aşırı duyarlılık

Tip-4 Hücresel aracılı aşırı duyarlılık

olarak sınıflandırılmaktadır.

#### a) Tip-1 Erken Tip Aşırı Duyarlılık

Ig E aracılı bu mekanizma en sık karşılaşılan reaksiyon grubudur. İlaçla mast hücresi veya bazofil üzerindeki spesifik Ig E' nin bir araya gelmesi, duyarlaşma ve bunu izleyen tekrar Ig E bağlanması sonucunda histamin ve lökotrienler gibi mediatörlerin salınımı söz konusudur. Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonunu normal bir immün yanıtı ayıran özellik plazma hücrelerinin sentez ettiği immünglobülin izotipidir; burada Ig E sentez edilir. Reaksiyon sonucunda kişide ürtiker, angioödem, üst hava yolu ödemi, bronkospazm, hipotansiyon, şok, anafilaksi gibi klinik durumlar gelişebilmektedir(38).



Büyük molekül ağırlıklı protein ve peptid yapıdaki ilaçlar genellikle tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonuna yol açarlar. Küçük molekül ağırlıklı ilaçlar (örn: penisilinler) da haptenler yolu ile bu mekanizmayı kullanabilirler(40).

#### b) Tip-2 Sitotoksik Antikor Aracılı Aşırı Duyarlılık

Tip 2 aşırı duyarlılık reaksiyonlarında hücre yüzeyinde bulunan antijenik özellik kazanmış protein, ilaç veya metabolit yapısına karşı Ig G, Ig A, Ig M yapısındaki otoantikolar oluşmakta ve kompleman sistemi uyarılarak hücre lizisi gerçekleşmektedir(38). Antijen-antikor reaksiyonu sonucu gelişen hastalık tablosu genellikle sistemik değildir. Klinik tablo antikoların yöneldiği antijenlerin bulunduğu doku veya organa özgüdür. İlaçların neden olduğu sitotoksik antikor aracılı reaksiyonlar genellikle kan hücrelerinin hasarlanması ile seyreder. Penisilin kullanımı sonrası gelişen hemolitik anemi bunun en tipik örneğidir. Ayrıca sefalosporinler, kinidin, alfa metil dopa, sülfonamidler ve antiepileptik ilaçlar da bu mekanizma ile kan hücreleri üzerine sitotoksik etki yaparak anemi, trombositopeni, lökopeni gelişimine yol açabilmektedir(40).

#### c) Tip-3 İmmün Kompleks Aracılı Aşırı Duyarlılık

Tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonunda dolaşımda serbest olarak bulunan ilacın veya metabolitin antijenik yapısı ile buna karşı oluşan Ig G/M yapısındaki antikoların birleşip immün kompleks oluşturup postkapiller venüllerde birikmesi esasına dayalı olarak oluşmaktadır(41). Bu immün kompleksler kompleman sistemi ile birlikte kompleman aracılı hücre hasarlanmasına neden olurlar. Dolaşan immün komplekslerin neden olduğu patolojik bulgular antijenin hücresel kaynağından ziyade immün komplekslerin biriktiği yerlerde ortaya çıkarlar. Klasik örnek serum hastalığıdır. Hastalık tedavinin 7-10. günlerinde başlar. Ateş, halsizlik, dermatolojik bulgular, artralji, lenfadenopati ve gastrointestinal yakınmalar hastalığın sık görülen klinik bulgularını oluşturur. Penisilinler, sefalosporinler,

sülfonamidler, hidantoin, streptomisin bu mekanizma ile benzer sorunlar oluşturlar(40).

#### d) Tip-4 Hücresel Aracılıklı Aşırı Duyarlılık

Tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonunda doku hasarı T lenfositler aracılığı ile gerçekleşmektedir. Hücresel aracılıklı doku hasarı T lenfositlerin ya geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tetiklemesi ile veya direkt olarak hedef hücreleri öldürmesi ile gerçekleşir.

Çoğunlukla topikal yolla alınan ilaçlar ile meydana gelir. İlacın kendisi, koruyucu maddesi, katkı maddesi duyarlılaşmaya yol açabilirler. Duyarlanma 7-20 gün içerisinde olmaktadır. Duyarlanma olduktan sonra ilaca maruz kalındığında lezyonlar 8-120 saat içinde görülebilmektedir(40).

Tip 4 reaksiyonlar için dört ayrı alt gruptan bahsedilmektedir. Tip 4a reaksiyonlarda Th1 (T helper ) hücreler uyarılmakta ve yoğun şekilde IFN (İnterferon) gama ve TNF (Tümör nekroz faktör) alfa salgılayarak makrofaj ve monositleri uyarmaktadır. Tüberkülin deri testi pozitifliği ve tüberküloz granülomu oluşumu örnek olarak gösterilebilir. Th 2 hücrelerin ana rol aldığı tip 4b reaksiyonda salgılanan IL-5 (İnterlökin) ile eozinofilik inflamasyon oluşmaktadır. Makülopapüler döküntüler, astım ve alerjik rinit patogeneğinde bu mekanizma rol almaktadır. Tip 4c reaksiyonda ise CD 8 pozitif sitotoksik T hücreler perforin ve granzim B gibi enzimler salarak direk hücre lizisi yapmaktadır. Bu mekanizma da makülopapüler döküntüler, büllöz deri reaksiyonlarında, kontakt dermatitde, akut generalize ekzantamatöz püstülozda (AGEP) önemli görünmektedir. Nötrofilik inflamasyonla kendini gösteren tip 4d reaksiyonda T hücrelerden salınan CXCL-8 ( Kemokin ligand ) nötrofillerin ömrünü artırırken GM-CSF (Granülosit monosit koloni stimulan faktör) ise nötrofil apoptozunu önleyerek inflamasyona katkıda bulunur. AGEP bu mekanizmanın tipik örneğidir(38,40,42).

## 2- İMMÜN OLMAYAN REAKSİYONLAR

Klinik olarak alerjik mekanizmaların düşünöldüğü fakat immünolojik bir nedenin gösterilemediği reaksiyonları tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. Bu reaksiyonlar, ilacın genellikle ilk alımında yüksek dozda veya intravenöz uygulama gibi ilaca kısa sürede maruz kalındığında hemen ortaya çıkmaktadır(40). İmmünolojik olmayan reaksiyonlar olarak intolerans, idiosenkrazi, pseudoalerjik reaksiyonlar gösterilebilirler.

İntolerans ilacın karakteristik farmakolojik etkilerinin beklenmeyen artışı sonucu toksik dozda ortaya çıkan belirtilerin terapötik ve hatta subterapötik dozlarda ortaya çıkmasıdır. Küçük dozda aspirin ile oluşan kulak çınlaması intoleransa örnek gösterilebilir. İdiosenkrazik reaksiyon; bir ilaca karşı, onun beklenen farmakolojik etkisinden farklı anormal bir yanıt verilmesi durumudur. Genellikle genetik olarak belirlenen enzim eksikliğinden kaynaklanır. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi eksikliğinde oksidan bir ilacın alınmasından sonra hemolitik anemi görülmesi bu duruma örnek gösterilebilir. Pseudoalerjik reaksiyonlarda, mast hücrelerinden ve bazofillerden Ig E'nin rol oynamadığı yollar ile mediyatörlerin salınımı ve klinik bulguların ortaya çıkışı söz konusudur. Burada ilaca karşı önceden bir duyarlılaşma periyodu, spesifik Ig E antikörlerinin oluşumu yoktur. Bu nedenle ilaç ile ilk karşılaşmada ortaya çıkabilir(19).

İmmünolojik olmayan mekanizmalarla histamin salınımına yola açabilen kodein, morfin, meperidin, vankomisin gibi ilaçlar kutanöz reaksiyonlardan anafilaktik reaksiyonlara kadar değişebilen tablolara yol açabilirler. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kinin yıkılımını da engellemeleri nedeni ile immün olmayan mekanizmalarla angioödem oluşturabilirler(40).

## İLAÇ ALERJİSİ KLİNİK BULGULARI VE BELİRTİLERİ

İlaç alerjilerinin tanınması çoğu kez altta yatan hastalığın klinik belirtileri ile ilacın oluşturduğu belirtilerin benzerliği, aynı anda birden fazla ilaç kullanımının olabilmesi nedeni ile zordur(43). İlaç alerjilerinin kliniği, diğer alerjik hastalıkların kliniği ile benzerlik gösterir. Klinik belirtiler, basit bir deri döküntüsünden anafilaksi ve ölüme kadar varabilen geniş bir yelpaze içerisinde görülür. İlaç alerjilerinde görülen klinik belirtiler tanı açısından önemli olmakla birlikte herhangi bir spesifikliği bulunmamaktadır (44). Klinik bulguların çoğu , ilaç dışı antijenlerle ve immün olmayan mekanizmalarla da ortaya çıkabilir. Klinik tablo birden fazla sistemi ilgilendiren anafilaksi tarzında gelişebileceği gibi, tek bir organ sistemine yönelik olarak da ortaya çıkabilir (45).

Organa Özgü Reaksiyonlar	Klinik Bulgular
Deri	Ekzantem, ürtiker/anjiyoodem, ilaç erupsiyonu, püstüller, büllöz lezyonlar, SJS, TEN, kutanöz lupus
Hematolojik	Hemolitik anemi, trombositopeni, granulositopeni
Karaciğer	Hepatit, kolestatik sarılık
Akciğer	Pnömoni, fibroz
Böbrek	İntertisyel nefrit, membranöz glomerulonefrit
Çoklu Organ Reaksiyonları	
Anafilaksi	Ürtiker/anjiyoödem, bronkospazm, sindirim sistemi belirtileri, hipotansiyon
DRESS	Deri döküntüleri, ateş, eozinofili, karaciğer yetersizliği, lenfadenopati
Serum hastalığı	Ürtiker, artralji, ateş
SLE	Artralji, miyalji, ateş, halsizlik
Vaskülit	Deride veya viseral

Tablo 2: İlaç alerjilerinde klinik bulgular

## 1-SİSTEMİK REAKSİYONLAR

### A) Akut Sistemik İlaç Reaksiyonları

İlaç alerjileri içerisinde en fazla önem arz eden reaksiyonlardır . Hayatı tehdit eden özellikte olduğundan acil müdahaleyi gerektirir. Anafilaksi ile anafilaktoid reaksiyonların klinikleri aynı fakat oluş mekanizmaları farklıdır. Anafilaksi Ig E aracılığı ile, anafilaktoid reaksiyonlar ise Ig E aracılığı olmadan meydana gelir(44).

İlaç, besin, inhaler ve oral alerjenlerle ortaya çıkabilen anafilaksi, Tip 1 immünolojik reaksiyonla oluşur. Anafilaksi vakaların yarısında erken, %40 kadarında da geç reaksiyon şeklinde gözlenmektedir. Bifazik reaksiyon görülenlerde, 30-60 dakika sonra semptomlarda tekrarlama olabilir. Anafilaksinin başlangıcında sıcaklık basması, ölüm hissi, yumuşak damakta ve ağız mukozasında kaşıntı, solunum yolu obstrüksiyonu, hipotansiyon, ürtiker ve anjioödem ortaya çıkar. Diyare, karın ağrısı, bulantı, uterusu kramplar görülebilir(45).

Alerjenler	Deri testi ve immunoterapi ekstraları
Antibiyotikler	Penisilin, streptomisin, vankomisin, sefalosporin, kloramfenikol, polimiksin B, nitrofurantoin, neomisin, amfoterisin B
Heterolog serumlar	Yılan, kuduz serumu, antilenfosit serum
Hormonlar	İnsulin, parathormon, ACTH, estradiol, pitresin
Enzimler	Kimopapain, penisilinaz, kimotripsin, asparaginaz
Terapötik ajanlar	Vitaminler, aşılarda, toksoidler, streptokinaz, lokal anestezipler, kas gevşeticiler, hidrokortizon, asetil sistein
Tanı araçları	Bromsulfofitalin
Katkı maddeleri	Sulfit, benzoat
Kan, kan ürünleri	Plazma, immunglobulin, kriyopresipitat
Araşidonik asit Serbestleştiriciler	Aspirin, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar
Histamin Serbestleştiriciler	Radyokontrast maddeler
Lateks	Eldiven, sonda, kateter, turnike
Besinler	Yerfıstığı, kabuklu deniz ürünleri, balık, süt, yumurta
Diğerleri	Arı, yılan zehiri, serum albumin, Faktor VIII, kemoterapötikler

Tablo 3: Anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyon nedenleri

Anafilaksiye sebep olan ilaçların basında, beta laktam antibiyotikler özellikle de penisilin gelmektedir. Aylık benzatin penisilin G kullanan 1790 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %3,2'sinde penisiline bağlı reaksiyon, %0,2'sinde anafilaksi ve %0,05'inde ölüm gözlemlenmiştir. Enjeksiyon sayılarına göre ise 10 000 enjeksiyonun 19'unda reaksiyon, 10 000 enjeksiyonun birinde anafilaksi ve 100 000 enjeksiyondan üçünde ölüm bildirilmiştir(46).

#### B) Serum Hastalığı

İlaç ve antiserum verilmesinden ortalama 6- 20 gün sonra artralji, ateş, deri döküntüleri, lenfadenomegali, nöropati, glomerülonefrit tablosu ile ortaya çıkar. Laboratuar bulgusu olarak sedimantasyon hızında artma ve lökopeni, plazmasitoz, hafif proteinüri, hiyalen silendir, hemoglobüri ve mikroskopik hematüri görülür, C3, C4 ve hemolitik kompleman azalır, C3a ve C5a plazma seviyeleri yükselir ve immün kompleksler tespit edilebilir(47).

Heterolog serumlar, hormonlar, dekstran, heparin, aşılarda tetrasiklin, paraaminosalisilik asit (PAS), sefalosporin, linkomisin, propiltiyourasil, fenilbutazon, kinin, penisilin, tiyazid, sülfonamid, nitrofurantoin, hidantoin, barbitürat, hidralazin, kolesistografi ilaçları serum hastalığına sebep olabilirler(45).

#### C) İlaç Ateşi

Ateş, ilaç hipersensitivite reaksiyonunun tek bir belirtisi olabilir. Yüksek ateş, ilaç ateşinden ayırt edilemeyebilir. Lökositoz , hafif eozinofili, sedimantasyon yüksekliği ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilir. İlaç ateşinin en tutarlı özelliği; ilaç kesildikten 48-72 saat sonra ateşin hemen düşmesidir. İlacın tekrar verilmesiyle ateş, saatler içerisinde tekrar yükselir. İlaç ateşi, ateşin diğer belli başlı sebeplerinin elimine edilmesiyle teşhis edilir. Penisilin, sülfonamid, barbitürat, fenitoin, fenolfitalein

ve kininle reaksiyon görülebilir. Ateş esnasında ölen hastaların miyokard, akciğer ve karaciğer gibi birçok organlarında arterit ve fokal nekroz görülür(44,45).

#### D) İlaça Bağlı Otoimmünite

Bu duruma örnek olarak ilaca bağlı lupus eritematozis gelişmesidir. Otoimmün denmesinin sebebi ANA (Anti nükleer antikor) ile birlikte bulunmasıdır. İlaça bağlı otoimmünitede genel olarak klinik daha hafif olup dsDNA (çift sarmal DNA) negatiftir. Antikorlar histonlara bağlı olarak aylar hatta yıllar boyunca serumda saptanabilir. Hidralazin, prokainamid, fenitoin, İNH (izoniazid), praktolol, kinidinle bu tablonun ortaya çıkmasına sebep olabirler(45).

#### E) Hipersensitivite Vaskülit

İlaça bağlı vaskülitler, kütanöz veya sistemik vaskülit şeklindedir. Kan damarlarının inflamasyonu ve nekrozu ile karakterizedir. İlaça bağlı vaskülitik sendromlar kendilerini en sık deride belli ederler. HSV (Hipersensitivite vaskülitleri) herhangi bir yaşta görülmekle birlikte genellikle 50 yaş civarında görülür. Diüretik ve kardiyak ilaçlar, penisilin, sülfonamid, tiourasil, hidantoin, iyot ve allopriinol bu duruma en sık sebep olan ilaçlardır. HSV'de ateş, halsizlik, deri döküntüsü, hepatosellüler hasar, böbrek yetmezliği, lökositoz ve eozinofili görülür. Palpabl purpura, en sık görülen klinik tablosudur. Teşhis, deri biyopsisiyle konur.

Biyopside; küçük damarlar ve post kapiller venüllerde hasar görülür. Damar duvarında nötrofil infiltrasyon, lökositoklasis, fibrinoid değişiklikler ve eritrositlerin damar duvarı dışına çıkışı saptanmaktadır(44,47).



## 2- ORGAN SPESİFİK REAKSİYONLAR

### A) Dermatolojik Belirtiler

Deri, ilaç reaksiyonlarında en önemli hedeflerden biridir. İlacın deri, deri ekleri veya mukozaların yapısında ya da fonksiyonunda oluşturduğu istenmeyen değişikliklerin tamamı kutanöz ilaç reaksiyonları olarak adlandırılır. Kutanöz ilaç reaksiyonları genel popülasyonda %1-8 oranında görülür (48). İlaç reaksiyonlarının en sık görülen belirtileridir. İlaç döküntüleri, genellikle exantamatöz veya morbiliformdur. Büyük çoğunluğu hafif ve orta şiddettedir. Birkaç gün içerisinde solar ve hayatı tehdit etmez. SJS ve TEN gibi nadiren ağır olur ve hayatı tehdit edecek boyut kazanır. Ürtiker, büll, mukozal tutulum, yüzde ödem, yara, palpabl purpura, ateş, lenfadenopati ve eozinofili olması ağır bir reaksiyonu akla getirir(44,49). Cilt reaksiyonları Coombs Gel sınıflamasına göre şu şekilde sınıflandırılabilir;

Tip I: Maküler ve ürtikeryal eksantemler

Tip II: Trombositopenik purpura

Tip III: Lökositoklastik vaskülit, hemorajik büllöz eksantemler, serum hastalığı

Tip IV: Diffüz eksantemler, liken, fiks erupsiyonlar, eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz, kronik purpurik reaksiyonlar, psödolenfoma reaksiyonları şeklinde ortaya çıkabilir(45).

SIK GÖRÜLEN BULGULAR
Ürtiker ve anjiyoödem
Eksentamatöz veya morbiliform erüpsiyonlar
Kontak dermatit
a) Allerjik ekzematöz
b) Sistemik ekzematöz
SEYREK GÖRÜLEN BULGULAR
Fiks ilaç erüpsiyonları
Eritema multiformeye benzer reaksiyonlar
Steven's Johnson sendromu
Yaygın ekzfoliyatif dermatit
Fotosensitivite
NADİR GÖRÜLEN BULGULAR
Purpurik erüpsiyonlar
Toksik epidermal nekrolizis
Eritema nodosum

Tablo 4: İlaçların sebep olduğu deri belirtileri.

Eksentamatöz veya morbiliform erüpsiyonlar en sık görülen ilaç reaksiyonlarıdır. Viral ekzantemlerden ayırt edilmesi zordur. Döküntü; eritematöz, makülopapüler veya morbiliform olabilir. Kaşıntı değişken ve minimaldir. Bu lezyonlar, ilacın başlandığı hafta ortaya çıkıp 1-2 hafta sürebilir. Genellikle gövdede dağılım gösteren bu lezyonların kaybolması için ilacın kesilmesi gerekirse de bazen ilacın kullanılmasına rağmen azalabilir. Ampisilin, amoksisilin, barbitürat, sülfonamid, eritromisin, gentamisin bu tip

reaksiyonlar meydana getirebilirler. Bu lezyonların ortaya çıkmasında, sitotoksik T hücrelerinin rol oynadığı gösterilmiştir(44,45).

Ürtiker ve angioödem ikinci sıklıkta görülen ilaç erüpsiyonudur. Tek başına veya anafilaksi ve serum hastalığı gibi akut sistemik reaksiyon gösteren bir hastalığın parçası olabilir. Ürtiker yüzeysel dermis tabakalarını tutan, sınırları belirli,ciltten kabarık, eritemli, basmakla solan, kaşıntılı deri lezyonlarıdır. Angioödem ise dermisin derin tabakalarını ve cilt altını tutan bir ödemdir. Ekstremitelerde, dilde, dudaklarda, iç organlarda ve genital bölgede gelip geçici asimetric lezyonlar şeklinde görülür. Ürtiker ve angioödem aspirin,sülfonamidler, insülin, aşular, alerjen ekstreleri, kan ve kan ürünleri, kontrast maddeler, morfin, kodein ve NSAİİ ile ortaya çıkabilir(44,45).

Alerjik kontakt dermatit (AKD) ilaçların topikal uygulanmasıyla meydana gelir. Tip-IV (hücreli tip) immünoalerjik reaksiyona örnektir. Patch testi ile teşhis edilir. Staz dermatiti, bacak ülserleri, perianal dermatit ve elde ekzema bulunan hastalarda AKD gelişme riski yüksektir. En sık neomisin, benzokain ve etilendiamin (stabilize edici katkı maddesi ) sebep olur(44).

Fiks ilaç erüpsiyonları (FİE) diğeri bir çok ilaç dermatozunun aksine ilaç alerjisi için patognomonik bir durumdur(44). FİE lezyonları, genellikle tek veya az sayıdaki kaşıntılı, düzgün sınırlı, eritematöz maküllerdir ve daha sonra ödematöz plaklara dönüşürler. Bu lezyonlar tipik olarak neden olan ilacın her uygulandığı ile kesinlikle aynı bölgede oluşurlar ve ilacın kesilmesi ile hiperpigmentasyon bırakarak, spontan olarak ortadan kalkarlar. En sık etkilenen bölgeler; dudaklar, avuç içleri, ayak tabanları, glans penis ve kasık bölgesidir(50). Sorumlu ilaçlar genellikle fenolftalein, barbitüratlar, sülfonamidler,tetrasiklin ve NSAİİ'lardır.

Eritema multiforme (EM) benzeri lezyonlar minimal mukoza tutulumlu veya tutulumsuz selim hastalığa EM minör, en azından iki mukozal yüzün tutulumuyla seyreden ağır hastalık tablosuna da EM majör (Steven's

Johnson sendromu) denir. EM majörde sebep, genellikle ilaçlardır. Bunlar; sulfonamidler, antikonvülzanlar (karbamazepin), barbitüratlar, fenilbutazon, piroksikam, allopurinol ve aminopenisilin'lerdir. Mukozal tutulum, deri tutulumunda daha göze çarpan bulgudur. Vakaların %85'inde konjonktival lezyonlar görülür. Hastaların %10'unda görme kaybı oluşur. Ig M ve fibrinin, üst deri damarlarında depolandığı saptanmıştır(44).

Yaygın ekfoliyatif dermatit hayatı tehdit eden, bütün vücudu tutabilen, yüzeysel deride kızarıklık ve aşırı soyulma ile karakterize ciddi seyirli bir deri hastalığıdır. Kontakt dermatit yapmış bir ilacın, sistemik yolla uygulanması ekfoliyatif dermatite yol açabilir. En sık sebep olan ilaçlar; sulfonamidler, penisilinler, barbitüratlar, karbamazepin, fenitoin, fenilbutazon, allopurinol ve altın tuzlarıdır(44,49).

Fotosensitivite deride ilaç ve ışığın birleşmesi ile oluşur. İlaç topikal, oral veya parantral kullanılmış olabilir. Direkt gün ışığı gerekli olmasına rağmen filtre edilmiş ışıkla da, suni ışıkla da reaksiyon oluşabilir. Erüpsiyonlar, güneşe maruz kalan sahalarda görülür.

Fotosensitivite, nonimmünolojik olan fototoksik ve daha seyrek görülen immünolojik olan fotoalerjik reaksiyon olarak ikiye ayrılır. Fotoalerjik reaksiyonlar tip 4 immünolojik reaksiyonla ortaya çıkar. Antifungal, antihistaminik, yapay tatlandırıcı, tiazid, oral kontraseptif, tolbutamid, güneş koruyucuları, NSAİİ ve PABA (para amino benzoik asit) ile görülür(44,45).

Purpurik erüpsiyonlar ilaç alerjisinin tek belirtisi olarak görülebilir veya EM gibi ağır erüpsiyonlarla birlikte olabilir. İlaç alerjisinin sebep olduğu purpura, trombositopeniden dolayı olabilir. Basit non trombositopenik purpuraya, sulfonamidler, barbitüratlar, altın tuzları, iyot, antihistaminikler sebep olabilirler. Fenilbutazon gerek trombositopenik gerekse non trombositopenik purpuraya sebep olur. Ağır purpurik erüpsiyonlar, sıklıkla

hemorajik infeksiyon ve nekrozla birlikte ve kumadin gibi antikoagulanlar sebebiyle meydana gelir(44).

Eritema nodosum ateş ve artralji ile ekstremitelerin dorsal yüzünde ağrılı kırmızı, mor nodüllerle seyredir. İyot, bromür, oral kontraseptifler ve sülfonamidlere bağlı olabilir(45).

Toksik epidermal nekroliz (TEN) epiderminin dermisten yaygın şekilde ayrılması ile karakterize olup, eritema multiforme spektrumu içinde kalan en ağır form olarak kabul edilebilir. Bu hastalık sıklıkla bir ilacın istenmeyen etkisine bağlıdır ve hayatı tehdit eden deri fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır. Her yaş grubunda görülebilir, erkeklerde 1,5 kat daha sıktır. TEN olgularının etyolojisinde %70-80 oranında ilaç kullanımı saptanmaktadır. TEN akut olarak başlar. Hastalıktan önce 1-3 gün süren öksürük, boğaz ağrısı, gözlerde yanma, artralji görülür, genellikle yüz ile gövdenin üst bölümlerinden başlayarak hızla yayılan ağrılı bir döküntü ortaya çıkar. Hastalık, %30 oranında fatal sonlanır. En sık ölüm nedeni sepsis ve akciğer tutulumudur. TEN gelişimine en sık neden olan ilaçlar antibiyotikler (özellikle sülfonamidler), antikonvulzanlar, oksikam grubu NSAİİ'ler ve allopurinol'dür. (51,52,53).

Stevens-Johnson sendromu yüksek ateş, pürülan konjunktivit, eroziv stomatit ve jeneralize ekzantemli deri lezyonlarıyla karakterize bir hastalıktır. Stevens-Johnson sendromunun insidansı 1-7/1.000.000'dür. Her iki cinsiyette görülmekle birlikte kadın/erkek oranı 1/1.5'tir. Yapılan çalışmalarda Stevens-Johnson sendromu tanısı konulan hastaların %64'ünde ilaç kullanım öyküsü saptanırken, 1/3'ünde altta yatan bir neden saptanamamıştır. En sık sorumlu ajanlar antibiyotikler, antikonvülzanlar ve NSAİİ'dir. Stevens-Johnson sendromunda deri tutulumu olarak, pembemsi maküllerle karakterize hedef tarzı vezikülobüllöz lezyonlar vardır. Hastaların yaklaşık %90'ında müköz membranlar tutulur. Mortalite oranı %5 olarak bildirilmiştir(54). Soyulmuş deri nedeniyle gelişen infeksiyonlar genellikle en sık ölüm nedenidir(55,56,57).

## B) Solunum Sistemi Reaksiyonları

Astım, Pulmoner eozinofil infiltrasyonu, Pnömoni ve fibroz, Nonkardiyojenik pulmoner ödem olarak 4 ana başlık altında incelenebilir.

Astım ilaca bağlı respiratuvar reaksiyonların en önemlisidir. İlaçların sebep olduğu bronkospazm en çok astımlı hastalarda görülür. İlacın gerek inhalasyon gerek oral gerekse paranteral verilmesi bronkospazm yapabilir. Mekanizma, siklooksijenaz yolunun bloke edilmesi ile lipooksijenaz yoluna bağlı mediatörlerin yani lökotrienlerin artmasıdır.

NSAİ'lar, astmatik reaksiyonların 2/3'ünden, asetilsalisilik asit ise bu vakaların yarısından sorumludur. Beta blokerlerden metoprolol, atenolol ve labetolol, propranolol, nadolol ve timolol'e göre daha az bronkospazma yol açarlar. Bunların yanında kinin ve kinidin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, kalsiyum kanal antagonistleri ve dipiridamol astımı ağırlaştırabilir (44,45).

Pnömoni ve fibroz, yavaş ilerler ve genellikle bleomisin gibi sitotoksik ilaçların kullanımı sonucu görülür. Amiodaron gibi bazı ilaçlar eozinofili olmaksızın hipersensitivite pnömonisine benzer bir klinik tablo meydana getirebilir. İlaçların sebep olduğu kronik fibrotik reaksiyonlar genellikle immün mekanizmaya bağlı değildir. Sitotoksik ilaçlar (örneğin; azatiopirin, bleomisin, busulfan, klorambusil, siklofosfamid, hidroksiüre, melfalan, mitomisin, nitrozüre, prokarbazin) pulmoner hastalık meydana getirebilir ve bunun klinik tablosu; ateş, nonproduktif öksürük ve tedaviden 2-6 ay sonra sinsi bir şekilde başlayıp gittikçe artan progresif nefes darlığı şeklinde olmaktadır. Histolojik olarak ilk önce interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir. Bunu interstisyel ve alveoler fibroz takip eder (44,47).

Pulmoner eozinofilik infiltrasyon ilacın sebep olduğu akut akciğer lezyonudur. En sık sebep olan ilaçlar; sülfonamidler, penisilin, NSAİİ, metotreksat, karbamazepin, nitrofurantoin, fenitoin, kromolin sodyum, imipramin ve L-triptofan'dır. Nonprodüktif öksürük esas semptomdur. Baş ağrısı, ateş, nasal semptomlar, nefes darlığı ve göğüsde sıkışma hissi, makülopapüler döküntü olabilir. Akciğer grafisinde yaygın ve değişken infiltrasyon vardır. Eozinofili esastır. Akciğer biyopsisinde yapıldığında eozinofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Nitrofurantoin kullanımı sonucu meydana gelen akut sendromda eozinofili, dokuda eozinofilik infiltrasyonlar, sıklıkla da plevral efüzyon vardır. Plevral efüzyon yapabilen birkaç ilaçtan biridir. İlacın kesilmesi ile lezyonlar 48 saatte geriler(44,45).

Non kardiyojenik pulmoner ödemde eozinofili yoktur. İlacın ilk dozu ile hızla gelişebilir. Akciğer grafisi, konjestif kalp yetmezliğine benzer. Mitomisin-C, sitosin arabinosid, hidroklorotiyazid bu şekilde reaksiyona sebep olabilen örnek ilaçlardandır.

### C) Hematolojik Reaksiyonlar

İlaç kullanımı sonucunda eozinofili, anemi (aplastik, hemolitik), lökopeni, agranülositoz, trombositopeni görülebilir. Kan hücrelerinin hasarı genellikle tip 2 aşırı duyarlılık immün mekanizma ile ortaya çıkar.

Eozinofili, genellikle ilaç alerjisinin diğer belirtileri ile beraber olmakla birlikte ilaç alerjisinin tek belirtisi de olabilmektedir. Tek başına eozinofili varlığı ilacın kesilmesi için yeterli sebep değildir. Bazı ilaçlar düzenli bir şekilde eozinofili yapmalarına rağmen nadiren alerjik reaksiyona sebep olurlar. İlaç kesilince eozinofili normale döner. Klinik hastalık olmaksızın eozinofili yapabilen ilaçlar; altın tuzları, allopurinol, asetil salisilik asit, ampisilin, trisiklik antidepressanlar, kapreomisin sülfat, karbamazepin, dijital, fenitoin, sülfonamidler, vankomisin ve streptomisindir(44,45).

Trombositopeni, ilaç tedavisinin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Yaygın peteşi ve ekimoz, seyrek olarak gastrointestinal kanama, hemoptizi, hematüri ve vajinal kanama şeklinde klinik görülebilir. İlaç alınmasından sonra dakikalar içinde, genellikle ilaca bağlı antiplatelet antikoları nedeniyle trombositlerin yıkılması sonucu ortaya çıkar. Tanı, ilacın kesilmesiyle tablonun birkaç günde düzelmesi ve yeniden alınmasıyla tablonun tekrar oluşmasına dayanır. Altın tuzları kullanımına bağlı oluşan trombositopeni, aylarca sürebilir. Asetaminofen, asetilsalisilik asit, sefalotin, izoniazid, hidantoin, heparin, dijital, metildopa, fenasetin, kinin, kinidin, rifampisin, sülfonamid ve tiazid kullanımı sonucunda trombositopeni ortaya çıkabilir(44,45,58).

Agranülositosis vakaları genellikle ilaca bağlı kemik iliği süpresyonundan dolayıdır. Fakat nötrofenilerin bir kısmı, doza bağlı olup ilacın hücre replikasyonu ve protein sentezi ile etkileşimi sonucunda ortaya çıkabilir. Tedaviden yaklaşık 6-10 gün sonra nötrofeni görülebilmektedir. Nötrofil sayısı düzeldikten sonra tekrar ilaç verilmesi, 24-48 saat içerisinde nötrofil sayısında hiperakut düşmeye sebep olur. Hollanda'da yapılan 20 yıllık bir çalışma sonunda, ilaca bağlı 452 agranülositoz tespit edilmiş; bu klinik duruma en çok mianserin, sülfosalazin, fenilbutazon, propiltiourasil, sülfametoksazol-trimetoprim ve penisilaminin neden olduğu bildirilmiştir(44,45,59).



Analjezik, antiinflamatuvarlar	İndometasin, altın tuzları, asetaminofen, aminopirin, fenilbutazon, sulfosalazin, dipiron
Antibiyotikler	Kloramfenikol, sefalosporin, klindamisin, streptomisin, rifampisin, sulfonamid, İNH, trimetoprim, tetrasiklin, gentamisin
Antikonvülsifler	Karbamazepin, fenitoin
Antidepresanlar	Amitriptilin, imipramin
Antihistaminikler	Simetidin, ranitidin
Hipnotik ve sedatifler	Meprobromat, benzodiazepin, fenotiazin
Antimalaryalar	Kinin, klorokin, dapson
Antitiroidler	Propiltiourasil, metimazol, karbimazol
Kardiyovasküler ilaçlar	Kaptopril, disopramid, hidralazin, kinidin, alfametildopa, prokainamid, propranolol
Diüretikler	Asetazolamid, klortalidon, klorotiazid
Oral antidiabetikler	Klorpropamid, tolbutamid
Diğerleri	Levamisol, allopurinol, klozapin, tiklopidin

Tablo 5: Nötropeni yapabilen ilaçlar

Hemolitik anemi vakalarının %16-18'inden ilaçlar sorumludur(60). İmmün kompleks, haptin veya ilaç absorpsiyonu ve otoimmün mekanizmalar vasıtasıyla ilaca bağlı hemolitik anemi oluşabilmektedir. İlaça bağlı immün hemolitik anemi vakalarında genellikle immün kompleks mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Anti ilaç antikör veya ilaç, eritrosit yüzeyindeki spesifik kan grubu antijen kompleksine bağlanır ve eritrositlerin yıkılmasına sebebiyet verirler. Serum anti ilaç antikör, genellikle Ig M'dir ve direkt coombs testi

pozitifdir. Sorumlu olabilecek ilaçlar kinin, doksepin, sefalosporin, klorpropamid, antazolin, tolmetin, diklofenak, rifampisin gibi ilaçlardır.

Hapten veya ilaç absorpsiyon mekanizmasıyla oluşan hemolitik aneminin prototipi penisilin'dir. Penisilin, normal olarak eritrositlerin yüzeyindeki proteinlere bağlanır. Eritrosit yüzeyindeki hapten ilaca karşı antikor gelişen hastalar arasında hemolitik anemi görülebilir. İmmünkompleks hemolitik aneminin aksine, penisiline bağlı hemolitik anemi ancak yüksek doz penisilinle görülür (10 milyon U/gün IV). Anti ilaç antikor Ig G'dir. Eritrositler, komplemana bağlı olmaksızın dalak tarafından parçalanır. Bu mekanizma ile cisplatin ve tetrasiklin de hemolitik anemi yapabilmektedir.

Otoimmün ilaç hemolitik anemisinin en sık sebebi, metildopa'dır. İlaç dozuna bağlı olarak tedaviden 3-6 ay sonra gelişir. Ig G oto antikorları Rh antijenleri için spesifiktir. Anti ilaç antikorları, normal eritrositlerle reaksiyona girer. Ancak hastaların küçük bir kısmında hemoliz görülür. Otoantikor oluşturarak hemolize sebep olabilen diğer ilaçlar L-dopa, diklofenak, prokainamid, mefenamik asit'tir(44,45).

Lenfadenopati (LAP), serum hastalığının en bariz belirtisidir. Sıklıkla servikal LAP görülmekle birlikte yaygın da olabilir. Hepatosplenomegali, artrit ve sarılık seyrekdir. LAP, uzun süreli antikonvülzan tedavide (özellikle fenitoin) seyrek görülmekle birlikte, klinik ve patolojik olarak malign lenfomaya benzeyebilir.

#### D) Hepatolojik Belirtiler

İlaç alındıktan sonra yüksek konsantrasyonda karaciğere gelir. Karaciğer, ilaçların potansiyel toksik metabolitlerinin biyotransformasyonunda önemli rol oynar. Bu reaktif metabolitler, immunolojik temele dayalı veya toksik etkiyle karaciğerde hasar yapabilir.

İlaçlara bağlı karaciğer hasarı idiyosenkrazi veya alerjik mekanizmalarla oluşur. Birinci tip reaksiyonlar doza bağlıdır. İkinci tip reaksiyonlar için 1-4 haftalık bir dönem gereklidir.

Ateş, ağrılı hassas hepatomegali ve deri döküntüsü, eozinofili ile birlikte görüldüğünde ilaç reaksiyonu düşünülmelidir.

Eğer ilaç başladıktan 5-90 gün içinde karaciğer bozukluğu görülmüşse veya tekrar verildiğinde 1-15 gün içinde (kolestaz için 1-90 gün) yeniden enzim yükselmesi oluyorsa ilaca bağlı hasar düşünülmelidir. Kesildikten 15 gün, kolestaz için 1 ay sonra ortaya çıkan hasar ilaca bağlanmamalıdır. Kuşkulu ilacın kesilmesiyle bir hafta içinde %50 civarında düşen ve bir ay içinde tamamen normale dönen karaciğer enzim değişiklikleri olmalıdır.

Karaciğer hasarında membranların fiziksel özelliklerinin değişmesi, enzim inhibisyonu, alım (uptake) fonksiyonlarının bozulması,reaktif metabolitler, safrada çözünmeyen metabolitlerin oluşumu ve hepatosit çatısının bozulması gibi mekanizmalar söz konusudur(61).

İlaca bağlı karaciğer hasarı kolestatik, hepatosellüler veya karışık tipte olabilir. İlaca bağlı kolestatik karaciğer hasarında sarılık bariz olmakla beraber ateş, deri döküntüsü ve eozinofili de olabilir. Alkalen fosfataz, normalin 2-10 katı artmıştır. En sık fenotiyazinler (özellikle klorpromazin) ve eritromisin, nadiren de nitrofrantoin ve sülfonamidler sebep olur. İlaca bağlı gelişebilen hepatosellüler hasar, viral hepatite benzemekle beraber morbidite oranı viral hepatitten daha yüksektir. Fulminan hepatik yetmezlikli hastanın %10-20'si ilaca bağlı hepatosellüler hasarlı hastalardır. SGPT (ALT) yüksekliği ve sarılık da olabilir. En sık halotan, fenitoin, metildopa, nitrofurantoin, allopurinol ve sulfonamidler sebep olur. Miks tipte, değişken sarılıkla birlikte ALT ve alkalen fosfataz orta derecede artmıştır. En sık sebep olanlar fenitoin ve kinidindir. Ayrıca hepatik granülom yapabilen diğer ilaçlar;

sülfonamidler, allopurinol, karbamazepin, metildopa ve fenotiazinlerdir(44,45).

Hepatosellüler hasar yapanlar	Kolestaz yapanlar
Amfoterisin B, furosemid, altın, rifampisin, sülfonamid, kinidin, pirazinamid, propiltiyourasil, MAO inhibitörleri, furantoin, oksifenbutazon, fenotiazin	Eritromisin, klorzoksazon, etilolvinol, imipramin, nalidiksik asit, furadantin, fenotiazin, sulfametoksazol, troleandomisin, sülfonilureler

Tablo 6: Karaciğer hasarı yapan ilaçlar

> %2	Aminosalisik asit, troleandomisin, dapson, chenodeoxyholate
%1-2	Statinler, siklosporin, dantrolen
%1	INH, amiodaron
%0. 5-1	Fenitoin, sülfonamidler, klorpromazin
%0. 1-0. 5	Altın tuzları, salisilatlar, metildopa, klorpropamid, eritromisin
< %0. 001	Hidralazin, Halotan
< %0. 0001	Penisilin, enfluran, simetidin

Tablo 7: İlaçlara bağlı karaciğer hasar sıklığı.

## E) Renal Belirtiler

Böbrekler, ilaç toksisitesine en duyarlı organlardır. Çünkü çeşitli ilaçları parankimine alır, transportunu ve konsantrasyonunu sağlar. İlaçlara bağlı olarak glomerülonefrit, akut ve kronik interstisyel nefrit, tübüler nekroz, nefrotik sendrom tabloları ortaya çıkabilir. Böbrek hasarında hem hümmoral hem de hüccresel immün mekanizmalar rol oynar.

İlaç anafilaksisi ve immün hemoliz sonucu, tübüler nekroz meydana gelebilir. Radyokontrast maddeler, siklosporin, sisplatin, etilen glikol ve aminoglikozidler akut tübüler nekroza yol açabilir. Bazen hızlı ilerleyen glomerülonefrit ortaya çıkmasına sebep olabilir.

İlaça bağlı interstisyel nefritte deri döküntüleri, eozinofili, hematüri, proteinüri, azotemi, piyüri, ateş, raş, artralji ve akut böbrek yetersizliği görülebilir. Akut renal yetmezliklerin yaklaşık olarak %8'i, ilaca bağlı interstisyel nefritlerden kaynaklanır. İlaçlara bağlı akut interstisyel nefrit nadir bir idiyosenkrazik reaksiyondur. Penisilin, sefalosporin, vankomisin, tetrasiklin, kinolon, rifampisin, etambutol, sülfonamid, antiviral ajanlar, radyokontrast maddeler, NSAİİ, tiazidler, loop diüretikleri, analjezikler, antikonvülsifler, antineoplastikler, sedatifler ve kaptopril akut interstisyel nefrite sebep olabilir. Klinikte ise en çok penisilin, NSAİİ, rifampisin, sülfonamidlere bağlı gelişen interstisyel nefrit görülmektedir. İlaç maruziyetinin devamı neticesinde kronik interstisyel nefrit lehine değişiklikler gözlenebilmektedir.

Nefrotik sendrom gelişimine en sık ağır metaller (altın tuzları), kaptopril, NSAİİ, penisillamin ve probenesid, daha seyrek olarak antikonvülzanlar, sülfonülüre, lityum, ampisilin, rifampisin ve metimazol sebep olabilmektedir(44,45,62).

## İLAÇ ALERJİSİNDE TANI

İlaç alerjisinin tanısında anamnez, muayene, deri testleri (prick test, intradermal test, patch testi), laboratuvar testleri ve provakasyon testleri kullanılır(19).

İlaç alerjilerinin tanısında ayrıntılı bir anamnez çok önemlidir. Klinik öykü çok ayrıntılı alınmalı ve tek bir formatta toplanarak çokça veriyi kapsamalıdır. ENDA (European Network for Drug Allergy) tarafından spesifik bir anket formu geliştirilmiştir ve bu değişik dillerde mevcuttur(63). Daha önceden reaksiyon yapmış olsun veya olmasın hastanın aldığı tüm ilaçlar gözden geçirilmelidir.

Klinik belirtilerin tipi, özellikleri, ilacın başlanması ile reaksiyonların çıkması arasındaki zaman, ilacın kesilmesi ile belirtilerin kaybolup kaybolmadığı sorgulanmalıdır. İlacın alımı ile belirtilerin başlaması arasında geçen süre çok önemlidir. Ig E aracılı ilaç alerjilerinde bu süre dakikalar veya birkaç saattir. Bu sürenin kısa olması reaksiyon ile ilaç alımı arasında ilişki kurulmasını sağlar. İlacın verilme yolu, tedavi süresi, dozu ve daha önceki uygulamalarda karşılaşılan reaksiyonlar, kişisel ve ailevi alerji hikayesi ve ilacın verilmesini gerektiren hastalık hali soruşturulmalıdır. Daha önce karşılaşılmış olan ilaç reaksiyonunun tipi belirlenmelidir.

Tanıda, en son 2 hafta içinde alınmış ilaçlar önemli iken, ilk kez 1 haftadır alınmakta olanlar ve yıllardır kullanılanlar pek sorumlu tutulamazlar. Genellikle immünolojik kaynaklı reaksiyonların ortaya çıkması için latent bir süre gereklidir. Anafilaksi dışında bu reaksiyonlar için ise süre 7-10 gün kadardır(45).

Alerjik reaksiyonların ilaca bağlı diğer reaksiyonlardan ayırt edilmesini sağlayan özellikler şunlardır(45):

- 1) Alerjik reaksiyonlar ilacı kullanan hastaların küçük bir kısmında görülür.
- 2) Belirtiler ilacın farmakolojik etkilerinden farklı olmalıdır.
- 3) Daha önceden o ilacı kullanmamış kişide, ilacın bir haftadan daha kısa süre ile alınması nadiren reaksiyona yol açar. Bir kez duyarlılaşma olduktan sonraki karşılaşmalarda reaksiyonlar daha hızla gelişir.
- 4) Daha önceden sorunsuzca kullanılan bir ilaç, aylar ya da yıllar sonra alerjik reaksiyona yol açabilir.
- 5) Klinik reaksiyonların anafilaksi, ürtiker, serum hastalığı ve astım şeklinde görülmesi ilaç alerjisini düşündürmelidir. Ayrıca bu reaksiyonların sistemik hastalıkları taklit edebileceği de unutulmamalıdır.
- 6) Reaksiyonlar, ilacın ya da çapraz reaktivite gösteren bir benzerinin küçük dozları ile uyarılabilir.
- 7) Kanda veya dokularda eozinofili bulunabilir.
- 8) İlaça spesifik antikorlar veya T lenfositlerin varlığı gösterilebilir.
- 9) İlaç kesilince günler veya haftalar içinde reaksiyonlar geriler.

## A) İnvitro Testler

İlaç allerjisi tanısında kullanılan in vitro testler, total ve spesifik Ig E ölçülmesi, histamin salınım testi, bazofil degranülasyon testi, lenfosit transformasyon testi (LTT), serum, idrar ve lavaj sıvılarında triptaz, prostaglandin metabolitleri ve anafilatoksinlerin ölçülmesidir.

Spesifik Ig E ölçümü hala hızlı ilaç reaksiyonlarının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan invitro yöntem olsa da beta laktamlar, kas gevşeticiler ve insulin gibi sınırlı sayıda ilaç için uygulaması mümkündür. Deri testlerine göre duyarlılığı düşük de olsa deri testi negatif iken spesifik IgE değerleri pozitif olan hastalar bildirildiğinden hızlı ciddi reaksiyon oluşmuş hastalarda provokasyon sonucu ortaya çıkabilecek riskten kaçınmak amacı ile yapılması yararlı olabilir. CAP-FEIA sistemi (Phadia; Uppsala, İsveç) ile özgüllük için %83,3'ten %100'e varan yüksek değerlere karşın, duyarlılık %0-%25 arasında bildirilmiştir. Radioallergosorbent test'in (RAST) özgüllüğü %66,7- %83,3, duyarlılığı %42,9-75 arasında bildirilmiştir. Anafilaktik şok yaşayan ve deri testi negatif olan hastalarda RAST'ın özgüllük ve duyarlılığı %75 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre beta laktam spesifik Ig E ölçümlerinin özgüllüğü yüksek duyarlılığı düşüktür (38, 64). İlacın sadece kendisinin değil metabolitlerinin de alerjen olabilmesi spesifik Ig E ölçümünün değerini azaltmaktadır(38,65).

Bazofil aktivasyonunu göstermek amacı ile serum triptaz düzeyi ve bazofillerden histamin salınımının değerlendirilmesi, flow sitometri yöntemi ile bazofil uyarı testi (FAST), hücresel alerjen uyarı testi (CAST) yapılabilir. Histaminin serumda hızla yıkıma uğraması nedeni ile yarılanma ömrü iki saat olan triptazın serumda ölçümü daha çok tercih edilmektedir(38,66,67). Bazofiller aktive olduklarında yüzeylerindeki CD45, CD63, CD69, CD203C gibi belirleyiciler artar. Bu belirleyicilerin FAST ile ölçümü alerjinin tanınmasında güvenilir bir yöntemdir. İlaç allerjisi değerlendirilmesinde duyarlılığı %36-97,7, özgüllüğü %90-95 olarak bildirilmiştir(38,68,69).



Alerjenle uyarım sonrası bazofillerden salgılanan LTC4-LTD4-LTE4 (Lökotrien) ölçümü esasına dayanan CAST yönteminin ilaç alerjilerini saptamada duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olduğu bildirilmiştir(38,66).

Ig E aracılı olmayan ilaç alerjilerinin tanısında Ig G ve Ig M ölçümleri ilaç alerjisi tanısında değerli değildir.

İlaç alerjisi tanısında kullanılan lenfosit transformasyon testinde şüpheli ilacın toksik olmayan miktarı ile karşılaştırılan T hücre klonlarının proliferasyonundaki artış değerlendirilir ve testin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir(38,70). Yapılan bir çalışmada lenfosit transformasyon testi kinolon kullanımına bağlı egzantem veya akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP) bulguları olan hastaların hepsinde pozitif bulunurken, aynı hastaların sadece yarısında yama testi pozitif bulunmuştur(38,71).

## B) İnvivo Testler

İlaç allerjisi tanısında kullanılan in vivo testler deri testleri ve ilaç provakasyon testlerini kapsamaktadır.

İlaç alerjisi değerlendirilmesinde önemli tanı yöntemlerinden biri uygulanabilir ilaçlar için yapılan deri prik testidir. Test cilt üzerine bir damla alerjenin damlatılması ve cildin üst kısmının delinmesi yöntemi ile (prick test) veya bu test negatif ise intradermal test yöntemi ile yapılır. Prick testi, güvenilir ve kolaydır, ancak orta derecede duyarlıdır.

Intradermal testte 3 mm çapında küçük bir kabarıklık oluşturan 0.02-0.05 ml alerjen intradermal olarak verilir. Prick testten daha duyarlıdır, ancak irritatif yabancı pozitif reaksiyona yol açma riskine sahiptir(19). Haptenik karakterdeki düşük molekül ağırlıklı ilaçlar, deri testi yerinde molekül ağırlığı fazla olan taşıyıcılara bağlanarak antijenik karakter kazanır, Ig E ile reaksiyona girerek mast hücrelerinden mediyatör salınmasına ve pozitif deri

testinin meydana gelmesine sebep olurlar. Pozitif test, Ig E'ye bağı reaksiyon riskini düşündürür fakat negatif test bu ihtimali elimine etmez. Cilt testlerinin pozitif prediktif değeri yüksektir buna karşın negatif prediktif değeri genel olarak düşüktür(19).

İlaç reaksiyonu sırasında deri prik testi anafilaktik reaksiyona neden olabileceğinden alerjik reaksiyonun üzerinden 4-6 hafta geçtikten sonra deri testi yapılmalıdır. Günümüzde deri prik testleri, özellikle beta laktam alerjisi tanısında önemini korumaktadır. Hem ENDA hem de Amerika Alerji Astım İmmunoloji Akademisi beta laktamlarla oluşan hızlı reaksiyonların tanısında penicilloyl-polylysine (PPL) ve minor determinant karışımı (MDM) ile deri prik testinin ilk sırada olduğunu belirtmektedirler(38,72). Deri prik testi sadece Ig E aracılı reaksiyonları gösterdiğinden T hücre aracılı geç reaksiyonların değerlendirilmesi için deri yama testi yapılmalıdır(38,73). Yama testleri ilacın piyasada var olan her formuyla uygulanabilmektedir. Yama testlerinin ilaç kullanımına bağı makülopapüler döküntü, AGEP, SJS ve TEN, hipersensitivite sendromu (DRESS), sabit ilaç döküntüsü gibi klinik durumların varlığında yapılabileceği belirtilmektedir. Yama testi hastanın sırtına uygulanır. Test materyali 48 saat sonra deriden uzaklaştırılır, 30.dakikada ve uygulama sonrası 72 ve 96. saatlerde (hatta bir hafta sonra), alerjik kontakt dermatit için geçerli olan klasik yama testi sonucu ölçütlerine göre değerlendirilir. Dikkat edilmesi gereken bir nokta pozitif bir yama testi sonucunun, anamnezdeki ilaç döküntüsünden bağımsız olarak, uygulanan ilaca yada içeriğindeki bir katkı maddesine karşı gelişmiş bir kontakt dermatiti gösterme olasılığının (küçük de olsa) varlığıdır(74,75). İlaçlarla yama testlerinin özellikle antimikrobiyal (beta-laktamlar; özellikle amoksisilin ve aminopenisilinler, ayrıca ko-trimoksazol), kardiyovasküler (diltiazem) ve anti epileptik ajanlara (karbamazepin, fenitoin) karşı gelişmiş olduğu düşünülen ekzantematöz döküntülerde, neden olan ajanın belirlenmesi için iyi bir tarama testi olduğu belirtilmektedir(75,76).

İlaç provokasyon testi, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısı amacıyla bir ilacın kontrollü bir şekilde hastaya uygulanmasıdır(77,78). Bu yöntem sayesinde hem immün mekanizma ile gelişen, hem de mekanizması tam olarak anlaşılmamış olan ilaç reaksiyonları için kullanılabilir. Dolayısıyla ilaç kullanımı sonucu hastalarda gelişen alerjik belirtiler yanı sıra diğer klinik bulgular bu test sırasında gözlemlenebilir. Pozitif sonuç, hastada belirli ilaçların yasaklanmasını, negatif sonuç ise ilaç aşırı duyarlılık şüphesinden uzaklaşılmasını sağlar(78,79). İlaç provokasyon testi ilaç alerjisi tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Günümüzde ilaç provokasyon testleri için 2 temel endikasyon kabul edilmektedir. İlki, aşırı duyarlılık reaksiyonunu düşündürmeyen belirtiler yada subjektif semptomlar tarif eden hastalarda ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının dışlanmasıdır. İkinci endikasyon ise anamneze göre aşırı duyarlılık reaksiyonu geçirdiği düşünülen ancak söz konusu ilacın deri ya da in vitro testleri negatif saptanan hastalarda ya da ilaç için güvenilir deri testleri mevcut olmayan durumlarda tanının kesinleştirilmesidir(78,80). Ayrıca bazı hastalarda alternatif ilaçların bulunması amacıyla da provokasyon testleri uygulanmaktadır. İlaç provokasyon testlerinin kontrendike kabul edildiği durumların başında akut enfeksiyon, kontrolsüz astım, eşlik eden kardiyak, hepatik, renal ve diğer kronik hastalıkların varlığı gelmektedir. Ayrıca anamnezinde AGEp, DRESS, SJS, TEN gibi hastalık öyküsü olan kişilerde kontrol edilemeyecek kadar ciddi, hayati tehlike taşıyan bir reaksiyona neden olma olasılığı varsa ilaç provokasyon testi yapılmamalıdır(78). Gebelerde acil gereklilik dışında böyle testler önerilmemektedir. Genel kural olarak ilaç provokasyon testlerinin ideal olarak yapılma zamanı, tarif edilen ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonundan en az 4 hafta sonra yapılmasıdır. İlaç provokasyon testi yapılış şekli oral yol ile önerilmektedir. ENDA kılavuzuna göre işleme küçük dozdan başlanmalı, doz dikkatlice arttırılmalı ve ilk objektif belirtide uygulama kesilmelidir(78,81). Geçirilmiş olan reaksiyon erken tipte ise provokasyon testi terapötik dozun 1:10.000 ile 1:10 dozuyla başlanmalı, ilaç aralarında en az 30 dakika olmalıdır(82). Geç tipte bir reaksiyon söz konusu ise başlangıç dozu 1: 100' den fazla olmamalı ve doz aralıkları uzun

tutulmalıdır. Toplam süre birkaç saatten, birkaç güne kadar uzun olabilir(83). Genel olarak test sırasında ilk ortaya çıkan objektif belirti yada anamnezdeki reaksiyonda tarif edilen belirti pozitif olarak kabul edilir. Eğer tarif edilen reaksiyon subjektif belirtilerden ibaret ise ve provokasyon testi sırasında benzer şikayetler geliştirse test plasebo eşliğinde tekrarlanmalıdır. Test sonucunun yanlış pozitif olmasına neden olan durumlar ENDA kılavuzunda psikolojik semptomlar, ürtiker gibi önceden var olan durumlar, altta yatan hastalığın test sırasında alevlenmesi olarak belirtilmektedir. Yanlış negatif sonuçlar ise, anti alerjik ilaçların kullanımı, kofaktörlerin test sırasında bulunmaması, refrakter periyotta yada doğal desensitizasyonun gelişmiş olduğu dönemde testin uygulanması ve test sırasında toleransın indüklenmesi durumlarında söz konusudur(78,81).

## **GENEL ANESTEZİK İLAÇ ALERJİSİ**

Genel anesteziye kullanılan ilaçlarla oluşan reaksiyonlar, cerrah ve anestezi uzmanının ameliyat sırasında karşılaştıkları önemli bir sorundur. En sık olarak kas gevşeticiler reaksiyon nedenidir. Daha sonra hipnotikler, perioperatif kullanılan antibiyotikler, kolloidler ve opiatlar gelmektedir. İlaçlar dışında anestezi sırasında reaksiyona neden olan en önemli madde latekstir. Latekse bağlı reaksiyonların sıklığı kas gevşetici ilaçlardan hemen sonra gelmektedir. Kullanılan ilaçlarla hem alerjik (Ig E'ye bağlı), hem de anafilaktoid (Ig E'ye bağlı olmayan histamin salınımı) reaksiyonlar görülür. Kesin olmamakla birlikte genel anestezi sırasında reaksiyon görülme sıklığı 1/10.000-1/20.000 arasında değişmektedir. Reaksiyonlarda mortalite oranı ise %5-7 kadardır(84).

Curarine gibi bazı kas gevşeticiler güçlü histamin salınımına neden olurlar. Atracurium, pancuronium, vecuronium daha az potanttir ancak genel anestezi sırasında görülen anafilaksilerin %70'inden sorumludur. Morfin,

meperiden gibi narkotik analjezikler daha çok histamin salınımı ve bunun neden olduğu kaşıntı, ürtiker, makülopapüler döküntü, hipotansiyon ve bronkospazm ile karakterize klinik bulgulara sebep olurlar(40).

## **LOKAL ANESTEZİK İLAÇ ALERJİSİ**

Lokal anestezi ilaçları sinir iletimini bloke ederek ve hücre zarının depolarizasyonunu engelleyerek uygulandıkları bölgede anesteziye neden olurlar. Lokal anestezi ilaçları, lipofilik aromatik halkaya hidrofilik amin grubunun bağlanmasıyla oluşan benzer moleküler yapıya sahiptirler. Bu yapıya bağlanan zincire göre ester, amid, keton ya da eter olarak sınıflandırılırlar. Başlıca lokal anestezi ilaçları paraamino benzoik asit türevi olan "ester" grubu ve aminoacylamide, aminoalkilamide, quinoline içeren "amid" grubudur. Lokal anestezi ilaçlarına karşı gelişen reaksiyonlar alerjik ve alerjik olmayan reaksiyonlar olarak sınıflandırılabilirler. Lokal anestezi ilaçlarıyla ortaya çıktığı belirtilen reaksiyonların çoğu alerjik olmayan fenalık hissi, solukluk, mide bulantısı, baygınlık, çarpıntı terleme gibi otonom sinir sistemine ait psikolojik reaksiyonlardır. Ayrıca epinefrin içeren lokal anestezi ilaçlarının yüksek dozda verilmesine bağlı olarak taşikardi, kardiyak aritmi, ventriküler ekstra atımlar ve ventriküler fibrilasyon ortaya çıkabilir.

Lokal anestezi ilaçları, tek başlarına alerjiye neden olamayacak kadar küçük moleküllüdürler ancak hapten olarak plazma ya da doku proteinlerine bağlanarak alerjenik özellik kazanabilirler(85,86). Amid grubu lokal anestezi ilaçlarıyla gerçek alerjik reaksiyon görülme sıklığı %1'den daha azdır(87). Lokal anestezi ilaçlarıyla oluşan alerjik reaksiyon ya tip 1 ya da tip 4 reaksiyonlardır. Tüm alerjik reaksiyonların %80'ini oluşturan kontakt dermatit en sık karşılaşılan reaksiyondur. Mepivacaine, lidocaine, prilocaine ve ropivacaine gibi amid grubu ilaçlarla ciltte eritem, ödem, papül, vezikül, şişlik, kırmızı kaşıntılı döküntüler gibi gecikmiş tipte aşırı duyarlılık belirtileri oluşan vakalar bildirilmiştir(88). Ester grubu bir ilaca karşı alerji varsa amid grubu

tercih edilmeli, amid grubundan bir ilaca karşı reaksiyon varsa yine amide grubu diğer ilaçlarla test yapılmalıdır(86).

## **RADYOKONTRAST MADDE ALERJİSİ**

Radyokontrast maddeler (RKM), radyolojik görüntüleme uygulamalarında başlıca teşhis amacıyla kullanılmaktadır. RKM'ler; iyotlu kontrast maddeler, florosein, gastrointestinal kontrast maddeler, indosiyanın yeşili ve manyetik rezonans görüntülemesinde kullanılan kontrastlar gibi çeşitli maddelerden oluşmaktadır. İyotlu kontrast maddeler ise; iyonik monomerler, iyonik dimerler, iyonik olmayan monomer ve dimerler olmak üzere 4 grupta toplanmaktadır.

- İyonik Monomerler: Yüksek osmolaritesi ve karboksi grup toksisitesi bulunmaktadır. Ioxithalamate, Diatrizoate bu grupta yer almaktadır.
- İyonik Dimerler: Düşük osmolaritesi ve karboksi grup toksisitesi bulunmaktadır. Ioxylate, Ioxilan bu grupta yer almaktadır.
- İyonik Olmayan Monomerler: İyonik dimerlerle benzer osmolaritesi vardır. Karboksi grup toksisitesi yoktur. Iopromide, Iopamidol, Iomeprol bu grupta yer almaktadır.
- İyonik Olmayan Dimerler: En düşük osmolariteye sahiptir. Karboksi grup toksisitesi yoktur. Iohexol, Iodixanol bu grupta yer almaktadır.

İyonik kontrast maddeler ile reaksiyon görülme oranı % 6 iken iyonik olmayan kontrast maddeler ile bu oran %0.9' a düşmektedir. Anafilaksi ise iyonik kontrast maddeler ile %0.07 oranında görülmekte ancak iyonik olmayan kontrast maddeler ile bu oran %0.035' e inmektedir(40,90). MR görüntülemede kullanılan kontrast maddeler ise genel olarak iyotlu kontrast maddelerden daha az oranda reaksiyona neden olmaktadır.

RKM'lerle gelişen erken aşırı duyarlılık reaksiyonlarının bazılarında bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımının etkili olduğu gösterilmiştir. Histamin salınımını sağlayan mekanizmalar arasında kontrast maddenin kimyasal yapısının veya osmolaritesinin direkt olarak hücre membranını etkilemesi, kompleman sisteminin aktivasyonu veya Ig E'ye bağlı hücre aktivasyonu sayılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, Ig E'ye bağlı aktivasyon az sayıdaki hastada gösterilebilmiştir. Geç deri belirtilerinde ise T hücre aktivasyonunun etkili olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır(89,91).

RKM uygulamalarında en sık görülen reaksiyonlar; ateş basması, bulantı, kusma gibi belirtilerden oluşan ve kendiliğinden geçen vazomotor belirtilerdir. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının çoğunluğu ilk 1 saat içinde gelişen 'erken reaksiyonlar' ve daha az oranda ise 1 saatten sonra başlayan 'geç reaksiyonlar' olarak sınıflandırılmaktadır. Erken reaksiyonların yaklaşık %70'i ilk 5 dakika içinde gelişmektedir. Yapılan araştırmalarda ciddi reaksiyonların %94'ünün ilk 20 dakikada, %60'ının ise ilk 5 dakikada ortaya çıktığı saptanmıştır(89,91).

RKM'lere bağlı gelişen erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları; klinik olarak anafilaksiyi taklit eden, ancak farklı olarak Ig E'ye bağlı gelişmeyen anafilaktoid tip reaksiyonlar ve Ig E aracılığıyla geliştiği düşünülen anafilaktik reaksiyonlar şeklinde sınıflandırılmaktadır. Hastalarda en sık ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonu, kaşıntı ve hafif ürtiker olup, en ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu ise anafilaktik şok olmaktadır. Geç belirtiler, genellikle iyotlu kontrast maddelerin intravenöz yol ile uygulamalarından 1 saat sonra başlayan, en geç 1 haftaya kadar ortaya çıkan daha nadir reaksiyonlardır. Alerjik maküler veya makülopapüler deri döküntüleri ise en sık rastlanılan geç belirtiler olup, genellikle iyonik olmayan dimer yapısındaki RKM'lere karşı gelişmekte ve çoğunluğunun T hücrelere bağlı olduğu görülmektedir(89,92).

RKM uygulamasına bağlı reaksiyon geçirme ihtimali en yüksek olan hastalar, daha önce aynı ajan ile ağırı duyarlılık reaksiyonu geçirmiş olanlardır. Daha önce iyonik RKM ile reaksiyon geçirmiş bir hastanın aynı veya farklı bir iyonik RKM ile reaksiyon geçirme riski %21-60 iken, bu oranın iyonik olmayan RKM kullanımı ile 10 kat azaltıldığı belirtilmektedir. RKM'lere bağlı erken tip reaksiyon gelişimini etkileyen risk faktörleri arasında ciddi alerji varlığı, astım, kalp hastalığı ve beta bloker ilaçların kullanımı sayılabilmektedir(89,92).

## **SULFONAMİD ALERJİSİ**

Sulfonamid ( $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) grubu içerdikleri için sulfonamidler olarak adlandırılmışlardır. Sulfonamidler iki grupta sınıflandırılabilir. Birinci grubu sulfonamid antibiyotikler oluşturur. Bu grupta sulfometoksazol, sulfadiazin, sülfisoksazol, sülfasetamid sayılabilir. Diğer grubu ise sulfonilüreler, tiazid diüretikler, furosemid, karbonik anhidraz inhibitörü, selekoksib gibi antimikrobiale özelliği olmayan sulfonamidler oluşturur. Sulfonamid antibiyotikler diğer sulfonamidlerden kimyasal olarak N4 pozisyonunda bir aromatik amin (arilamin) ve N1 pozisyonunda değişen bir halka taşımakla ayrılır. Sulfonamidlerle oluşan çeşitli alerjik reaksiyonlar, N4 arilamin ve antibiyotiğin cinsini belirleyen N1 halkasına karşı gelişir. Yapılan birçok çalışma, sulfonamid antibiyotik alerjisi olan hastalarda diğer sulfonamidlerle çapraz reaksiyon gelişmediğini bildirmektedir(93,94,95).

Sulfonamid antibiyotiklerle, en sık kütanöz tipte ilaç reaksiyonu görülmektedir. Sağlıklı kişilerde bu tip reaksiyonlar %2-4 oranında görülürken, HIV ile infekte hastalarda görülme sıklığı %50-60 oranlarına ulaşmaktadır(96). Sulfonamidler karacigerden metabolize edilir. N asetillenme ile toksik olmayan metabolitlerine dönüşür; sitokrom P-450 ile oksidasyona uğrayarak önce reaktif hidoksilaminlere, daha sonra tekrar oksidasyonla nitroso türevlerine dönüşür. Bu reaktif nitrozo metabolitleri, glukuronik asitle konjuge edilerek idrarla atılır. Glukuronik asitle



konjugasyonlanma işleminin kapasitesi aşıldığında, ortamda serbest kalan reaktif metabolitler doğrudan sitotoksik etkiyle veya proteinlere hapten olarak bağlanıp immunojen kompleksler oluşturarak alerjik reaksiyonlara yol açabilir(97).

## **ASETİLSALİSİLİK ASİT VE NSAİİ ALERJİSİ**

Asetilsalisilik asit (ASA) ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), ilaç yan etkilerine yol açma bakımından penisilinden sonra 2. sırada yer almaktadır. Analjezik intoleransının toplumdaki prevalansı %0.3- 9 arasında değişmektedir. Bu tabloya rinit tanısı olanlarda %1.4, nazal polipi saptananlarda %14-23 ve kronik ürtikerlilerde ise %23- 28 oranlarında rastlanılmaktadır. Erişkin astımlıların %10'unda analjezik intoleransı vardır. Astımın ağırlığı ile birlikte intoleransın görülme sıklığı artmaktadır(98).

ASA ve NSAİİ'ye karşı görülen reaksiyonlar sıklıkla pseudoalerjik tiptedir. Ürtiker, anjiyo ödem (AÖ) ve bronkospazmla giden reaksiyonların bir kısmı ise Ig E'ye bağlıdır. Bir ilacın ilk kez alınmasıyla ortaya çıkan reaksiyon, muhtemelen Ig E ile ilgili değildir(99). ASA ve birçok NSAİİ, nonselektif siklooksijenaz (COX) inhibitörleridir, ancak COX-1'e etkileri daha fazladır. ASA COX-1 enzimini inhibe ederek lipoksijenaz ürünlerinin sentezine yol açarlar. Bu yolla özellikle lökotrien (LT) D4 başta olmak üzere güçlü bronş spazmına neden olan ajanlar ortaya çıkarlar. LTC4 ve LTE4 eozinofiller için güçlü kemotaktik etkili, ayrıca vasküler permeabiliteyi, mukus sekresyonunu arttıran ve şiddetli bronkospazma neden olan diğer maddelerdir.

ASA ile indüklenen astım, üst ve alt solunum yollarının agresif bir inflamasyonudur. Olayın başlaması için NSAİİ şart olmamakla birlikte ilaç varlığında inflamasyon ve astım atağına yatkınlık artar. Bu hastalardaki eozinofiller diğer astımlılara göre 5 kez, normal kişilere göre ise 9 kat fazla LTC4 sentetaz içerdiği gösterilmiştir. İdrar LTE4 düzeyleri de 2-10 kat artmış olarak saptanmıştır. Nazal ve bronşial doku örneklerinde yoğun eozinofilik

inflamasyonla birlikte sisteinil lökotrienlerin artışı yanında bu mediatörlere artmış havayolu cevabı gözlenir. ASA provokasyonu sırasında da LTE4 düzeyleri belirgin olarak artmaktadır(100, 101).

ASA ile ortaya çıkan reaksiyonların bir kısmında, özellikle histaminin de rolü olduğundan antihistaminikler göz, burun yakınmalarını, karın ağrısı ve diareyi önleyebilirler.

ASA ve diğer NSAİİ ile ilgili alerjik reaksiyonlar 4 tiptedir

1. Ürtiker-angioodem
2. Rinosinuzit ve astım
3. Anafilaktik reaksiyon
4. Hipersensitivite pnömonisi ve menenjit

NSAİİ, ilaca bağlı ürtikeryal reaksiyonların üçte birinde etken olarak bulunmuşlardır. Ürtiker, ilacın başlanmasından kısa süre sonra ortaya çıkabileceği gibi haftalarca sonra da gelişebilir. Reaksiyonlar genellikle doza bağlı olup kronik ürtikerin aktivitesi de önemlidir. Antihistaminik olarak H1, H2 blokerleri ve lökotrien antagonistleri reaksiyonları önleyebilir. Çoğunlukla tedavi için üç grup ilaç da gereklidir. ASA ve NSAİİ'lerle ürtiker gelişen hastalar, sıklıkla atopik vakalardır. Kronik ürtiker ve AÖ olan hastaların bir kısmında ASA ve NSAİİ alınmasından sonra hastalığın alevlendiği görülmektedir.

NSAİİ, ilaca bağlı astmatik reaksiyonların, üçte ikisinden fazlasından sorumlu bulunmuşlardır. Bunların yarısında ise ASA etkendir. ASA veya NSAİİ' a bağlı astım ve rinit gibi reaksiyonlar genellikle ilacın alınmasından sonra 20 dakika ile iki saat içinde ortaya çıkarlar. Bronkospazm, nazal

konjesyon, rinore ve konjonktivalarda konjesyon, akıntı, baş ve boyunda kızarma bulguları ortaya çıkar.

Altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan bazı hastalarda ASA veya NSAİİ alımı ile anafilaksi tipi reaksiyon görülebilir. Bu durumun ASA veya NSAİİ' ların hapten olarak rol aldığı Ig E aracılı immün mekanizmalarla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu reaksiyonlar Ig E aracılığı olmadan, anafilaktoid reaksiyon şeklinde de görülebilmektedir(100).

Altta yatan bir risk faktörü olmaksızın nadiren bir grup hastada bazı NSAİİ kullanımıyla birlikte öksürük, ateş, pulmoner infiltratlar ve eozinofili ortaya çıkmaktadır. Bu şekilde alerjik alveolit veya hipersensitivite pnömonisi diklofenak, ibuprofen, piroksikam, sulindak, indometazin, naproksen, oksifenil butazon, fenilbutazon ve benoksiprofen ile bildirilmiştir ancak ASA ile bildirilmemiştir. Çapraz reaksiyon gözlenmemiştir.

Artrit nedeniyle uzun süredir NSAİİ kullanan bir grup hastada aseptik menenjit görülmüştür. Mekanizmasının spesifik NSAİİ karşı immun reaksiyonla ilgili olduğu, ASA ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir. İn vitro olarak aktif lenfositler veya BOS' ta spesifik Ig G'nin gösterilmiş olması Tip 3 ve 4 immün mekanizmanın olayın patogenezinde rol aldığını kanıtlayan veriler olarak bildirilmiştir(102).

## **İNSÜLİN ALERJİSİ**

İnsulin molekülü disülfid bağlarıyla birbirine bağlanan iki polipeptid zincirinden oluşur. Asidik beta zinciri 21 aminoasid ihtiva ederken, bazik beta zincirinde 30 amino asid yer almaktadır. İmmünojenite bakımından sıralandıklarında en fazla immunojenite sığır insulininde, en azı da insan insulininde görülmekte, domuz insulinini ikisi arasında yer almaktadır. İnsan insulin analogları olan lispro, aspart ve glargine insulinlerin insulin duyarlılığı olan vakalarda daha iyi tolere edildikleri bildirilmektedir(103).

İnsulin alerjisi, lokal ve sistemik reaksiyonlar olarak ortaya çıkabilir. Lokal reaksiyonlar insülin tedavisi gören hastaların %5-10'unda hafif, lokalize, geçici şikayetler şeklinde görülebilmektedir. Bunlar enjeksiyon yerinde şişlik, eritem, kaşınma ve ağrı gibi belirtilerden ibarettirler. Sıklıkla tedavinin ikinci haftasında başlar. Enjeksiyondan sonraki 15-20 dakika içinde görülüp 1 saat içinde kaybolabilirler veya 24 saat sonra ortaya çıkabilirler. Bazı hastalarda bifazik seyir gösterip, 5-6 saat sonra tekrar başlayabilirler. Lokal reaksiyonlar, genellikle birkaç hafta içinde kaybolurlar. Sistemik reaksiyonlar ise insüline bağlı yaygın reaksiyonlar basit ürtikerden ciddi anafilaksiye kadar değişen bir yelpazede yer alırlar. İnsüline bağlı Ig E kaynaklı anafilaksi nadir olup görülme sıklığı %0.1-2 olarak bildirilmiştir. Uzun süre ara verilen insülin tedavisine yeniden başlanması insülin anafilaksisi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir(103,104).

İnsulin preparatlarına karşı alerjik reaksiyonlar; İnsulin molekülüne, insulinin değişmiş tersiyer yapısına, İnsulin dışı protein bulaşmalarına, protamine sülfat veya çinko gibi katkı maddelerine karşı oluşabilmektedir. İnsulin molekülüne karşı immünolojik cevabın muhtemelen üretilen insülin üzerindeki, endojen insan insülininde bulunmayan antijenik determinantlara karşı oluştuğu düşünülmektedir(105). İnsulin direncinde rol oynayan immunoglobulin ise Ig G izotipinde olup eksojen insuline bağlanarak fonksiyonel olmayan bir kompleks oluşturur.

Protamin ihtiva eden insülin preparatı olan nötral protamin Hagedorn (NPH) insülin nadir de olsa hipotansiyon, akut pulmoner vazokonstrüksiyon, lokalize ürtiker ve diğer bazı deri belirtilerinden bronkospazm, anjioödem, kardiovasküler kollaps, akciğer ödemi ve ölüme kadar değişebilen reaksiyonlara yol açabilmektedir(103,106).

## **ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ACE) İNHİBİTÖRÜ İLAÇ ALERJİSİ**

Antihipertansif olarak kullanılan ACE inhibitörü ilaçların kullanımı sırasında gelişebilen anjiyoödem tedavinin önemli bir komplikasyonudur. Bu reaksiyon %0.1-0.7 sıklıkta görülmektedir(107). Doz bağımlı olmaksızın herhangi bir çeşit ACE inhibitörü ile gelişebilmektedir. Vakaların %22'sinde ilk anjiyoödem atağı, ACE inhibitör kullanımının ilk 4 haftasında gelişmektedir ve %77'sinde ortalama 11 ay içinde tekrarlamaktadır(108). Kadınlarda, siyah ırkta ve idiyopatik anjiyoödem anamnezi olanlarda daha sık görülmektedir.

Akut anjiyoödem gelişimi, ACE inhibitörlerinin anjiyotensin I'den anjiyotensin II oluşumunu inhibe etmesi sırasında aynı zamanda bradikinin inaktivasyonunu da önlemeleri ve bunun sonucunda aşırı bradikinin birikimine bağlanmaktadır. Bradikinin birikimi öksürük ve anjiyoödeme neden olur, vazodilatasyon yapıp ve vasküler geçirgenliği artırarak anafilaktoid reaksiyonları başlatır(109).

ACE inhibitörü kullanımına bağlı gelişen angioödem atağı sırasında plazmada bradikinin ile beraber substans P miktarının da artmış olduğu saptanmıştır(110).

## **PENİSİLİN VE BETA LAKTAM ANTİBİYOTİKLER**

Beta-laktam antibiyotikler, hepsinde ortak olan beta laktam halkasını taşırlar. Penisilinler; aminopenisilinler (ör: amoksilin), sefalosporinler, karbapenemler (ör: imipenem) ve monobaktamlar (ör: aztreonam) bu gruptadırlar. Penisilin ve diğer beta laktam antibiyotikler insanlarda alerjik reaksiyona yol açan ilaçların başında gelir. İnsanların yaklaşık %10' u penisilinlere alerjik olduğunu ifade etse de yapılan testlerle bunların %90'ında gerçek bir alerjinin olmadığı gösterilmiştir(111,112).

Penisiline bağlı bir alerjik reaksiyon gelişme ihtimali, her bir tedavi kürü için %0.7-10' dur. En sık görülen reaksiyonlar, genellikle makülopapüler veya ürtikeryel döküntülerdir. Anafilaktik reaksiyonlar çok nadirdir. Benzatin penisilin ile premedikasyon tedavisi alan 1740 hastanın ortalama 3,4 yıl takip edilmesi ile yapılan bir çalışmada, alerjik reaksiyon ihtimalinin %3.2, anafilaksi oranının 10.000 enjeksiyonda 1.2, fatal reaksiyonun ise 32.000 enjeksiyonda bir olduğu saptanmıştır(113,114).

Penisiline karşı alerjik reaksiyon geçirme ihtimalinin en yüksek olduğu yaş grubu 20-49 yaşları arasındaki erişkinlerdir. Çoğunlukla sanıldığı gibi aksine, atopik bünyeli kişilerde penisilin alerjisi görülme ihtimali atopik olmayanlara nazaran daha fazla değildir, ancak atopiklerde penisilin alerjisi çok daha ağır seyreder. Beta laktam dışı bir antibiyotiğe karşı alerjisi olan hastalarda, penisiline karşı alerji gelişme ihtimali daha yüksektir. Daha önce penisiline karşı alerjik reaksiyon geçirmiş olan hastalarda penisilinlere karşı alerjik reaksiyon oluşma ihtimali 4-6 kat daha fazladır(114).

Sefalosporinler molekül yapısı penisilinlere çok benzeyen, Penisilin molekülündeki beş üyeli tiyazolidin yerine altı üyeli dihidrotiyazin halkası bulunan beta laktam grubu antibiyotiklerdir. Sefalosporinlerle, penisilinlere kıyasla daha az anafilaksi olgusu bildirilmiştir. Penisilinlerle sefalosporinler arasında ne oranda çapraz tepkime olduğu tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda penisilinlerle sefalosporinler arasında eski çalışmalara nazaran yüksek oranda çapraz tepkime olmadığını saptanmıştır(115). Sefalosporinlerin alerjenik determinantları tam olarak bilinmemekle beraber, bu ilaçlara karşı olan immun cevapların molekülün çekirdek kısmına karşı değil, yan zincire karşı olduğu düşünülmektedir. Bir sefalosporine karşı alerjik reaksiyon verdiği halde, diğer bir sefalosporine hiçbir tepki vermeyen vakalar bildirilmektedir(116).

Monobaktamlar, diğer beta laktam antibiyotiklerdeki bisiklik halka yerine monosiklik halka yapısını içeren bir beta laktam grubu antibiyotiktir. Bu

grupta klinik olarak bulunan tek antibiyotik, aztreonam' dır. Aztreonam, penisilin ve sefalosporinlere nazaran daha az alerjiktir. Yapılan çalışmalarda penisilinlere alerjik olan bireylerde aztreonamla tepkime olmadığı gösterilmiştir ancak sefalosporinlerden yalnızca seftazidim ile aztreonam arasında çapraz tepkimeler saptanmıştır(112,117).

Karbapenemler penisiline benzer şekilde bisiklik halka içerirler. Bu gruptan iki antibiyotik olan meropenem ve imipenem ile penisilinler arasında çapraz tepkime olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada penisilinlerle alerjik tepkime öyküsü olan olguların %6-8' inde imipenemle de alerjik reaksiyon oluştuğu saptanmıştır(118).

Penisilin alındıktan sonra vücutta parçalanmakta beta laktam halkası açılarak serum proteinlerine ve membranlara bağlı proteinlere bağlanmaktadır. Ortaya çıkan antijenik yapı penicilloyl determinant (Benzyl penicilloyl, BPO) olarak bilinir. Penisilin alan hastalarda, dominant immün cevapları ortaya çıkarır. Proteine bağlanan penisilin moleküllerinin %95'i, penicilloyl türevleri olduğu için bu gruba major determinant denilmektedir. Penisilin, aynı zamanda diğer metabolik yollardan parçalanarak değişik antijenik determinantlara (penisilat ve penilat gibi) dönüşmektedir. Bunlar, az miktarlardadır ve değişik immün cevapları uyatabilmektedir, bunlara minor determinant denilmektedir. Anafilaksi gibi ciddi alerjik reaksiyonlardan minör determinantlar sorumludurlar(114).

Penisilin ilaç alerjisinde Gell ve Coombs sınıflamasında bulunan 4 türlü immünopatolojik reaksiyonlardan her biri görülebilir. rnek olarak Tip 1 için ürtiker ve anafilaksi, Tip 2 için hemolitik anemi, sitopeniler, interstisyel nefrit, Tip 3 için serum hastalığı ve ilaç ateşi, Tip 4 için kontakt dermatit gelişimi verilebilir(114).

Penisilin alımından sonra gelişen ilaç alerjisi kliniğinde anafilaktik şok,ürtiker ve bronkospazm gibi ani reaksiyonlar, ilacın alımından veya

enjeksiyonundan sonraki 1 saat içinde gelişir. Hızlanmış reaksiyonlar, ürtiker, anjioödem, bronkospazm ve stridordur. İlaç alımından 1-72 saat içinde ortaya çıkar. Geç reaksiyonlar, ilacın alımından 3 gün sonra ortaya çıkar, çoğunlukla mükokütanöz (döküntüler, ekfoliyatif dermatit) veya hematolojik (anemi, trombositopeni, nötropeni) tipte olur.

Penisilin alerjisi teşhisi klinik olarak konulamamaktadır, bu nedenle penisilin ile herhangi bir Ig E'ye bağlı reaksiyon öyküsü veren her hastaya penisilin deri testi yapılmalıdır. Penisilin alerjisi olan hastalara MDM (minör determinant) ve BPO (majör determinant) ile prik ve intradermal test yapılması hemen hemen kesin sonuçlar vermektedir. Penisilin deri testlerinden birinin pozitif bulunması durumunda, %39-100 ihtimal ile alerjik reaksiyon gelişeceğini göstermektedir. Birçok çalışmada, alerjik reaksiyon hikayesi olan hastaların %80'inden fazlasında deri testlerinin negatif olduğu gösterilmiştir. Anafilaksi ya da yaygın ürtiker hikayesi olan 326 hastanın, sadece % 13.2'sinde deri testleri pozitif bulunmuştur(97,114).



#### IV. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2010-2012 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Erişkin Alerji-İmmünoloji polikliniğine ilaç alerjisi varlığı veya ilaç alerjisi şüphesi nedeni ile ayaktan başvuran 219 olguya uygulanan "İlaç Alerjisinin Değerlendirilmesi" anketleri uygulanarak yapılmıştır. 9 olgu dış merkezlerde ilaç alerjisi tanısı almış olup, polikliniğimize cerrahi operasyon öncesi ilaç provokasyon testi yapılması amacıyla ve besin, polen alerjisi araştırılması amacı ile başvurmuşlardır. 210 olgu ise daha öncesinde ilaç kullanımı sonrasında birtakım reaksiyon gelişmesi nedeni ile sağlık kuruluşları tarafından yönlendirilen veya kendi isteği ile polikliniğimize başvuran hastalardan oluşmaktadır. Hastalara yapılan anket ile hastaların sosyodemografik özellikleri, ek hastalık öyküsü varlığı, alerjik hastalık birlikteliği varlığı, ailede ilaç alerjisi öyküsü varlığı, reaksiyon görülen ilaçların hangileri olduğu, hangi klinik bulguların ne sıklıkla görüldüğü gibi parametreler araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların verileri, poliklinikte hasta kayıtlarından yararlanılarak, retrospektif olarak dosya taraması yapılarak sonuçlara ulaşılmıştır.

Polikliniğimize başvuran 219 olgudan 49 olguya kendisine reçete edilen ilaçları kullanmadan önce, dış çekimi veya cerrahi operasyon öncesi test amaçlı oral ve intradermal ilaç provakasyon testi uygulanmıştır. İlaç alerjisi tanısı ile başvuran 9 olguya tanıyı doğrulamak amacı ile tekrar ilaç provakasyon testi uygulanmamıştır. 9 olgudan sadece 2 olguya dış çekimi ve cerrahi operasyon öncesi intradermal ilaç provakasyon testi uygulanmıştır.

## V. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, oran) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact Ki-Kare test, Yates Continuity Correction test ve Pearson Ki-Kare test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

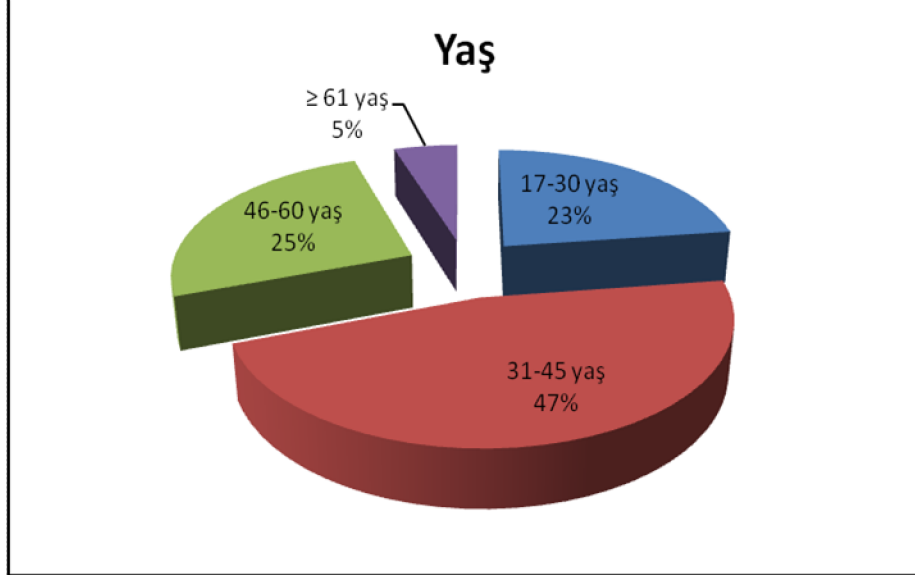
## VI. BULGULAR

Çalışma 2010-2012 yılları arasında İç Hastalıkları Anabilim Dalı Erişkin Alerji-İmmünoloji polikliniğine ilaç alerjisi varlığı veya ilaç alerjisi şüphesi ile ayaktan başvuran 219 olguya uygulanan "İlaç Alerjisinin Değerlendirilmesi" anketleri ile yapılmıştır.

**Tablo 8: Polikliniğimize Başvuran Olguların Demografik Özelliklerin Dağılımı**

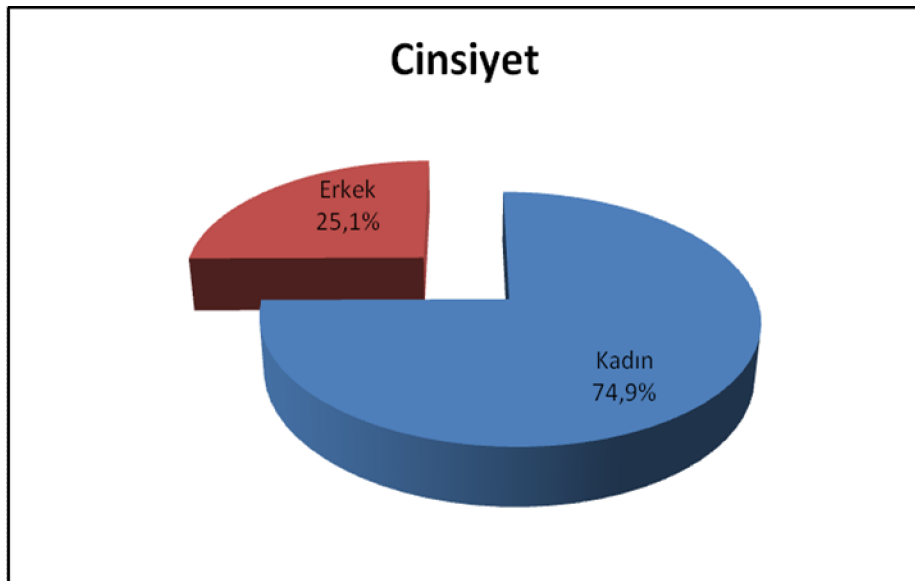
n=219		Min-Max	Ort±SD
Yaş (yıl)		17-68	39,32±11,66
		n	%
Cinsiyet	Kadın	164	74,9
	Erkek	55	25,1
Meslek	Çiftçi	2	0,9
	Emekli	16	7,3
	Ev Hanımı	108	49,3
	İşçi	17	7,8
	Memur	29	13,2
	Öğrenci	14	6,4
	Serbest Meslek	33	15,1
Eğitim Düzeyi	Okuryazar Değil	5	2,3
	İlköğretim	117	53,4
	Lise	58	26,5
	Üniversite	39	17,8
Yaş	17-30	50	22,8
	31-45	102	46,6
	46-60	56	25,6
	≥ 61	11	5,0

Olguların yaşları 17 ile 68 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması  $39,32 \pm 11,66$  yıldır. Yaşları 17-30 aralığında bulunan 50 (%22,8) olgu, 31-45 aralığında 102 (%46,6) olgu, 46-60 aralığında 56 (%25,6), 61 yaş ve üzerinde 11 (%5,0) olgu bulunmaktadır.



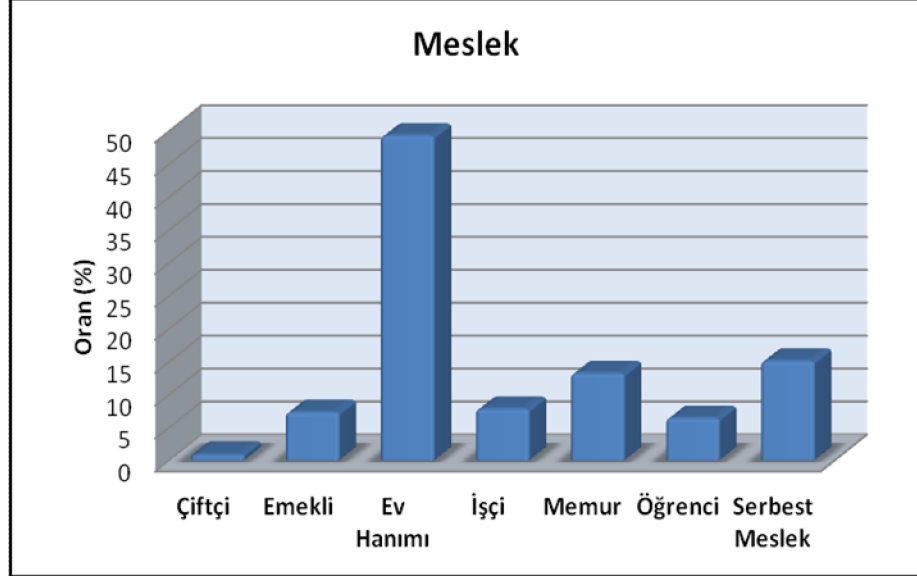
**Şekil 2 : Olguların Yaş Dağılımı**

Olguların 164'ü (%74,9) kadın, 55'i (%25,1) erkektir.



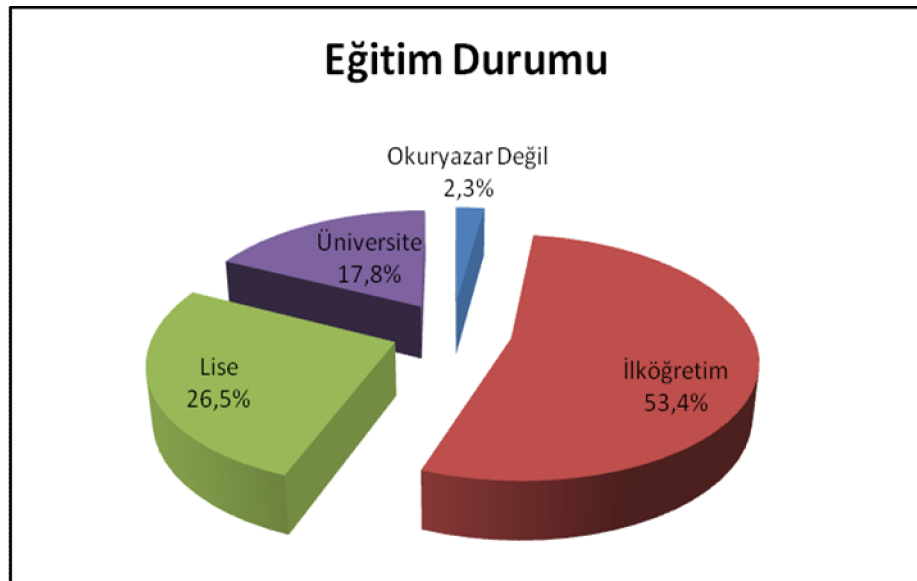
**Şekil 3: Olguların Cinsiyet Dağılımı**

Olguların 2'si (%0,9) çiftçi, 16'sı (%7,3) emekli, 108'i (%49,3) ev hanımı, 17'si (%7,8) işçi, 29'u (%13,2) memur, 14'ü (%6,4) öğrenci, 33'ü (%15,1) serbest meslek çalışandır.



Şekil 4:Olguların Meslek Dağılımı

Olguların 5'i (%2,3) okuryazar değilken, 117'si (%53,4) ilköğretim, 58'i (%26,5) lise, 39'u (%17,8) üniversite mezunudur.

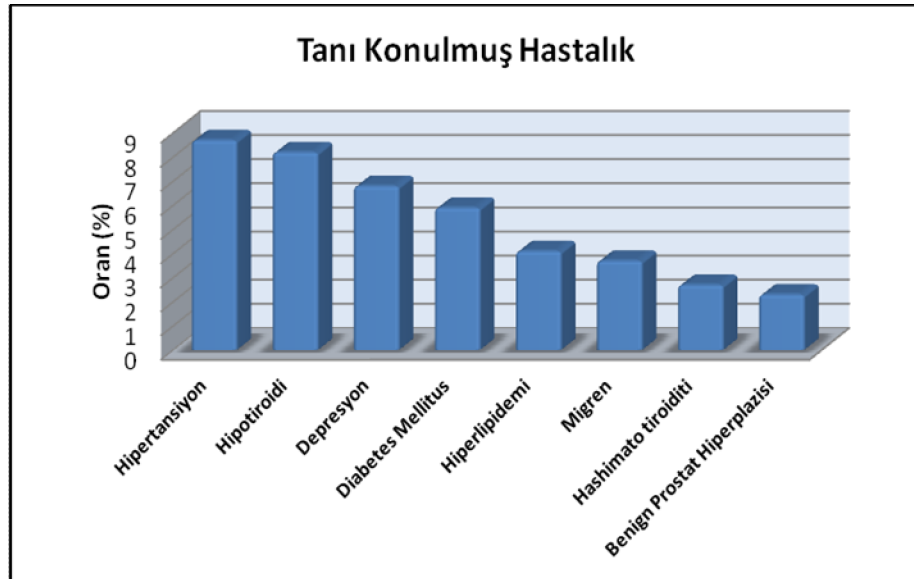


Şekil 5: Olguların Eğitim Durumu Dağılımları

**Tablo 9: Polikliniğimize Başvuru Öncesinde Var Olan, Tanı konulmuş Hastalık Dağılımı**

<b>Tanı Konulmuş Hastalık</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Yok</b>	127	58,0
<b>Var</b>	92	42,0
<b>Hipertansiyon</b>	19	8,7
<b>Hipotiroidi</b>	18	8,2
<b>Depresyon</b>	15	6,8
<b>Diabetes Mellitus</b>	13	5,9
<b>Hiperlipidemi</b>	9	4,1
<b>Migren</b>	8	3,7
<b>Hashimato Tiroiditi</b>	6	2,7
<b>Benign Prostat Hiperplazisi</b>	5	2,3
<b>Astım</b>	4	1,8
<b>Kronik Rinosinusit</b>	4	1,8
<b>Taşiaritmi</b>	4	1,9
<b>Demir Eksikliği Anemisi</b>	2	0,9
<b>Panik Bozukluk</b>	2	0,9
<b>Peptik Ülser</b>	2	0,9
<b>Romatoid Artrit</b>	2	0,9
<b>Koroner Arter Hastalığı</b>	1	0,5
<b>Multiple Skleroz</b>	1	0,5
<b>Epilepsi</b>	1	0,5
<b>Gastroözafageal Reflü Hastalığı</b>	1	0,5
<b>Graves Hastalığı</b>	1	0,5
<b>İrritabl Barsak Sendromu</b>	1	0,5
<b>Lomber Disk Hernisi</b>	1	0,5
<b>Psöriazis</b>	1	0,5

Olguların 127'sinde (%58) tanı konulmuş hastalık görülmemekte iken, 92'sinde (%42) görülmektedir. Tanı konulmuş hastalığı olan olguların 19'unda (%8,7) hipertansiyon, 18'inde (%8,2) hipotiroidi, 15'inde (%6,8) depresyon, 13'ünde (%5,9) DM, 9'unda (%4,1) hiperlipidemi, 8'inde (%3,7) migren, 6'sında (%2,7) hashimato tiroiditi, 5'inde (%2,3) benign prostat hiperplazisi görülmekte olup, diğer hastalıkların dağılımı da Tablo 2'de gösterilmektedir.

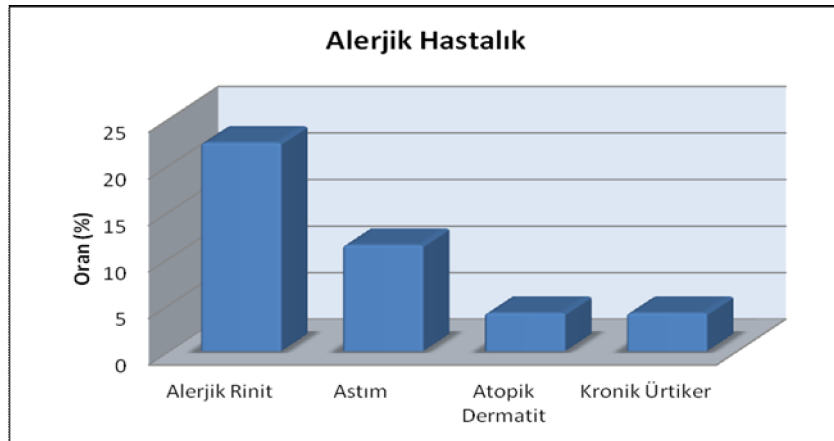


**Şekil 6: Polikliniğimize Başvuru Öncesinde Var Olan, Tanı konulmuş Hastalık Dağılımı**

**Tablo 10: Polikliniğimize Başvuru Öncesinde Var Olan, Alerjik Hastalık Birlikteliği Dağılımı**

Alerjik Hastalık	n	%
Yok	133	60,7
Var	86	39,3
Alerjik Rinit	49	22,4
Astım	25	11,4
Atopik Dermatit	9	4,1
Kronik Ürtiker	9	4,1
Besin Alerjisi	3	1,4
Venom Alerjisi	3	1,4
Alerjik Konjonktivit	1	0,5
Anafilaksi	1	0,5

Olguların 133'ünde (%60,7) alerjik hastalık birlikteliği yokken, 86 (%39,3) olguda alerjik hastalık görülmektedir. Alerjik hastalık bulunan olguların 49'unda (%22,4) alerjik rinit, 25'inde (%11,4) astım, 9'unda (%4,1) atopik dermatit, 9'unda (%4,1) kronik ürtiker birlikteliği görülmektedir. Diğer alerjik hastalıkların dağılımı Tablo 3'de gösterilmektedir.



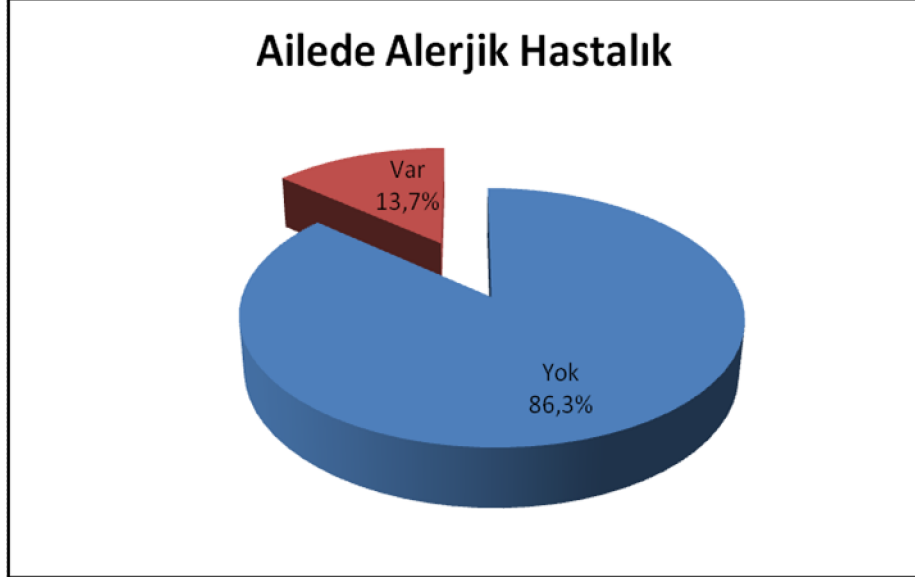
**Şekil 7: Polikliniğimize Başvuru Öncesinde Var Olan, Alerjik Hastalık Dağılımı**



**Tablo 11: Polikliniğimize Başvuran Olguların Ailesinde İlaç Alerjisi Öyküsü Dağılımı**

<b>Ailede İlaç Alerjisi Öyküsü</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Yok</b>	189	86,3
<b>Var</b>	30	13,7
<b>Annede</b>	15	50,0
<b>Babada</b>	5	16,7
<b>Kardeşte</b>	10	33,3
<b>Alerji görülen ilaç grupları</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Lokal Anestezi</b>	1	3,3
<b>NSAİ</b>	4	13,3
<b>Penisilin</b>	3	10,0
<b>Bilinmiyor</b>	22	73,3

Olguların 189'unun (%86,3) ailesinde ilaç alerjisi öyküsü görülmemekte iken, 30'unun (%13,7) ailesinde ilaç alerjisi öyküsü görülmektedir. Olguların 15'inin (%50) annesinde, 5'inin (%16,7) babasında, 10'unun da (%33,3) kardeşinde ilaç alerjisi öyküsü görülmektedir. Aile bireylerinin 1'inin (%3,3) lokal anesteziye, 4'ünün (%13,3) NSAİ grubuna, 3'ünün de (%10,0) penisilinlere alerjisi bulunmakta olup, 22'sinin (%73,3) alerjik ilaç grubu bilinmemektedir.



**Şekil 8: Polikliniğimize Başvuran Olguların Ailesinde İlaç Alerjisi Öyküsü Dağılımı**

**Tablo 12: Polikliniğimize Başvuran Olgularda İlaç Alerjisi Durumu**

		n	%
<b>İlaç Alerjisi</b>	<b>Var</b>	9	4,1
	<b>Şüphesi var</b>	210	95,9
<b>Başvuru Şekli</b>	<b>İlk Başvuru</b>	210	95,9
	<b>Takipli Hasta</b>	9	4,1

Polikliniğimize başvuran olguların 210'u (%95,9) ilaç alerjisi şüphesi ile ilk başvurusunu yapmışken, 9'u (%4,1) daha öncesinde ilaç alerjisi tanısı alan takipli hastalardır.



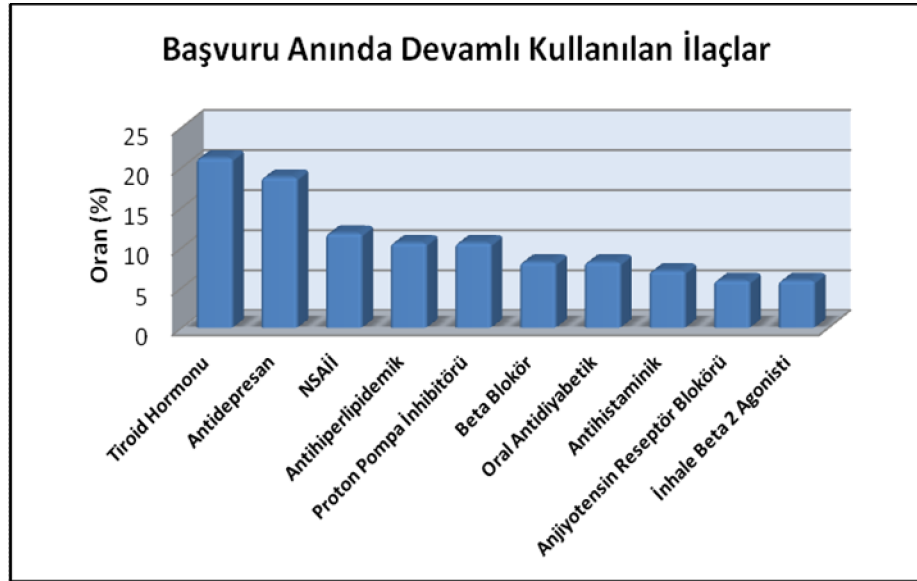
**Şekil 9: Polikliniğimize Başvuran Olgularda İlaç Alerjisi Durumu**

**Tablo 13: Polikliniğimize Başvuru Anında Devamlı İlaç Kullanımı ve Kullanılan İlaç Grupları Dağılımı**

<b>Başvuru Anında Devamlı İlaç Kullanımı</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Bilinmiyor</b>	3	1,4
<b>Yok</b>	131	59,8
<b>Var</b>	85	38,8
<b>Tiroid Hormonu</b>	18	21,2
<b>Antidepresan</b>	16	18,8
<b>NSAİİ</b>	10	11,8
<b>Antihiperlipidemik</b>	9	10,6
<b>Proton Pompa İnhibitörü</b>	9	10,6
<b>Beta Blokör</b>	7	8,2
<b>Oral Antidiyabetik</b>	7	8,2
<b>Antihistaminik</b>	6	7,1
<b>Anjiyotensin Reseptör Blokörü</b>	5	5,9
<b>İnhale Beta 2 Agonisti</b>	5	5,9
<b>Oral Demir Preperatı</b>	4	4,7
<b>Antiagregan</b>	4	4,7
<b>ACE İnhibitörü</b>	3	3,5
<b>İnhale Steroid</b>	3	3,5
<b>Lökotrien Reseptör Antagonisti</b>	3	3,5
<b>Steroid</b>	3	3,5
<b>Kalsiyum Kanal Blokörü</b>	2	2,4
<b>Antitiroid</b>	2	2,4
<b>Antimetabolit ilaç</b>	2	2,4
<b>İnsülin</b>	2	2,4
<b>Anksiyolitik</b>	1	1,2
<b>Beta Laktam Antibiyotik</b>	1	1,2
<b>Diüretik</b>	1	1,2
<b>Mukolitik</b>	1	1,2
<b>Alfa Blokör</b>	1	1,2

Olguların 131'i (%59,8) başvuru anında devamlı ilaç kullanmamakta olup, 85'i (%38,8) kullanmakta ve 3 (%1,4) olgunun da bilgisine ulaşılamamıştır.

Başvuru anında kullanılan ilaçlar incelendiğinde; en fazla kullanılan ilaçların tiroid hormonu (%21,2), antidepresan ilaçlar (%18,8), NSAİİ (%11,8), antihiperlipidemik ilaçlar (%10,6) ve proton pompa inhibitörleri (%10,6) olduğu görülmektedir. Diğer ilaçların dağılımı Tablo 6'da gösterilmektedir.



**Şekil 10: Polikliniğimize Başvuru Anında Devamlı İlaç Kullanımı ve Kullanılan İlaç Grupları Dağılımı**

**Tablo 14: Polikliniğimize Başvuran Olgularda İlaç Reaksiyonu Özellikleri**

		Min-Max (medyan)	Ort±SD
<b>İlk Kez İlaç Reaksiyonu (n=129)</b>		1 gün-25 yıl (2 yıl)	3,87±4,78 (yıl)
<b>Son Kez İlaç Reaksiyonu (n=61)</b>		2 gün-10 yıl (21 gün)	1,03±2,31 (yıl)
		n	%
<b>Geçmişte İlaç Reaksiyonu (n=219)</b>	<b>Yok</b>	3	1,4
	<b>Bilinmiyor</b>	75	34,2
	<b>Var</b>	141	64,4
<b>İlaç Reaksiyon Sayısı (n=136)</b>	<b>1</b>	51	38,3
	<b>2</b>	60	45,1
	<b>3</b>	16	12,0
	<b>4</b>	2	1,5
	<b>5</b>	3	2,3
	<b>6</b>	1	0,8

Olguların ilk kez ilaç reaksiyonları minimum 1 gün önce, maksimum 25 yıl önce gerçekleşmiş olup, ortalaması 3,87±4,78 yıl, medyanı 2 yıldır.

Olguların son kez ilaç reaksiyonları minimum 2 gün önce, maksimum 10 yıl önce gerçekleşmiş olup, ortalaması 1,03±2,31 yıl, medyanı 21 gündür.

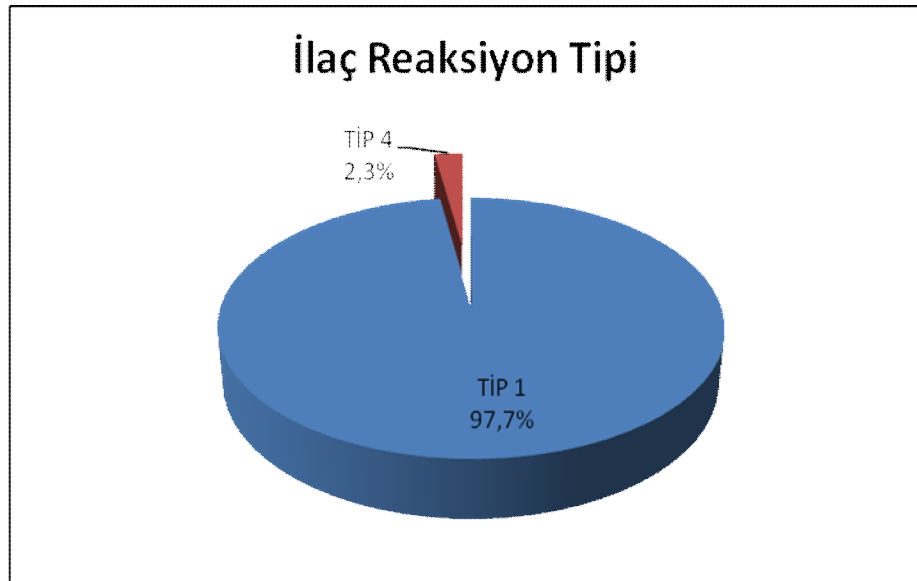
Olguların 3'ünde (%1,4) geçmişte ilaç reaksiyonu görülmemekte olup, 141'inde (%64,4) görülmektedir, 75 (%34,2) olgunun da bilgisine ulaşılammıştır.

İlaç reaksiyonu görülen olguların 51'inde (%38,3) 1 kez, 60'ında (%45,1) 2 kez, 16'sında (%12,0) 3 kez, 2'sinde (%1,5) 4 kez, 3'ünde (%2,2) 5 kez, 1'inde (%0,7) 6 kez reaksiyon görülmüştür.

**Tablo 15: İlaç Alerjisi Reaksiyon Tipi, Doktora Gitme Durumu ve Reaksiyon Gösterilen İlacın Daha Önce Kullanılma Durumu**

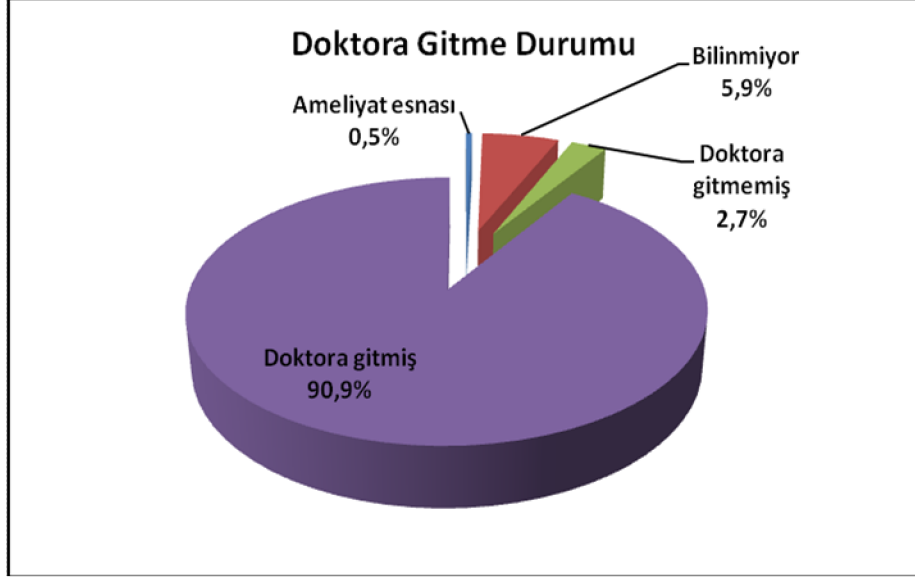
		n	%
<b>İlaç Alerjisi Reaksiyon Tipi</b>	<b>Bilinmiyor</b>	1	0,5
	<b>TİP 1</b>	213	97,3
	<b>TİP 4</b>	5	2,3
<b>Doktora Gitme durumu</b>	<b>Ameliyat esnasında görülmüş</b>	1	0,5
	<b>Bilinmiyor</b>	13	5,9
	<b>Doktora gitmemiş</b>	6	2,7
	<b>Doktora gitmiş</b>	199	90,9
<b>Reaksiyon gösterilen ilacı daha önce kullanmış mı?</b>	<b>Evet</b>	204	93,2
	<b>Hayır</b>	15	6,8

İlaç alerjisi reaksiyon tipi incelendiğinde; 213 (%97,3) olguda Tip 1, 5 (%2,3) olguda Tip 4 reaksiyon görülmektedir.



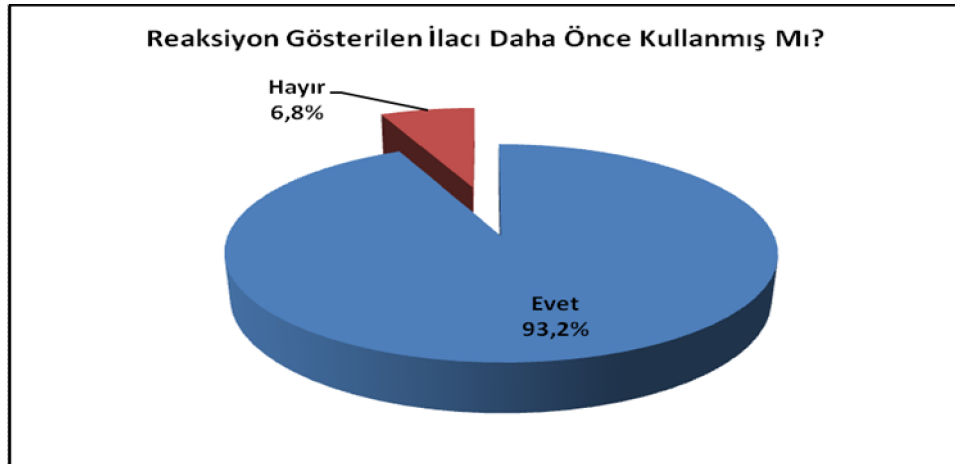
**Şekil 11: İlaç Alerjisi Reaksiyon Tipi**

İlaç reaksiyonu görülen olgularda 1'inde (%0,5) ameliyat esnasında reaksiyon görülmüşken, 6'sı (%2,7) reaksiyon sırasında veya sonrasında doktora gitmemiş, 198'i (%90,4) reaksiyon olduğu sırada doktora gitmiş, 13'ünün de (%5,9) doktora gidip gitmediği bilinmemektedir.



**Şekil 12: İlaç Reaksiyonu Görülen Olgularda Doktora Gitme Durumu**

Reaksiyon gösterilen ilacın daha öncesinde kullanılma durumuna bakıldığında olguların 204'ü (%93,2) reaksiyon gösterilen ilacı daha öncesinde kullanmış olup, 15 (%6,8) olgu reaksiyon gösterilen ilacı daha öncesinde kullanmamıştır.



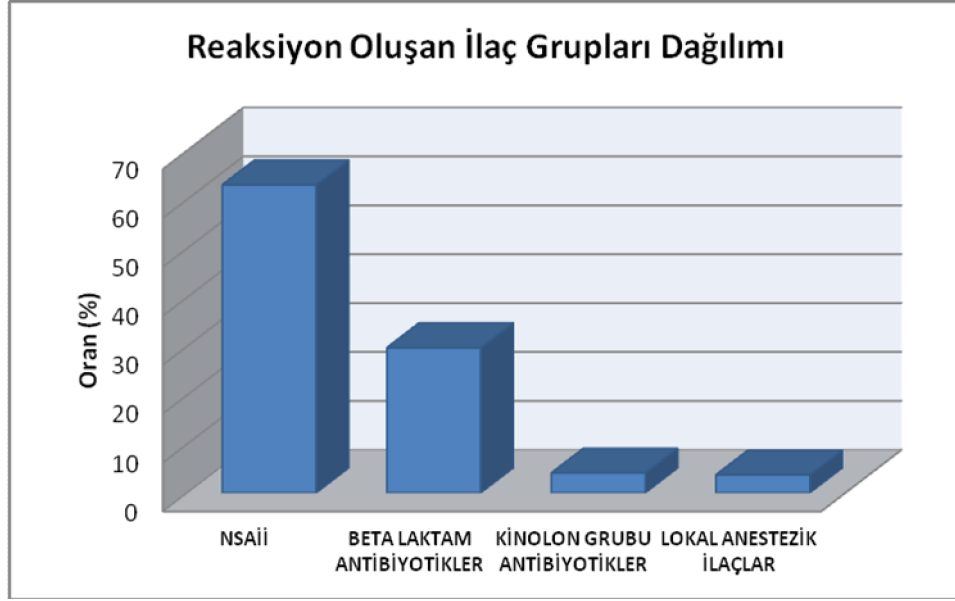
**Şekil 13: Reaksiyon Gösterilen İlacın Daha Öncesinde Kullanılma Durumu Dağılımı**



**Tablo 16: İlaç Alerjisi Oluşumundan Sorumlu, Kullanılmış İlaçların Grupları**

n=219	n	%
		63,
NSAİİ	138	0
		29,
BETA LAKTAM ANTİBİYOTİKLER	65	7
KİNOLON GRUBU ANTİBİYOTİKLER	9	4,1
LOKAL ANESTEZİK İLAÇLAR	8	3,7
İLAÇLARIN İSİMLERİNİ BİLMİYOR	5	2,3
PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ	5	2,3
GENEL İNHALER ANESTEZİK	2	0,9
MAKROLİD GRUBU ANTİBİYOTİK	8	3,7
ANTİDEPRESAN İLAÇLAR	2	0,9
ANTİFUNGAL İLAÇLAR	1	0,5
ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR	2	0,9
ANTİTİROİD İLAÇLAR	1	0,5
MYORELAKSAN İLAÇLAR	3	1,4
SÜLFONAMİD GRUBU ANTİBİYOTİKLER	3	1,4
ORAL ANTİDİYABETİKLER	1	0,5
AMİNOGLİKOZİD GRUBU	1	0,5

İlaç alerjisi oluşumundan sorumlu tutulan, polikliniğimize başvuran olguların kullandıkları ilaç grupları dağılımı incelendiğinde; olguların 138'inde (%63) NSAİİ, 65'inde (%29,7) beta laktam antibiyotiklere, 9'unda (%4,1) kinolon grubu antibiyotiklere, 8'inde (%3,7) lokal anesteziyelere karşı reaksiyon geliştiği görülmektedir. Olguların 5'i de (%2,3) ilaç ismini bilmemektedir. Reaksiyon gelişen diğer ilaç gruplarının dağılımı Tablo 9'da gösterilmektedir.



**Şekil 14: İlaç Alerjisi Oluşumundan Sorumlu, Kullanılmış İlaçların Grupları**

**Tablo 17: İlaç Alerjisi Oluşumundan Sorumlu, Kullanılmış İlaçların Alt Grupları Dağılımı**

n=71	n	%
PENİSİLİNLER	55	77,5
SEFALOSPORİNLER	14	19,7
SSRI (Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri)	2	2,8
ACE İNHİBİTÖRLERİ	2	2,8
ARB (Anjiyotensin Reseptör Blokörleri)	1	1,4
BİGUANİDLER	1	1,4

İlaç alerjisi oluşumundan sorumlu tutulan, polikliniğimize başvuran olguların kullandıkları ilaçların alt grupları dağılımı incelendiğinde; 55'inde (%77,5) Penisilinler, 11'inde (%19,7) Sefalosporinler, 2'sinde (%2,8) SSRI (n=2,8) grubu ilaç kullanımı olduğu görülmektedir. Diğer ilaç alt gruplarının dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.



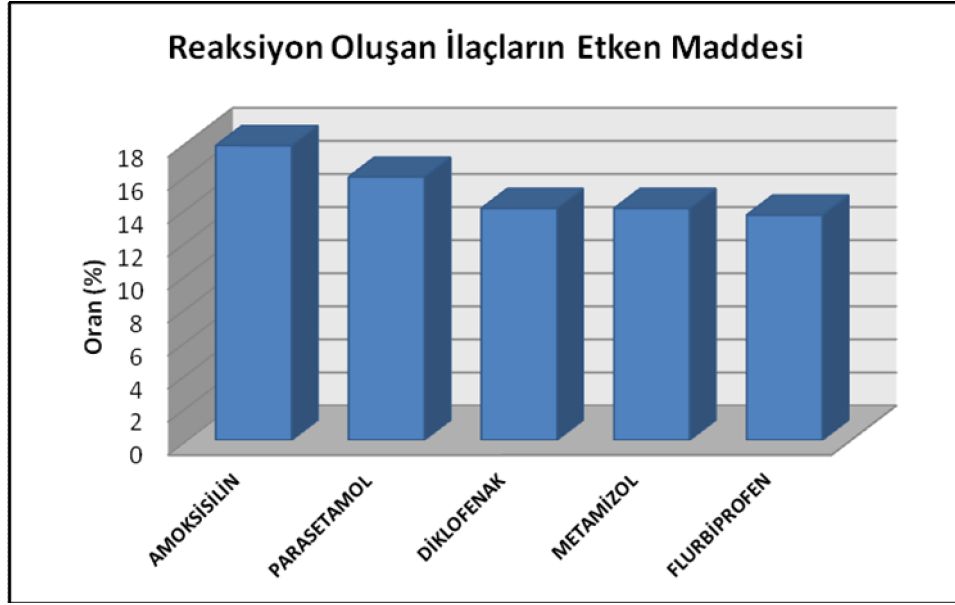
**Şekil 15: İlaç Alerjisi Oluşumundan Sorumlu, Kullanılmış İlaçların Alt Grupları Dağılımı**

**Tablo 18: İlaç Alerjisi Oluşumundan Sorumlu, Kullanılmış İlaçların Etken Maddeleri Dağılımı**

n=214	n	%
AMOKSİSİLİN	38	17,8
PARASETAMOL	34	15,9
DİKLOFENAK	30	14,0
METAMİZOL	30	14,0
FLURBİPROFEN	29	13,6
ASETİLSALİSİLİK ASİT	21	9,8
AMPİSİLİN	17	7,9
NAPROKSEN	17	7,9
DESKETOPROFEN	9	4,2
SEFUROKSİM AKSETİL	8	3,7
LİDOKAİN	7	3,3
ETODOLAK	4	1,9
KLARİTROMİSİN	4	1,9
MOKSİFLOKSASİN	4	1,9
TRİMETOPRİM SÜLFAMETAKSAZOL	4	1,9

İBUPROFEN	3	1,4
LANSOPRAZOL	3	1,4
SEFAKLOR	3	1,4
SİPROFLOKSASİN	3	1,4
AZİTROMİSİN	2	0,9
FENİRAMİDOL	2	0,9
İLACIN ETKEN MADDESİNİN İSMİNİ BİLMİYOR	2	0,9
PROPİFENAZON	2	0,9
FOSİNOPRİL	1	0,5
GENTAMİSİN	1	0,5
LEVOFLOKSASİN	1	0,5
LORAKARBEF	1	0,5
MELOKSİKAM	1	0,5
METFORMİN	1	0,5
NİMESULİD	1	0,5
PROPİLTİYOURASİL	1	0,5
RABEPRAZOL	1	0,5
SEFAZOLİN	1	0,5
SEFPODOKSİM	1	0,5
SERTRALİN	1	0,5
SİLAZAPRİL	1	0,5
SİTALOPRAM	1	0,5
TELİTROMİSİN	1	0,5
TERBİNAFİN	1	0,5
TİYOKOLŞİKOSİD	1	0,5
VALSARTAN	1	0,5

İlaç alerjisi oluşumundan sorumlu, Kullanılmış ilaçların etken maddeleri dağılımı incelendiğinde; 38 (%17,8) olguda Amoksisilin, 34'ünde (%15,9) Parasetamol, 30'unda (%14) Diklofenak, 30'unda (%14) Metamizol, 29'unda (%13,6) Flurbiprofen kullanımı olduğu görülmektedir. Diğer etken maddelerin dağılımı Tablo 11'de gösterilmektedir.



**Şekil 16: İlaç Alerjisi Oluşumundan Sorumlu, Kullanılmış İlaçların Etken Maddeleri Dağılımı**

**Tablo 19: Polikliniğimize Başvuran Hastalara Gıda Alerjisine Yönelik Yapılan Deri Prick Testi Sonuçları Dağılımı**

Gıda Alerjisi Deri Prick Testi	n	%
<b>Bakılmamış</b>	103	47,0
<b>Negatif</b>	114	52,1
<b>Pozitif</b>	2	0,9
<b>Buğday unu</b>	1	50,0
<b>Buğday unu-mısır unu-domates-portakal</b>	1	50,0

Polikliniğimize başvuran olguların 103'ünde (%47,0) gıda alerjisine yönelik deri prick testi bakılmamışken, test yapılan olguların 114'ünde (%52,1) test sonucu negatif, 2'sinde (%0,9) pozitif çıkmıştır. Pozitif olguların 1'inde buğday ununa karşı gıda alerjisi pozitif, diğerinde de buğday unu-mısır unu-domates-portakal'a karşı gıda alerjisi pozitif saptanmıştır.

**Tablo 20: Polikliniğimize Başvuran Hastalara İnhaler Alerjisine Yönelik Yapılan Deri Prick Testi Sonuçları Dağılımı**

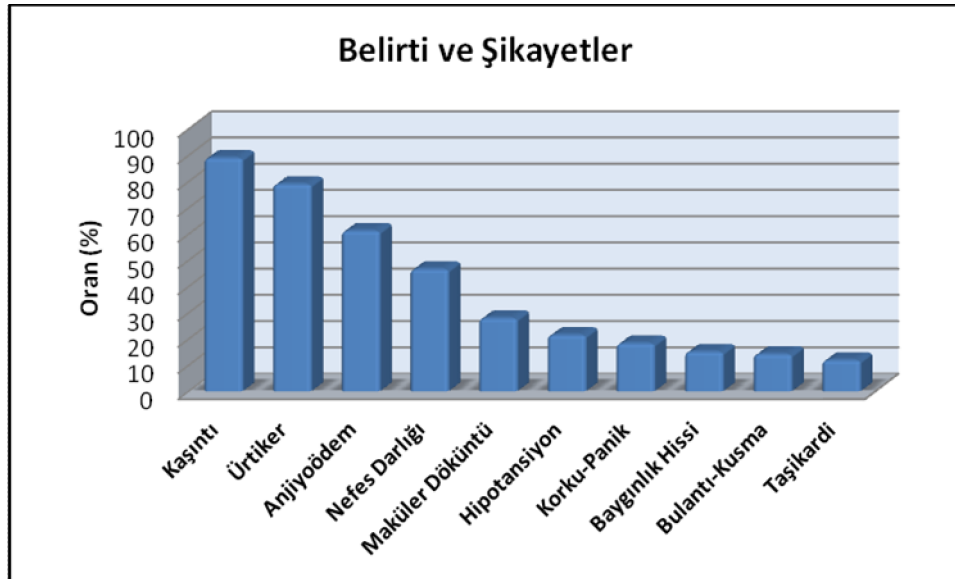
<b>İnhaler Alerjisi Deri Prick Testi</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Bakılmamış</b>	92	42,0
<b>Negatif</b>	80	36,5
<b>Pozitif</b>	47	21,5
<b>D. Farinea</b>	30	63,8
<b>D. Pteronyssinus</b>	26	55,3
<b>Olea Europaea</b>	23	48,9
<b>Grasses/Cereals</b>	22	46,8
<b>F. Excelsior</b>	4	8,5
<b>Plantago Lanceolata</b>	3	6,4
<b>Artemisia Vul.</b>	2	4,3
<b>Papulus Alba</b>	1	2,1
<b>Platanus Orientalis</b>	1	2,1

Polikliniğimize başvuran olguların 92'sinde (%42) İnhaler alerjisi deri prick testi bakılmamışken, olguların 80'inde (%36,5) İnhaler alerjisi deri prick testi sonucu negatif, 47'sinde (%21,5) pozitifdir. Test sonucu pozitif olgularda sorumlu ajanların dağılımı Tablo 13'de gösterilmektedir.

**Tablo 21: Polikliniğimize Başvuran Olgularda Görülen Belirti ve Şikayetlerin Dağılımı**

<b>Belirti ve Şikayetler</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>DERİ BELİRTİLERİ</b>		
<b>Kaşıntı</b>	195	89,0
<b>Ürtiker</b>	173	79,0
<b>Anjiyoödem</b>	134	61,2
<b>Maküler Döküntü</b>	61	27,9
<b>Büllöz Reaksiyon</b>	3	1,4
<b>Fiks İlaç Erupsiyonu</b>	1	0,5
<b>Eritrodermi</b>	1	0,5
<b>ALT VE ÜST SOLUNUM YOLLARINA AİT SEMPTOMLAR</b>		
<b>Nefes Darlığı</b>	102	46,6
<b>Öksürük</b>	11	5,0
<b>Hapşırma</b>	3	1,4
<b>Burun Akıntısı</b>	2	0,9
<b>Burun Tıkanıklığı</b>	1	0,5
<b>GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR</b>		
<b>Bulantı-Kusma</b>	31	14,2
<b>Karın Ağrısı</b>	4	1,8
<b>KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR</b>		
<b>Taşikardi</b>	26	11,9
<b>Hipotansiyon</b>	47	21,5
<b>PSİŞİK SEMPTOMLAR</b>		
<b>Korku-Panik</b>	40	18,3
<b>Baygınlık Hissi</b>	33	15,1
<b>Uyuşma</b>	1	0,5
<b>Terleme</b>	1	0,5

Olgularda gözlenen belirti ve şikayetlerin genel olarak ana gruplara göre görülme sıklığı şu şekildedir. Deri belirtileri %65.2, alt ve üst solunum yollarına ait semptomlar %13.6, gastrointestinal sistem semptomları %4.2, kardiyovasküler sistem semptomları %8.4, psişik semptomlar %8.6 oranında görülmektedir. Olguların 195'inde (%89) kaşıntı, 173'ünde (%79) ürtiker, 134'ünde (%61,2) anjiyoödem, 102'sinde (%46,6) nefes darlığı, 61'inde de (%27,9) maküler döküntü görülmektedir. Olgulardaki görülen diğer belirti ve şikayetlerin dağılımı Tablo 14'de gösterilmektedir.



**Şekil 17: Polikliniğimize Başvuran Olgularda Görülen Belirti ve Şikayetlerin Dağılımı**



**Tablo 22: Polikliniğimize Başvuran Olgulara İlaç Alerjisi Varlığına Yönelik Yapılan Oral ve İntradermal İlaç Provokasyon Testleri Sonuçları Dağılımı**

		n	%
<b>Oral İlaç</b>	<b>Bakılmamış</b>	197	90,0
<b>Provokasyon Testi</b>	<b>Negatif</b>	22	10,0
	<b>Pozitif</b>	0	0,0
<b>İntradermal İlaç</b>	<b>Bakılmamış</b>	187	85,4
<b>Provokasyon Testi</b>	<b>Negatif</b>	27	12,3
	<b>Pozitif</b>	5	2,3

Olguların 197'sinde (%90) oral ilaç provokasyon testi bakılmamışken, 22'sinde (%10) bakılmış ve sonuç negatif çıkmıştır.

Olguların 187'sinde (%85,4) intradermal ilaç provokasyon testi bakılmamışken, 27'sinde (%12,3) negatif, 5'inde (%2,3) pozitif çıkmıştır.

**Tablo 23: İlaç Alerjisi Varlığı veya İlaç Alerjisi Şüphesi Varlığının, İnhaler Deri Prick Testi Sonuçları İle Olan İlişkinin Değerlendirilmesi**

İnhaler Prick Testi	İlaç Alerjisi		p
	Şüphesi Var	Var	
	n (%)	n (%)	
<b>Pozitif</b>	45 (%37,5)	2 (%28,6)	<b>1,000</b>
<b>Negatif</b>	75 (%62,5)	5 (%71,4)	

*Fisher's Exact test*

İnhaler deri prick testi pozitifliği olması ile, Kişide ilaç alerjisi varlığı veya ilaç alerjisi şüphesi varlığı ilişkisi arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 24: İlaç Alerjisi Varlığı veya İlaç Alerjisi Şüphesi Varlığının, Polikliniğe Başvuru Öncesinde Tanı Konulmuş Hastalıklar İle Olan İlişkinin Değerlendirilmesi**

Polikliniğe Başvuru Öncesinde Tanı Konulmuş Hastalıklar	İlaç Alerjisi		<i>p</i>
	Şüphesi Var	Var	
	n (%)	n (%)	
<b>Hipertansiyon</b>	18 (%8,6)	1 (%11,1)	<b>0,565</b>
<b>Hipotiroidi</b>	16 (%7,6)	2 (%22,2)	<b>0,163</b>
<b>Depresyon</b>	15 (%7,1)	0 (%0)	<b>1,000</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>	12 (%5,7)	1 (%11,1)	<b>0,430</b>
<b>Hiperlipidemi</b>	9 (%4,3)	0 (%0)	<b>1,000</b>

*Fisher's Exact test*

Polikliniğe başvuru öncesinde olgularda tanı konulmuş hastalıkların var olması ile, Kişide ilaç alerjisi varlığı veya ilaç alerjisi şüphesi varlığı ilişkisi arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 25: İlaç Alerjisi Varlığı veya İlaç Alerjisi Şüphesi Varlığının, Polikliniğe Başvuru Öncesinde Tanı Konulmuş Alerjik Hastalıklar İle Olan İlişkinin Değerlendirilmesi**

Polikliniğe Başvuru Öncesinde Tanı Konulmuş Alerjik Hastalıklar	İlaç Alerjisi		<i>p</i>
	Şüphesi Var n (%)	Var n (%)	
Alerjik Rinit	47 (%22,4)	2 (%22,2)	<b>1,000</b>
Astım	22 (%10,5)	3 (%33,3)	<b>0,070</b>
Atopik Dermatit	9 (%4,3)	0 (%0)	<b>1,000</b>
Kronik Ürtiker	8 (%3,8)	1 (%11,1)	<b>0,319</b>

*Fisher's Exact test*

Polikliniğe başvuru öncesinde olgularda tanı konulmuş alerjik hastalıkların var olması ile, Kişide ilaç alerjisi varlığı veya ilaç alerjisi şüphesi varlığı ilişkisi arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 26: İlaç Alerjisi Varlığı veya İlaç Alerjisi Şüphesi Varlığının, Ailede İlaç Alerjisi Öyküsü İle Olan İlişkinin Değerlendirilmesi**

Ailede İlaç Alerjisi Öyküsü	İlaç Alerjisi		<i>p</i>
	Şüphesi Var n (%)	Var n (%)	
Yok	181 (%86,2)	8 (%88,9)	<b>1,000</b>
Var	29 (%13,8)	1 (%11,1)	

*Fisher's Exact test*

Ailede ilaç alerjisi öyküsü var olması ile, Kişide ilaç alerjisi varlığı veya ilaç alerjisi şüphesi varlığı ilişkisi arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 27: İlaç Alerjisi veya İlaç Alerjisi Şüphesi Var Olan Kişilerde Reaksiyon Oluşan İlaç Grubu ile Görülen Reaksiyon Sayısı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

Reaksiyon Oluşan İlaç Grubu	Reaksiyon Sayısı			p
	1 kez n (%)	2 kez n (%)	≥3 kez n (%)	
<b>NSAİİ</b>	26 (%51,0)	38 (%63,3)	16 (%22,7)	<b>0,174</b>
<b>Beta Laktam Antibiyotikler</b>	16 (%31,4)	22 (%36,7)	6 (%27,3)	<b>0,687</b>
<b>Makrolid Grubu Antibiyotikler</b>	2 (%3,9)	3 (%5,0)	2 (%9,1)	<b>0,657</b>
<b>Kinolon Grubu Antibiyotikler</b>	3 (%5,9)	1 (%1,7)	1 (%4,5)	<b>0,497</b>
<b>Lokal Anestezikler</b>	1 (%2,0)	1 (%1,7)	1 (%4,5)	<b>0,727</b>

*Pearson Ki-Kare test*

İlaç alerjisi veya ilaç alerjisi şüphesi var olan kişilerde reaksiyon oluşan ilaç grupları ile görülen reaksiyon sayısı karşılaştırılmıştır. Reaksiyon sayısı ile reaksiyon oluşan ilaç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

### **İstatistiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, oran) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact Ki-Kare test, Yates Continuity Correction test ve Pearson Ki-Kare test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## VII. TARTIŞMA

Çalışmamızda öyküsünde ilaç alerjisi tanısı veya şüphesi olan hastaları sosyodemografik özellikleri, klinik özellikleri açısından ve hangi ilaçlar ile reaksiyon gösterdikleri açısından araştırmayı amaçladık.

2010-2012 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Erişkin Alerji-İmmünoloji polikliniğine ilaç alerjisi varlığı veya ilaç alerjisi şüphesi nedeni ile ayaktan başvuran 219 olguya uygulanan "İlaç Alerjisinin Değerlendirilmesi" anketleri hastaların dosyaları retrospektif incelenerek araştırılmıştır. 9 olgu dış merkezlerde ilaç alerjisi tanısı almış olup, 210 olgu ise daha öncesinde ilaç kullanımı sonrası birtakım reaksiyonlar görülmesi nedeni ile sağlık kuruluşları tarafından yönlendirilen veya kendi isteği ile polikliniğimize başvuran hastalardan oluşmaktadır. Dış merkezde konulan ilaç alerjisi tanısı ile başvuran 9 olguya tanıyı doğrulamak amacı ile kliniğimizde tekrar ilaç provakasyon testleri uygulanmamıştır. 9 olgudan sadece 2 olguya dış çekimi ve cerrahi operasyon operasyon öncesi reaksiyon görülebilme ihtimaline karşılık intradermal ilaç provakasyon testi uygulanmış, negatif saptanmıştır. 219 olgudan 49 olguya kendisine reçete edilen ilaçları kullanmadan önce, dış çekimi veya cerrahi operasyon öncesi test amaçlı oral ve intradermal ilaç provakasyon testleri uygulanmış, 5 olguda intradermal ilaç provakasyon testi pozitif saptanmıştır.

Ülkemiz geneli için herhangi bir sebeple hastaneye başvuran hastaların sosyodemografik özelliklerini gösteren genel bir çalışma bulunmamaktadır. Bazı hastanelerde yapılan hasta memnuniyet anketi tarzındaki çalışmalar ile o hastaneye başvuran hastaların sosyodemografik özellikleri hakkında bilgi edinebilmekteyiz. Yapılan çalışmalara bakacak olursak 2010 yılında Dicle üniversitesine başvuran ayaktan ve yatan 820 hastanın yaklaşık 2/3'ü erkek, 1/3'ü kadın hastalardan oluştuğu, eğitim durumlarına bakıldığında %60' ı ilköğretim, %20'si lise, %7'lik bölümü ise üniversite mezunu olduğu saptanmıştır. Hastaneye başvuranların % 65' i 18-

40 yaş, % 17.8 'inin 41-50 yaş aralığında olduğu saptanmıştır (119). 2012 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi hastanesinde yatan 345 hasta ile yapılan çalışmada hastaların %61,7'si kadın, %38,3'ü erkek hastalardan oluştuğu saptanmıştır. Yaş gruplarına göre hastaların %49,3'ü 50 ve üzeri yaş grubunda, %22,6'sı 35-49 yaş grubunda ve diğerleri ise 19-34 yaş grubunda olduğu saptanmıştır. Öğrenim düzeylerine göre hastaların 70'i (%20,3) okur-yazar olmadığı, %44,6 'sının ilköğretim, %13,3' ünün lise ve %8,4 'ünün lisans mezunu olduğu saptanmıştır. Hastaların % 52,2' sinin ev hanımı, %14,4' ünün çalışmadığı, %12 'sinin işçi, %11' inin serbest meslek sahibi olduğu saptanmıştır (120). 2008 yılında Tekirdağ devlet hastanesinde yatan 1347 hasta ile yapılan başka bir çalışmada hastaların %57,3'ünün kadın, %42,7'sinin erkek hastalardan oluştuğu, hastaların yaş ortalaması  $50.67 \pm 17.52$  olduğu saptanmıştır. Hastaların % 45,9' unun ev hanımı, %16,8' inin emekli , %14,3 'ünün işçi, %18,7' sinin serbest meslek sahibi, %4,3 ' ünün memur olduğu saptanmıştır (121).

TÜİK 2012 yılı adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçlarına göre ülkemizin nüfusu 75.627.384, Manisa ilinin nüfusu 1.346.162 olarak saptanmıştır. Cinsiyet dağılımında erkek nüfus 673. 700 , kadın nüfus 672.462 'dir. Ortalama yaş 33.62' dir. 15-64 yaş aralığı nüfus 930.221, 65 yaş ve üstü nüfus 128.751 ' dir. Manisa ili eğitim durumu %3.5 okur yazar değil, % 33.1 ilkokul, %22 ilköğretim veya ortaokul, %14.9 lise, %7.2 üniversite mezunu olarak saptanmıştır. Manisa ilinde bulunanların meslek dağılımı ile ilgili kesin bir veriye ulaşılamamıştır (122) .

Çalışmamızdaki hastaların 55'i (%25,1) erkek, 164'ü (%74,9) kadındı. Hastalarımızın yaşları 17 ile 68 yaş arasında değişmekte olup, ortalaması  $39,32 \pm 11,66$  yaştır. Olgularımızın % 72,1' ini 31-60 yaş arasındaki hastalar oluşturmaktadırlar. Hastalarımızın 108'inin (%49,3) ev hanımı olduğunu saptadık. En çok başvuran diğer hastalar ise 33 kişi olarak (%15,1) serbest meslek çalışanları ve 29 kişi olarak (%13,2) memur olarak saptandı. Eğitim durumu bakımından olgularımızın 117'si (%53,4) ilköğretim, 58'i

(%26,5) lise, 39'u (%17,8) üniversite mezunu olduğunu, 5 kişinin (%2,3) okuryazar olmadığını saptadık.

Yapılan çalışmalarda genellikle hastaneye ayaktan veya yatarak başvuran hastaların çoğunluğunu kadın hastalar oluşturmaktadır. Bizde çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi başvuran hastaların yaklaşık 2/3' ünün kadınlardan oluştuğu saptadık. İlaç alerjisi ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kadınlarda ilaç alerjisi görülme sıklığı erkeklere göre genellikle 2-3 kat daha fazla görülmektedir (7,22,23). Biz bu çalışmamızda kadınlarda ilaç alerjisi öyküsünün erkeklere göre 3 kat daha fazla olduğunu saptadık. Bu bulgu literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur. Hastalarımızın büyük bir çoğunluğunun eğitim durumunun ilköğretim mezunu olduğunu saptadık. Bu saptadığımız bulgu Manisa ilinin sosyodemografik verileri ile uyumludur. Çalışmamızda başvuran hastaların yarısını ev hanımları oluşturmaktadır. Bu durumu diğer mesleklerde çalışan kişilerin mesai saatleri içerisinde hastaneye başvurularını ertelemelerine, hastalığını yeteri kadar önemsememelerine bağlı olduğunu düşünüyoruz. Ev hanımlarının hastaneye başvuru, tanı, tedavi süreleri için yeterli zamana fazlasıyla sahip olmalarının bu sonucu doğurduğunu düşünüyoruz.

Hastalarda mevcut olan bazı hastalıklar alerjik reaksiyon riskini çoğaltabilir. Örneğin aminopenisilin kullanımı sonrası makülopapüler döküntüler, atipik veya anormal lenfositlerin var olduğu Epstein Barr Virüs (EBV) enfeksiyonlarında ve lösemilerde karşımıza daha sıklıkla çıkabilmektedir (27,28). Biz de çalışmamızda polikliniğimize başvuru öncesinde var olan, tanı konulmuş hastalık varlığını araştırdık. Olguların 127'sinde (%58) tanı konulmuş hastalık saptanmamış iken, 92'sinde (%42) herhangi bir hastalık mevcut olduğu saptandı. Hastalarda en sık olarak 19'unda (%8,7) hipertansiyon, 18'inde (%8,2) hipotiroidi, 15'inde (%6,8) depresyon, 13'ünde (%5,9) Diyabetes Mellitus tanısı olduğu saptandı. Bu olgularda yaptığımız ilaç alerjisi varlığı veya ilaç alerjisi şüphesi varlığının, polikliniğe başvuru öncesinde tanı konulmuş hastalıklar ile olan ilişkisinin

değerlendirilmesinde olgularda tanı konulmuş hastalıkların var olması ile, kişide ilaç alerjisi varlığı veya ilaç alerjisi şüphesi ilişkisi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda kendisinde veya ailesinde alerjik rinit,alerjik astım veya atopik dermatit gibi hastalık öyküsü olan atopik kişilerde ilaç alerjisi sıklığında belirgin bir artış olmadığı ancak özellikle astımı olan kişilerde ilaç alerjisi geliştiğinde klinik sonuçların daha ciddi olabildiği saptanmıştır (19). Başvuru sırasında değerlendirilen olguların 133'ünde (%60,7) alerjik hastalık saptanmamış iken, 86 (%39,3) olguda alerjik hastalık varlığı görülmektedir. Alerjik hastalık bulunan olguların 49'unda (%22,4) alerjik rinit, 25'inde (%11,4) astım, 9'unda (%4,1) atopik dermatit, 9'unda (%4,1) kronik ürtiker olduğu saptanmıştır. Polikliniğe başvuru öncesinde olgularda tanı konulmuş alerjik hastalıkların var olması ile, kişide ilaç alerjisi varlığı veya ilaç alerjisi şüphesi ilişkisi değerlendirildiğinde ise kişide alerjik hastalık olması istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Bulgular literatür ile uyumlu saptandı.

Kişinin ailesinde ilaç alerjisi öyküsü bulunması ise kendisinde ilaç alerjisi oluşma riskini 15 kat arttırdığı rapor edilmiştir (26). Biz de çalışmamızda ailede ilaç alerjisi öyküsü varlığını araştırdık. Olguların 189'unun (%86,3) ailesinde ilaç alerjisi öyküsü görülmemekte iken, 30'unun (%13,7) ailesinde ilaç alerjisi öyküsü görülmektedir. Olguların 15'inin (%50) annesinde, 5'inin (%16,7) babasında, 10'unun da (%33,3) kardeşinde ilaç alerjisi öyküsü görülmektedir. Ailede ilaç alerjisi öyküsü ile kişide ilaç alerjisi varlığı veya ilaç alerjisi şüphesi ilişkisi değerlendirildiğinde ise ailede ilaç alerjisinin olması istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Bu bulguyu literatür bilgisi ile uyumsuz saptadık. Bu durumun hastaların aile öyküsünü yeteri kadar bilememelerine bağladık.

Öyküsünde daha öncesinde bir veya daha fazla ilaca karşı alerjik reaksiyon tarifleyen kişiler ilaç alerjisi açısından artmış bir risk taşırlar.



Çalışmamızdaki olguların 3'ünde (%1,4) geçmişte ilaç reaksiyonu görülmemekte olup, 141'inde (%64,4) görülmektedir, 75 (%34,2) olgunun da bilgisine ulaşılamamıştır. İlaç alerjisi reaksiyonu görülen olguların 51'inde (%38,3) 1 kez, 60'ında (%45,1) 2 kez, 16'sında (%12,0) 3 kez, 2'sinde (%1,5) 4 kez, 3'ünde (%2,2) 5 kez, 1'inde (%0,7) 6 kez reaksiyon görülmüştür. Literatür ile uyumlu olarak hastalarda genellikle öncesinde ilaç reaksiyonu mevcut olduğu saptanmıştır.

İlaçlarla karşılaşma sıklığının alerji gelişmesinde önemli olduğu bilinmektedir. Bir kişi ne kadar sık ilaç ile karşılaşır, o kadar alerjik reaksiyon geliştirme riski taşır (19). Olgularımızda reaksiyon görülen ilacın daha öncesinde kullanılma durumuna bakıldığında olguların 204'ü (%93,2) reaksiyon gösterilen ilacı daha öncesinde kullanmış olup, 15 (%6,8) olgu reaksiyon gösterilen ilacı daha öncesinde kullanmamıştır. Bu saptanan bulgu literatür bilgileri ile uyumlu görülmektedir.

Ig E aracılıklı mekanizma sonucu oluşan Tip -1 ( Erken Tip ) aşırı duyarlılık en sık karşılaşılan hipersensitivite reaksiyonudur. Reaksiyon sonucunda kişide ürtiker, angioödem, üst hava yolu ödemi, bronkospazm, hipotansiyon, şok, anafilaksi gibi klinik durumlar gelişebilmektedir(38). Tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonunda T lenfositler aracılığı ile hipersensitivite reaksiyonu, doku hasarı gerçekleşmektedir. Bu mekanizma aracılığı ile kişide makulopapüler döküntüler, büllöz deri reaksiyonları, kontakt dermatit, akut generalize ekzantamatöz püstüloz (AGEP) gelişebilmektedir. Hastalarımız ilaç alerjisi reaksiyon tipi açısından incelendiğinde; 213 (%97,3) olguda Tip 1, 5 (%2,3) olguda Tip 4 reaksiyon görüldüğü saptanmıştır. Bu saptanan bulgu literatür verileri ile uyumludur.

Türkiye'de kişi başına düşen ilaç tüketimi oldukça düşüktür. 2011 yılında dolar bazında kişi başına ilaç tüketimi Türkiye'de 123 dolar iken 2012 yılında kişi başına ilaç tüketimi %13,7 oranında azalarak yaklaşık 106,2 dolar olmuştur. Türkiye'de kutu bazında kişi başı ilaç tüketimi 2012 yılında bir

önceki yıla göre %1,6 artış göstererek 23,4 kutu olarak gerçekleşmiştir. Türkiye ilaç pazarında 2012 yılında %11,8 ile antibiyotikler; değer bazında en çok harcama yapılan ve kullanılan ürün grubudur. 2007 yılında yapılan araştırmada ülkemizde yılda alınan 1.3 milyar kutu ilacın 222 milyon kutusunu antibiyotikler oluşturmuştur. Yine 2007 yılında yapılan araştırmada kişi başına yapılan yıllık ortalama 170 TL ' lik ilaç harcamasının 30 TL ' sini antibiyotikler oluşturmuştur (123). En sık kullanılan ilaç grubu olan antibiyotikleri; %9,6 ile romatizma ilaçları (NSAİİ, Myorelaksanlar vb.) , %9,3 ile kalp-damar sistemi ilaçları, %7,5 ile onkoloji ilaçları, %6,1 ile sinir sistemi ilaçları, %5,1 ile solunum sistemi ilaçları kullanımı izlemektedir. Bununla birlikte; 2005 yılında %18,9 paya sahip antibiyotik oranında yıllar itibarı ile azalma, %5,9 paya sahip kanserle mücadelede önemli yeri olan onkoloji ilaçları ile %3,8 paya sahip solunum sistemi ilaçları oranında ise artış eğilimi gözlenmektedir (124).

Penisilin ve diğer beta laktam antibiyotikler insanlarda alerjik reaksiyona yol açan ilaçların başında gelir. ASA ve diğer NSAİİ, ilaç yan etkilerine yol açma bakımından penisilinden sonra 2. sırada yer almaktadır. (98). İlaç alerjisi oluşumundan sorumlu tutulan, polikliniğimize başvuran olguların kullandıkları ilaç grupları dağılımı incelendiğinde; olguların 138'inde (%63) NSAİİ, 65'inde (%29,7) beta laktam antibiyotiklere, 9'unda (%4,1) kinolon grubu antibiyotiklere, 8'inde (%3,7) lokal anesteziyelere karşı reaksiyon geliştiği saptanmıştır. Bu açıdan bizim çalışmamızda NSAİİ' lar en sık reaksiyon görülen ilaçlar olarak görülmüştür. Bu bulgu literatür verileri ile uymamaktadır. Bu durumu kişilerin gelişigüzel, bilinçsiz şekilde, sık bir biçimde tekrarlayarak NSAİİ kullanımı olmasına bağlamaktayız. Baş ağrısı, kas veya eklem ağrısı gibi durumlarda hastaların tek veya 1-2 gün kullanıp tedaviyi kesmeleri, sonra yeniden aynı durum ile karşılaşmalarında aynı şekilde ilaçları kullanmaları kişilerde ilaca karşı duyarlılaşmayı arttırmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastalarda reaksiyon oluşan beta laktam antibiyotiklerin alt grupları dağılımları incelendiğinde; 55'inde (%77,5) Penisilinler, 11'inde (%19,7) sefalosporinler sorumlu olduğu saptanmıştır. Etken maddeleri dağılımları incelendiğinde; 38 (%17,8) olguda amoksisilin, 17 (%7,9) olguda ampisilin, 8 (%3,7) olguda sefuroksim aksetil, 1' er (%0,5) olguda sefpodoksim ve sefazolin ilaç alerjisinden sorumlu tutulmuştur. NSAİİ açısından etken madde dağılımları incelendiğinde 34 olguda (%15,9) parasetamol, 30'unda (%14) diklofenak, 30'unda (%14) metamizol, 29'unda (%13,6) flurbiprofen, 21' inde (%9,8) ASA, 17' sinde (%7,9) naproksen, 9' unda (%4,2) deksketoprofen, 4' ünde (%1,9) etodolak, 3' ünde (%1,4) ibuprofen sorumlu olduğu saptanmıştır.

İlaç alerjisinde klinik belirtiler, basit bir deri döküntüsünden anafilaksi ve ölüme kadar varabilen geniş bir yelpaze çerçevesinde görölmektedir. Klinik tablo birden fazla sistemi ilgilendiren anafilaksi tarzında gelişebileceği gibi, tek bir organ sistemine yönelik olarak da ortaya çıkabilir (45). Kutanöz ilaç reaksiyonları ilaç alerjilerinin en sık görölen belirtileridir. Çalışmamızda olgularda gözlenen belirti ve şikayetlerin dağılımlarını incelersek deri belirtileri %65.2, alt ve üst solunum yollarına ait semptomlar %13.6, gastrointestinal sistem semptomları %4.2, kardiyovasküler sistem semptomları %8.4, psikişik semptomlar %8.6 oranında göröldüğu saptanmıştır. Olguların 195'inde (%89) kaşıntı, 173'ünde (%79) ürtiker, 134'ünde (%61,2) anjiyoödem, 102'sinde (%46,6) nefes darlığı, 61'inde de (%27,9) maküler döküntü olduğu saptanmıştır. Olgularımızın klinik bulguları literatür verileri ile uyumlu olarak görölmüştür. Çalışmamızda hastalarımızda SJS/TEN gibi hayatı tehdit edecek reaksiyonlar görölmemiştir. Bu durumun bu kliniği olan hastaların genellikle alerji polikliniği yerine acil servis veya dermatoloji kliniklerine başvurmalarından kaynaklandığını düşünöyoruz.

Sonuç olarak ilaç alerjisi ile ilgili sosyodemografik çalışmalar genellikle seçilmiş popülasyonlar ile yapıldığından, çoğunlukla ilaç kullanımı öyküsü ve reaksiyon oluşumu gözlemine dayanması nedeni ile değişik sonuçlar elde edilmektedir. Epidemiyolojik alışmalar standardize edilmiş

linik anket soruları ve in vivo-in vitro laboratuvar testlerinin konfirme edilmesi ile beraber yapıldığında daha gerçekçi ve değerli sonuçlar meydana gelebilecektir.

## VIII. ÖZET

Yapılan bu çalışmada amacımız polikliniğimize ilaç alerjisi varlığı veya şüphesi nedeni ile başvuran hastaların sosyodemografik özelliklerinin, ek hastalık varlığının, aile öyküsünün olup olmadığının, hangi ilaçlar ile reaksiyon olduğunun, ne gibi klinik bulguların olduğunun ortaya konmasıdır.

Çalışmamız 2010-2012 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Erişkin Alerji-İmmünoloji polikliniğine ilaç alerjisi varlığı veya ilaç alerjisi şüphesi nedeni ile ayaktan başvuran 219 olguya uygulanan "İlaç Alerjisinin Değerlendirilmesi" anketleri uygulanarak yapılmıştır. Hastalara yapılan anket ile hastaların sosyodemografik özellikleri, ek hastalık öyküsü varlığı, alerjik hastalık birlikteliği varlığı, ailede ilaç alerjisi öyküsü varlığı, reaksiyon görülen ilaçların hangileri olduğu, hangi klinik bulguların ne sıklıkla görüldüğü gibi parametreler araştırılmıştır. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, oran) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact Ki-Kare test, Yates Continuity Correction test ve Pearson Ki-Kare test kullanıldı.

Çalışmamızdaki hastaların 55'i (%25,1) erkek, 164'ü (%74,9) kadındı. Hastalarımızın yaşları 17 ile 68 yaş arasında değişmekte olup, ortalaması  $39,32 \pm 11,66$  yaştır. Olgularımızın % 72,1' ini 31-60 yaş arasındaki hastalar oluşturmaktadırlar. Hastalarımızın 108'inin (%49,3) ev hanımı olduğunu saptadık. En çok başvuran diğer hastalar ise 33 kişi olarak (%15,1) serbest meslek çalışanları ve 29 kişi olarak (%13,2) memur olarak saptandı. Eğitim durumu bakımından olgularımızın 117'si (%53,4) ilköğretim, 58'i (%26,5) lise, 39'u (%17,8) üniversite mezunu olduğunu, 5 kişinin (%2,3) okuryazar olmadığını saptadık.

İlaç alerjisi oluşumundan sorumlu tutulan, polikliniğimize başvuran olguların kullandıkları ilaç grupları dağılımı incelendiğinde; olguların 138'inde (%63) NSAİİ, 65'inde (%29,7) beta laktam antibiyotiklere, 9'unda (%4,1) kinolon grubu antibiyotiklere, 8'inde (%3,7) lokal anesteziyelere karşı reaksiyon geliştiği saptanmıştır.

Çalışmamızda olgularda gözlenen belirti ve şikayetlerin dağılımını incelersek deri belirtileri %65.2, alt ve üst solunum yollarına ait semptomlar %13.6, gastrointestinal sistem semptomları %4.2, kardiyovasküler sistem semptomları %8.4,

psikişik semptomlar %8.6 oranında görüldüğü saptanmıştır. Olguların 195'inde (%89) kaşıntı, 173'ünde (%79) ürtiker, 134'ünde (%61,2) anjiyoödem, 102'sinde (%46,6) nefes darlığı, 61'inde de (%27,9) maküler döküntü olduğu saptanmıştır.

Hastalarımız ilaç alerjisi reaksiyon tipi açısından incelendiğinde; 213 (%97,3) olguda Tip 1, 5 (%2,3) olguda Tip 4 reaksiyon görüldüğü saptanmıştır.

Ailede ilaç alerjisi öyküsü ile kişide ilaç alerjisi varlığı veya ilaç alerjisi şüphesi ilişkisi değerlendirildiğinde ise ailede ilaç alerjisinin olması istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Polikliniğe başvuru öncesinde olgularda tanı konulmuş alerjik hastalıkların var olması ile, kişide ilaç alerjisi varlığı veya ilaç alerjisi şüphesi ilişkisi değerlendirildiğinde ise kişide alerjik hastalık olması istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

## IX. SUMMARY

Our aim in this study was to reveal the socio-demographic characteristics, the presence of comorbid disease, the reaction with drugs, the clinical findings and family histories of the patients that have admitted to our polyclinic because of the presence or suspicion of drug allergy.

This study was carried out by applying the "Evaluation of Drug Allergy" surveys on 219 outpatients, who have admitted to Celal Bayar University Hospital Adult Allergy-Immunology polyclinic of the Department of Internal Medicine between 2010-2012 by presence or suspicion of drug allergy. The parameters such as socio-demographic characteristics, the presence of an additional disease history, the presence of comorbid allergic disease, the presence of a family history on drug allergy, the reacting drugs, and frequency and nature of the clinical findings were investigated with surveyed patients. NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 & PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) was used for statistical analysis in the evaluation of the findings of the study. In addition to the descriptive statistical methods (Mean, Standard deviation, Median, Proportion), the Fisher's Exact Chi-Square test, Yates Continuity Correction test and Pearson's Chi-Square test was used in evaluating the research data to compare the qualitative data.

In our study, 55 patients (25.1%) were male and 164 (74.9%) were female. The ages of our patients were between 17-68 years old and the mean age was  $39.32 \pm 11.66$ . 72.1% of our patients were between the ages of 31-60. We have found that 108 (49.3%) of our patients were housewife. Among the other patients admitted most 33 people (15.1%) were self-employed and 29 people (13.2%) were civil servants. In terms of the educational status of our patients, we have found that 117 (53.4%) of them were graduated from primary school, 58 (26.5%) from high school, and 39 (17.8%) from university, and 5 were illiterate.

In the analysis of the distributions of the drug groups responsible for the drug allergy of the patients admitted to our polyclinic; it has been found that 138 (63%) of patients developed a reaction to NSAIDs, 65 (29.7%) to beta-lactam antibiotics, 9 (4.1%) to quinolone group antibiotics, and 8 (3.7%) to local anesthetics.

According to the distribution of complaints and symptoms observed in patients in our study; it has been identified that there were 65.2% skin symptoms, 13.6% upper and lower respiratory tract symptoms, 4.2% gastrointestinal symptoms, 8.4% cardiovascular system symptoms, 8.6% psychological symptoms. And it was found that 195 (89%) of the patients had pruritus, 173 (79%) had urticaria, 134 (61.2%) had angioedema, 102 (46.6%) had shortness of breath, and 61 (27.9%) had macular rash.

In terms of the drug allergy reaction type of patients; it was found that 213 (97.3%) patients had Type 1, and 5 (2.3%) patients had Type 4 reactions.

And no statistically significant relationship was found for the family history of drug allergy, in the evaluation of the correlation between the presence of family history of drug allergy and the suspicion or presence of drug allergy. Also no statistically significant relationship was found for the presence of allergic disease, in the evaluation of the correlation between the presence of allergic diseases diagnosed in patients prior to admission to the clinic and the suspicion or presence of drug allergy.



## X. KISALTMALAR

WHO: World Health Organization

WAO: World Allergy Organization

Ig: İmmünglobülin

SJS: Stevens Johnson Sendromu

NSAİİ: Non Steroid Anti İnflamatuar İlaç

TEN: Toksik Epidermal Nekrolizis

EBV: Ebstein Barr Virüs

AIDS: Acquired Immuno Deficiency Syndrome

HLA: Human Leukocyte Antigens

TCR: T Cell Receptor

CD: Cluster Differentiation

P-i: Pharmacological Interaction

MHC: Major Histocompatibility Complex

ASH: Antijen Sunan Hücre

IFN: İnterferon

TNF: Tümör Nekroz Faktör

Th: T helper

IL: İnterlökin

AGEP: Akut Generalize Ekzantamatöz Püstüloz

GM-CSF: Granülosit Monosit Koloni Stimülan Faktör

CXCL: Kemokin Ligand

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

PAS: Paraaminosalisilik Asit

ANA: Anti Nükleer Antikor

dsDNA: Çift Sarmal DNA

İNH: İzoniazid

HSV: Hipersensitivite Vaskülitleri

AKD: Alerjik Kontakt Dermatit

FİE: Fiks İlaç Erüpsiyonları  
EM: Eritema Multiforme  
PABA: Para Amino Benzoik Asit  
ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim  
LAP: Lenfadenopati  
SGPT: Serum Glutamic Pyruvic Transaminase  
ALT: Alanin Aminotransferaz  
MAO: Mono Amino Oksidaz  
ENDA: European Network for Drug Allergy  
LTT: Lenfosit Transformasyon Testi  
RAST: Radioallergosorbent Test  
FAST: Flow Sitometri Yöntemi ile Bazofil Uyarı Testi  
CAST: Hücresel Alerjen Uyarı Testi  
LT: Lökotrien  
PPL: Penicilloyl-polylysine  
MDM: Minor Determinant Karışımı  
RKM: Radyokontrast Madde  
HIV: Human Immunodeficiency Virus  
ASA: Asetilsalisilik Asit  
AÖ: Angioödem  
COX: Siklooksijenaz  
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı  
NPH: Nötral Protamin Hagedorn

## XI. KAYNAKLAR

- 1- World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital. Geneva: The Organization, 1996.
- 2- Johansson SG, Bleber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
- 3- Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis. Middleton's allergy: principles and practice: 7th Ed. China: Elsevier, 2009:1205-26.
- 4- Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309-16.
- 5- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
- 6- Ghandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003;348:1556-64.
- 7- Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology Services: Alergológica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: (Suppl. 2): 45–50.
- 8- Dantonio C, Galimberti M, Barbone B, Calamari M, Airoidi G, Campanini M, Di Pietrantonj C, Avanzi GC. Suspected acute allergic reactions: analysis of admissions to the Emergency Department of the AOU Maggiore della Carit

Hospital in Novara from 2003 to 2007. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008; 40: 122–9.

9- Classen DC, Pestonik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1991; 266: 2847–51.

10- Thong BY, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 342–47.

11- Park CS, Kim TB, Kim SL, Kim JY, Yang KA, Bae YJ, Cho YS, Moon HB. The use of an electronic medical record system for mandatory reporting of drug hypersensitivity reactions has been shown to improve the management of patients in the university hospital in Korea. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 919–25.

12- Kurt, E.; Demir, A.U.; Cadirci, O. et al. Immediate-type drug hypersensitivity and associated factors in a general population. *Allergol Immunopathol (Madr)*.2011;39:27-31.-vol.39 num 01

13- Sevim Bavbek, Ferda Öner Erkekol, Gülfem Elif Çelik et al. Self-reported prevalence of hypersensitivity reactions against drugs among medical students: does awareness cause any difference?. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2011; 20: 154–161

14-The International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. An epidemiologic study of severe anaphylactic and anaphylactoid reactions among hospital patients: methods and overall risks. *Epidemiology* 1998; 9:141–6.

15-Pradal M, Vervloet D, Drug Reactions, In: Kay AB, ed. Allergy and Allergic Diseases. London: Blackwell Science; 1997. p.1671-92.

16-Ditto AM. Drug Allergy. Chapter 17-Part A: Intraduction, Epidemiology, Classification of Adverse reactions, Immunochemical Basis, Risk Factors, Evaluation of Patients with Suspected drug Allergy, Patient Management Considerations. In: Grammer LC, Greenberger PA. Patterson's Allergic Diseases 6th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.295-334.

17-Rose EW, McCloskey WW. Glutathione in hypersensitivity to trimethoprim/sulfamethoxazole in patients with HIV infection. Ann Pharmacother 1998; 32:381.

18- Murat DAL. İlaç Allerjileri: Sınıflama ve immünopatoloji. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006, 2(23):1-4

19-Ali Kokuludağ. İlaç alerjileri. Sağlıkta Birikim Dergisi 2006 Cilt:1 Sayı:1

20-Adkinson NF. Drug allergy. In: Middleton E, Reed C, Ellis FE (eds.) Allergy , Principle and Practise. 5th edition. St. Louis: Mosby; 1998. p.1212-24.

21-Chng HH, Leong KP, Cheng YK, Tang CY, Chia FL, Tan JW, Thong BY. Elderly inpatients have drug allergy manifestations and outcome similar to the non-elderly but serious reactions are less common: results of a 9-year prospective study. Allergy 2008; 63: (Suppl 88): 379.

22-Leong KP, Thong BY, Cheng YK, Tang CY, Chng HH. Are there differences in drug allergy between the sexes? Ann Acad Med Singapore 2003; 32: 151.

23-Barranco P, Lopez-Serrano MC. General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: (Suppl 4): S61–S62.

24-Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968; 38:159.

25-Moseley EK, Sullivan TJ. Allergic reactions to antimicrobial drugs in patients with a history of prior drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:226 (Abstract).

26-Attaway NJ, Jasin HM, Sullivan TJ. Familial drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:227.

27-Cameron SJ, Richmond J. Ampicillin hypersensitivity in lymphatic leukaemia. *Scott Med J* 1971; 16:425.

28-Kerns D, Shira JE, Go S, et al. Ampicillin rash in children. Relationship to penicillin allergy and infectious mononucleosis. *Am J Dis Child* 1973; 125:187.

29-Lanctôt KL, Ghajar BM, Shear NH, Naranjo CA. Improving the diagnosis of hypersensitivity reactions associated with sulfonamides. *J Clin Pharmacol* 1994; 34:1228.

30-Adams LE, Mongey AB. Role of genetic factors in drug-related autoimmunity. *Lupus* 1994; 3:443–7.

31-B. Y-H. Thong & T-C. Tan. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011; 71:5, 684–700

- 32-Wu Y, Farrell J, Pirmohamed M, et al. Generation and characterization of antigen-specific CD4+, CD8+, and CD4+CD8+ T-cell clones from patients with carbamazepine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:973.
- 33-McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011; 364:1134.
- 34-Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:4134.
- 35-Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358:568.
- 36-Phillips E, Mallal S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Mol Diagn Ther* 2009; 13:1.
- 37- Padovan E. T-cell response in penicillin allergy. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 4:33.
- 38- Kılıç ve ark. İlaç Alerjileri. *Güncel Pediatri* 2009; 7: 76-82
- 39- Pirmohamed M, Madden S, Park BK. Idiosyncratic drug reactions. Metabolic bioactivation as a pathogenic mechanism. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:215-30.
- 40- Sevim Bavbek. İlaç alerjileri; İç hastalıkları kitabı 3.baskı (içinde) .Ankara; Güneş tıp kitabevleri, 2012:2454-2463

- 41- Coombs PR, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PR (ed). Clinical aspects of immunology. Oxford: Oxford University Press; 1968. p.575-96
- 42- Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity drug reactions. Ann Intern Med 2003;139:683-93.
- 43- Michael E, Weiss MD. Recognising drug Allergy. Postgraduate Medicine. Minneapolis 2005;117: 32.
- 44- Bahattin Çolakoğlu. İlaç Allerjileri: Klinik ve teşhis. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(23):5-12
- 45- Füsun Erdenen, Müjdat Batur Canöz. İlaç reaksiyonları ve Alerjileri. Nobel medikus 2009; 3- 3
- 46- Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. International Rheumatic Fever Study Group. Lancet 1991;337:1308-10.
- 47- Anne Marie Ditto. Drug Allergy. In: Gramer LC, Greenberger PA, eds. Patterson's Allergic Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2002. p.295-385.
- 48- Esra Adışen,Fulya Karaca,Mehmet Ali Gürer.Dermatolojide ilaç reaksiyonları. Türk Dermatoloji Dergisi 2008;2.1-5
- 49-Primeau MN, Adkinson NF Jr. Multipl drug allergy syndrome. In:Sher N, Gruchalla R, eds. Drug-induced skin disease: Mechanisms,manifestation and management. New York: Marcel Dekker;2003.



- 50- Tetsuo Shiohara. Fiks ilaç erüpsiyonu: patogenez ve tanısal testler. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology Türkçe baskı Cilt 4, Sayı 1, 2010.
- 51- Chosidow O, Roujeau JC, Revuz J. Les urgences en dermatologie. La Presse Medicale 1990; 453-455.
- 52- Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, Pnsso D, Touraine R. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Arch Dermatol 1987;123: 1166-1170.
- 53- Faith L. Chia ve Khai Pang Leong. İlaçlara karşı gelişen ağır kutanöz advers reaksiyonlar. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology Türkçe baskı Cilt 3, Sayı 1, 2008.
- 54- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994;331:1272-85.
- 55- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993;129:92-6.
- 56- Rappersberger K, Foedinger D. Treatment of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. Dermatologic Therapy 2002;15:397-408.
- 57- Şükran Köse, Arzu Didem Yalçın. Asthma Allergy Immunol 2012;10:158-162
- 58- James NG, Mujahid AR. Trombocytopenia, Beutler E, Lichtman M, Collier B, Kipps T, Seligsohn U. (eds.) Williams Hematology 6th ed. Mc Graw-Hill Medical Publishing Division, New York 2001: 1495-1539.

- 59- Van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated agranulocytosis. *Am J Hematol* 1998; 57: 206-211.
- 60- Packman C. Drug-related immune hemolytic anemia, Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, Seligsohn U. (eds.) *Williams Hematology* 6th edition. Mc Graw- Hill Medical Publishing Division, New York 2001: 657-663.
- 61-Mc Nally PR. Drug induced liver diseases, Peter Mc Nally. (ed.) *GI/Liver Secrets* Third ed. Hanley & Belfus, INC, Philadelphia 2001: 174-181.
- 62- Brady HR, Brenner BM. Acute renal failure, Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. (eds). *Harrisons Principles of Internal Medicine* 16th ed. Mc Graw Hill, New York 2005:1644- 1653.
- 63-Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity questionnaire. *Allergy* 1999; 54:999–1003.
- 64- Romano A, Demoly P. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:299-303.
- 65- Weiss ME, Adkinson NF. Diagnostic test for drug hypersensitivity. In: Tilles SA (ed). *Drug hypersensitivity. Immunol and Allergy Clin North Am.* Philadelphia: WB Saunders Company, 1998;18:731-44.
- 66- Bavbek S. İlaç allerjilerinde in vitro tanısal testler. In: Bavbek S, Mısırlıgil Z (eds). *İlaç Alerjileri*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005. p.65-84.
- 67- Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:51-63.

- 68- De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:177-89.
- 69- Sanz ML, Gamboa PM, De Weck AL. Cellular tests in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008;14:803-8.
- 70- Saito M, Yagi M, Uno K, Takanaka K. Comparative study of the usefulness of the drug-induced lymphocyte stimulation test and the leukocyte migration test in drug allergies. *Biol Pharm Bull* 2008;31:299-304.
- 71- Schmid DA, Depta JP, Pichler WJ. T cell-mediated hypersensitivity to quinolones: mechanisms and cross-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2006;36:59-69.
- 72- Torres MJ, Blanca M, Fernandez J. et al. Diagnosis of immediate reactions to betalactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
- 73- Brockow K, Romano A, Blanca M. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.
- 74- Taşkapan O, Karabudak Ö. İlaç döküntülerinde tanısal yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2008;1(1):58-67.
- 75- Oktay Taşkapan ve ark. Alerjik Hastalıkların Tanısında Yama Testleri. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics* 2012;5(2)
- 76- Friedmann PS, Arden-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(4):291-6.

- 77- Rerkpattanapipat T, Chirac AM, Demoly P. Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(4):299-304.
- 78- Aslı Gelincik. İlaç Provokasyon Testleri. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics* 2012;5(2):41-4
- 79- Bousquet PJ, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L. Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008;14(27):2792-802.
- 80- Aberer W, Kränke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(3):567-84.
- 81- Aberer W, Bircher A, Romano A , et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58(9):854-63.
- 82- Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58(10):961-72
- 83-Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59(11):1153-60.
- 84- A. Zafer Çalışkaner. İlaç Allerjileri: Küçük Moleküllü İlaç Allerjileri: Genel Anestezide Kullanılanlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2(23):38-40
- 85- Mclure HA, Rubin AP. Review of local anesthetic agents. *Minerva Anesthesiol* 2005;71:59-74.
- 86- Ferhan Özşeker. İlaç Allerjileri: Lokal Anestezikler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2(23):34-37

- 87- Greenberger PA. Drug Allergy. Chapter 17-Part B: Allergic Reactions to Individual Drugs: Local anesthetics In: Grammer LC, Greenberger PA, eds. Patterson's Allergic Diseases 6th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.355-7.
- 88- Finucane BT. Allergies to local anesthetics- the real truth. Can J Anesth 2003;50:869-74.
- 89- Aslı Gelincik. İlaç Alerjileri: Radyokontrast Maddelere Karşı Gelişen Reaksiyonlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006, 2(23):28-33
- 90- Brockow K. Contrast media hypersensitivity- scope of the problem. Toxicology 2005; 209: 189-192
- 91- Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. Allergy 2005;60:150-8.
- 92- Hagan JB. Anaphylactoid and adverse reactions to radiocontrast agents. Immunol Allergy Clin N Am 2004;24: 507-19.
- 93- Zeynep Tamay. İlaç Alerjileri: Sulfonamid Alerjisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006, 2(23):19-21
- 94- Morgan M, Gruchalla RS, Earl HS. Patients with sulfonamide antimicrobial "allergy": Are they able to tolerate sulfonamidecontaining non-antimicrobial agents? J Allergy Clin Immunol 2004;113:619.
- 95- Shapiro LE, Knowles SR, Weber E et al. Safety of celecoxib in individuals allergic to sulfonamide. Drug Safety 2003;26:187-95.

- 96- Koopmans PP, van der Ven AJ, Vree TB, et al. Pathogenesis of hypersensitivity reactions to drugs in patients with HIV infection: allergic or toxic? AIDS 1995;9:217-22.
- 97- Solensky R. Drug hypersensitivity. Med Clin N Am 2006;90:233-60.
- 98- Kalyoncu F. İlaç allerjileri. Ankara: Allerji ve İmmunoloji Bülteni; 2001. p.48-9.
- 99- Stevenson D, Simon RA, Zuraw BL. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons R, eds. Middleton's Allergy Principles and Practise. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p.1697-710.
- 100- Füsün Erdenen. İlaç Alerjileri: Aspirin ve NSAİİ Duyarlılığı. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006, 2(23):22-27
- 101- Mita H, Higashi N, Taniguchi M et al. Increase in urinary leukotriene B4 glucuronide concentration in patients with aspirin- intolerent asthma after intravenous aspirin challenge. Clin Exp Allergy 2004;34:1262-9.
- 102- Sevim Bavbek. 5.Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. Aspirin/nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç alerjisi bildirisi.
- 103- Suna Büyükköztürk. İlaç Alerjileri: Büyük Molekül Ağırlıklı İlaçlara ve Biyolojik Ajanlara Bağlı Allerjik Reaksiyonlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006, 2(23):51-54
- 104- X. JiXiong, L. Jianying, C. Yulan et al. The Human Insulin Analog Aspart can induce insulin allergy. Diabetes Care 2004;27:2084-5.

- 105- Schernthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes Care* 1993;16 (Suppl.3):155- 65.
- 106- Park KW. Protamine and protamine reactions. *Int Anesthesiol Clin* 2004;42:135-45.
- 107- Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998; 18:171.
- 108- Brown NJ, Ray WA, Snowden M, et al. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:8-13.
- 109- Ayper Somer. İlaç Alerjileri: Küçük Moleküllü İlaç Alerjileri: Diğer İlaçlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2(23):45-50
- 110- Emanuelli C, Grady EF, Madeddu P, et al. Acute ACE inhibition causes plasma extravasation in mice that is mediated by bradykinin and substance P. *Hypertension* 1998; 31:1299.
- 111- Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 201–19.
- 112- Feyzullah Çetinkaya. Penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotik alerjilerinde son görüşler. *Türk Ped Arşivi* 2008; 43: 36-9
- 113- Markowitz ML, Lue HC. Allergic reactions in rheumatic fever patients on long term benzathine penicillin G: The role of skin testing for penicillin allergy. *Pediatrics* 1996;97:981.

- 114- Nermin Güler. İlaç Alerjileri: Penisilin ve Beta Laktam İlaç Alerjileri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006, 2(23):13-18
- 115- Daulat SB, Solensky R, Earl HS, et al. Safety of cephalosporin administration to patients with histories of penicillin allergy. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 1220–2.
- 116- Igea JM, Fraj J, Davila I, et al. Allergy to cefazolin: study of in vivo cross-reactivity with other beta-lactams. Ann Allergy 1992;68:515.
- 117- Perez Pimiento A, Gomez Martinez M, Minguez Mena A, et al. Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross-allergenicity. Allergy 1997; 53: 624–5.
- 118- Prescott WA, DePestel DD, Ellis JJ, et al. Incidence of carbapenem-associated allergic-type reactions among patients with versus patients without a reported penicillin allergy. Clin Infect Dis 2004; 38: 1102–7.
- 119- Abdurrahim Emhan, Yasin Bez, Ömer Dülek. Bir üniversite hastanesine başvuran hastaların memnuniyet düzeyleri. Dicle Tıp Dergisi 2010; Cilt / Vol 37, No 3, 24
- 120- Şengül ŞİŞE, Elif Cihan ALTINEL, Mine TOKSAL. Üniversite Hastanesinde Bulunan Hastaların Hastane Hizmetleri Hakkındaki Memnuniyet Düzeyleri. Kocatepe Tıp Dergisi; 14: 1-10/Ocak 2013
- 121- Ülfıye ÇELİKKALP, Münire TEMEL, Gamze VAROL SARAÇOĞLU. Bir Kamu Hastanesinde Yatan Hastaların Hizmet Memnuniyeti. 12. Dünya Halk Sağlığı Kongresi poster sunumu (27 Nisan - 1 Mayıs 2009, İstanbul)
- 122- Türkiye İstatistik Kurumu 2012 yılı verileri



123- T.C Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel M¼d¼rl¼ę¼ Akılcı İlaç Kullanımı Őube M¼d¼rl¼ę¼ 2010 yılı verileri

124- T.C. Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı 2013 yılı 1. d¼nem İlaç Sekt¼r¼ Raporu.