T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONU İLE BAŞVURAN HASTALARDA DEPRESYON, ANKSİYETE, STRES DÜZEYLERİNİN İLAÇ PROVOKASYON TESTİ İLE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Kadriye BAŞMAK

İstanbul / 2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONU İLE BAŞVURAN HASTALARDA DEPRESYON, ANKSİYETE, STRES DÜZEYLERİNİN İLAÇ PROVOKASYON TESTİ İLE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Kadriye BAŞMAK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Nida ÖZTOP UZ

İstanbul / 2025

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimi, deneyimi, yapıcı tavrı ve yol göstericiliği ile her zaman bana ışık tutan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Zeynep Karaali'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki gelişimimde önemli bir rol üstlenen, destek ve teşvikleri ile her zaman yanımda olan başta Doç. Dr. Hanife Usta Atmaca ve Doç. Dr. Ayşegül Sakin olmak üzere emeği geçen tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanması sırasında akademik titizliği, yol göstericiliği, anlayışı, özverisi ve bilimsel yaklaşımı ile her aşamada desteğini hissettiğim, çalışmamın temelini oluşturan değerli hocam Doç. Dr. Nida Öztop Uz'a,

İç Hastalıkları ihtisasım süresince samimiyetleri ve anlayışları ile yanımda olduklarını hissettiren, bu zorlu süreci daha rahat ve anlamlı hale getirmeme katkı sağlayan Dr. Merve Büşra Kasapçı, Dr. Hatice Nur Özdemir, Dr. Mustafa Onur Yerli olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecimde tanıştığımız ilk günden itibaren bana her zaman yol göstermiş, yanımda olduğunu hissettirmiş, desteği ve samimiyetiyle bana güç vermiş değerli ablam Uzm. Dr. Gamze Akkuzu'ya,

Zorlu eğitim sürecimde anlayışları, dostlukları ve verdikleri manevi destek ile her daim motivasyon kaynağım olan değerli arkadaşlarım Dr. Zeynep Sağlık ve Irmak Baloğlu'na,

Hayatım boyunca daima yanımda olacaklarını bildiğim; sevgileri, güvenleri ve koşulsuz destekleri ile bana sonsuz bir güç veren aileme gönülden teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR LİSTESİ v
ŞEKİLLER LİSTESİ vi
KISALTMALAR vii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ 5
2.3. İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI 7
2.3.1. İlaç Alerjilerinde Risk Faktörleri 7
2.3.2. Sınıflandırma 10
2.3.2.1. İmmün Mekanizmaya Göre Sınıflandırma 10
2.3.2.2. Reaksiyonun Ortaya Çıkış Zamanına Göre Sınıflandırma 14
2.3.2.3. Reaksiyonda Ortaya Çıkan Klinik Bulgulara Göre Sınıflandırma 14
2.3.3. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarında Tanı 16
2.3.3.1. Klinik Öykü 16
2.3.3.2. Fizik Muayene 17
2.3.3.3. İn Vitro Tanı Testleri 18
2.3.3.4. İn Vivo Tanı Testleri 20
2.3.3.4.1. Deri Testleri 20
2.3.3.4.2. İlaç Provokasyon Testleri 21
2.3.3.4.2.1. İlaç Provokasyon Testinin Kullanım Nedenleri 22
2.3.3.4.2.2. İlaç Provokasyon Testlerinin Kontrendikasyonları 23

2.3.3.4.2.3. İlaç Provokasyon Testinin Uygulanması 23
2.3.3.4.2.4. İlaç Provokasyon Testinin Tanı Değeri 25
2.4. ALERJİK HASTALIKLAR İLE RUH SAĞLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 33
3.1. Hasta Seçimi 33
3.2. Anamnez ve Klinik Değerlendirme 34
3.3. Depresyon-Anksiyete-Stres Ölçeğinin (DASS-21) Uygulanması 34
3.4. İlaç Provokasyon Testi Uygulanması 36
3.5. Kontrol Grubu 36
3.6. İstatistiksel Analiz 36
4. BULGULAR 38
4.1. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ VE KOMORBİDİTELERİ 38
4.2. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALARIN İLAÇ AŞIRI DUYARLILIĞI TARİFLEDİĞİ AJANLAR 40
4.3. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALARIN İLAÇ PROVOKASYON TESTİ SONUÇLARI 43
4.4. HASTA VE KONTROL GRUBU ARASINDA DASS-21 ÖLÇEĞİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI 45
4.5. PLASEBO İLE YALANCI REAKSİYON GÖRÜLEN HASTALARIN TÜM HASTA GRUBU İLE DASS-21 PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI 46
4.5.1. Anksiyete Düzeylerinin Karşılaştırılması 46
4.5.2. Stres Düzeylerinin Karşılaştırılması 46
4.5.3. Depresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması 47
4.6. GERÇEK REAKSİYON SAPTANAN HASTALARIN DASS-21 SONUÇLARI 49

4.7. DASS-21 SONUÇLARININ PLASEBO İLE GELİŞEN YALANCI REAKSİYONLARI ÖNGÖRME GÜCÜ: ROC ANALİZİ 50
5. TARTIŞMA 54
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER 61
7. KAYNAKÇA 63

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Tip A Reaksiyonlarına ait Örnekler ve Klinik Özellikleri

Tablo 2: Tip B Reaksiyonlarına ait Örnekler ve Klinik Özellikleri

Tablo 3: Reaksiyonda Ortaya Çıkan Klinik Bulgulara Göre Sınıflandırma

Tablo 4: İn Vitro Tanı Testlerinde İmmünolojik Mekanizma ve Kullanım Alanları

Tablo 5: Bazı Antibiyotikler İçin Doz Artırımı Protokolü

Tablo 6: Bazı NSAİİ ve Diğer İlaçlar İçin Doz Artırımı Protokolü

Tablo 7: Hasta ve Kontrol Grubunun demografik verileri ve komorbiditeleri

Tablo 8: Gerçek İlaç Reaksiyonu Saptanan Ajanlar ve Yüzdeleri

Tablo 9: Hasta ve Kontrol Grubunun DASS-21 Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 10: Plasebo ile Reaksiyon Tarifleyen ve Tariflemeyen Hastaların Depresyon, Anksiyete ve Stres Şiddetine Göre Dağılımı

Tablo 11: Gerçek İlaç Reaksiyonu ve Plasebo ile Yalancı Reaksiyon Gösteren Hastaların Depresyon, Anksiyete ve Stres Puanlarının Karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: İlaç Hipersensitivite Reaksiyonu (İHR) ile Başvuran Hastalarda Şüpheli İlaç Öyküsü Olan Ajanların Dağılımı

Şekil 2: İlaç Provokasyon Testi Sonuçlarının Dağılımı

Şekil 3: Anksiyete Puanının Plasebo ile Yalancı Reaksiyonları Öngörmedeki ROC Analiz Eğrisi

Şekil 4: Stres Puanının Plasebo ile Yalancı Reaksiyonları Öngörmedeki ROC Analiz Eğrisi

Şekil 5: Depresyon Puanının Plasebo ile Yalancı Reaksiyonları Öngörmedeki ROC Analiz Eğrisi

KISALTMALAR

ABD **:** Amerika Birleşik Devletleri

ACE : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

AGEP **:** Akut Yaygın Ekzantematoz Püstüloz

AUC **:** Eğri Altında Kalan Alan

BAT **:** Bazofil Aktivasyon Testi

COX-1 **:** Siklooksijenaz 1

DASS-21 **:** Depresyon-Anksiyete-Stres Ölçeği-21

DM **:** Diyabetes Mellitus

DNA **:** Deoksiribonükleik Asit

DPT **:** Deri Prick Testi

DRESS **:** Eozinofili ve Sistemik Semptomlar Sendromu

DSM-IIIR **:** Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Üçüncü Baskı, Revize Edilmiş

EAACI **:** Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi

ELISA **:** Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi

GA **:** Güven Aralığı

HIV **:** İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

HLA **:** İnsan Lökosit Antijeni

HT **:** Hipertansiyon

^{3}H-timidin **:** Radyoajktif İşaretli Timidin

IFN-γ **:** İnterferon-gamma

IG E **:** İmmünoglobulin E

IG G **:** İmmünoglobulin G

IG M **:** İmmünoglobulin M

IQR **:** Çeyrekler Arası Açıklık

İDT **:** İntradermal Test

İHR **:** İlaç Hipersensitivite Reaksiyonları

IL **:** İnterlökin

INR : Uluslararası Normalleştirilmiş Oran

İPT : İlaç Provokasyon Testleri

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LTT : Lenfosit Transformasyon Testi

Mg : Miligram

ml : Mililitre

NSAİİ : Steroid Olmayan Anti-İnflamatuar İlaçlar

Ort : Ortalama

SD : Standart Sapma

SJS : Steven-Johnson Sendromu

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

TEN : Toksik Epidermal Nekroliz

Tc-1 : Sitotoksik T Hücre Tip 1

Th : Yardımcı T Hücre

Th-1 : Yardımcı T Hücre Tip 1

Th-2 : Yardımcı T Hücre Tip 2

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu ile Başvuran Hastalarda Depresyon, Anksiyete, Stres Düzeylerinin İlaç Provokasyon Testi ile Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Giriş: İlaç alerjileri, ilaca veya ilacın açığa çıkardığı metabolitlere karşı immün sistemin anormal aktivasyonu ile gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Psikolojik etmenler, ilaç kullanımına bağlı gelişen semptomların algısını önemli ölçüde etkileyebilir. Bu çalışmada, ilaç aşırı duyarlılık öyküsü bulunan hastalarda altta yatan depresyon, anksiyete ve stres düzeyleri ölçülmüş, psikolojik parametrelerin ilaç provokasyon testi sonucu ve plasebo kaynaklı reaksiyonlar ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli ve prospektif gözlemsel olarak planlanan çalışmamıza Ocak 2025 – Haziran 2025 tarihleri arasında İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Erişkin Alerji ve İmmünoloji Kliniği'ne ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü ile başvuran ve klinik değerlendirme ile ilaç provokasyon testi uygulanması uygun görülen 150 erişkin hasta ve ilaç alerjisi tarifi olmayan 75 kontrol hastası dahil edilmiştir. Katılımcıların demografik verileri kaydedilmiş olup Depresyon-Anksiyete-Stres Ölçeği-21 (DASS-21) uygulanmıştır. Provokasyon testi sonucuna göre hastalar plasebo ile yalancı reaksiyon, gerçek reaksiyon ve reaksiyon göstermeyen grup olarak sınıflandırılmıştır.

Bulgular: Hastaların aşırı duyarlılık reaksiyonu tariflediği en sık ilaçlar, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) (%48) ve antibiyotikler (%47,3) olarak görüldü. İlaç provokasyon testi sonucunda hastaların %80'inde reaksiyon görülmezken, %13,3'ünde plasebo ile yalancı reaksiyon, %6,7'sinde gerçek reaksiyon gelişti. Gerçek reaksiyonların %60'ı NSAİİ ajanlarla karşımıza çıkmış olup, bu hastalarda en sık kutanöz semptomlar görüldü. DASS-21 ölçeği ile değerlendirmede hasta grubunun depresyon, anksiyete ve stres düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha yüksekti. ($p<0,05$). Plasebo ile yalancı reaksiyon gösteren hastaların anksiyete ($p<0,001$), stres ($p<0,001$) ve depresyon ($p=0,005$) düzeyleri, reaksiyon göstermeyen veya gerçek reaksiyon gelişen hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Gerçek reaksiyon grubu ile plasebo grubu karşılaştırıldığında depresyon

düzeyleri benzerken ($p>0,05$), plasebo grubunun anksiyete ve stres düzeyleri önemli ölçüde daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda ilaç aşırı duyarlılık öyküsü tarifleyen hastalarda psikolojik faktörler belirgin bir rol oynamaktadır. Elde ettiğimiz bulgulara göre özellikle yüksek anksiyete ve stres düzeyleri, plasebo ile ortaya çıkan yalancı reaksiyonlarla ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar, ilaç alerjisi tanı süreci ve yönetiminde hastanın yalnızca klinik ve laboratuvar parametreleri ile değil, psikolojik faktörler açısından da değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, Depresyon, Anksiyete, Stres, DASS-21 Ölçeği

ABSTRACT

Assessment of Depression, Anxiety and Stress Levels and Their Association with Drug Provocation Test Outcomes in Patients Presenting with Drug Hypersensitivity Reactions

Background: Drug allergies are hypersensitivity reactions that occur due to abnormal activation of the immune system against a drug or its metabolites. Psychological factors may significantly influence the perception of drug-related symptoms. In this study, levels of depression, anxiety, and stress were assessed in patients with a history of drug hypersensitivity. Furthermore, the association between these psychological parameters, the outcomes of drug provocation tests, and placebo-induced reactions was evaluated.

Methods: This single-center, prospective observational study included 150 adult patients who presented with a history of drug hypersensitivity reactions and were deemed eligible for drug provocation testing, as well as 75 control patients without a history of drug allergy, between January 2025 and June 2025 at the Adult Allergy and Immunology Clinic of İstanbul Başakşehir Çam and Sakura City Hospital. Demographic data were collected from patients' records, and to evaluate the psychogenic comorbidities, the Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS-21) was administered. Additionally, according to provocation provocation test outcomes, patients were classified into three groups: placebo-induced false reactions, true reactions, and no reaction.

Results: The most frequently reported culprit drugs were nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) (48%) and antibiotics (47.3%). Drug provocation testing revealed no reaction in 80% of patients, placebo-induced false reactions in 13.3%, and true reactions in 6.7%. Among true reactions, 60% were attributed to NSAIDs, with cutaneous symptoms being the most common presentation. Compared with the control group, patients with drug hypersensitivity history had significantly higher depression, anxiety, and stress levels according to DASS-21 ($p<0.05$). Patients with placebo-induced false reactions exhibited significantly higher anxiety ($p<0.001$), stress ($p<0.001$), and depression ($p=0.005$) scores than those with no or true reactions.

While depression levels were similar between the placebo and true reaction groups ($p>0.05$), anxiety and stress levels were markedly higher in the placebo group ($p<0.001$).

Conclusion: Our findings suggest that psychological factors play a significant role in patients reporting drug hypersensitivity. Elevated anxiety and stress levels were particularly associated with placebo-induced false reactions. These results highlight the importance of considering psychological as well as clinical and laboratory parameters in the diagnosis and management of drug allergy.

Keywords: Drug hypersensitivity reactions, Depression, Anxiety, Stress, DASS-21 Scale

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlaç alerjileri, ilaçla maruziyet sonrasında ilacın kendisinin veya açığa çıkardığı metabolitlerinin immün sistemi aktive etmesi ile görülen aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Literatürde yer alan epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde, hastanede yatarak tedavisini sürdüren hastalarda istenmeyen ilaç reaksiyonlarının görülme sıklığı %10 ile %20 arasında değişmektedir. Aynı zamanda genel popülasyona bakıldığında, ilaçlara bağlı istenmeyen reaksiyonların görülme sıklığı %7 olarak belirtilmiştir. (1,2)

İlaç hipersensitivite reaksiyonları (İHR), yalnızca hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemekle kalmaz, aynı zamanda ciddi klinik sonuçlara yol açabilerek önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. İHR' de gözlemlenen klinik bulgulara baktığımızda kaşıntı, kızarıklık, makülopapüler döküntü gibi nispeten hafif dermatolojik bulgular olabileceği gibi hayatı tehdit edecek sistemik reaksiyonlar da görülebilir. Anafilaksi, şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar, organ disfonksiyonları; İHR sonrası görülen ve akut müdahale gerektiren tablolardan birkaçıdır. (3,4)

İHR sonrası karşılaşılabilecek kliniğin bu derece geniş spektrumlu olması bize ilaç alerjisi tanısının ne kadar önemli ve zor olduğunu bir kez daha göstermektedir. İHR'nin heterojen karakterde olmasının yanında hastanın geçmiş öyküsü, tanımladığı reaksiyondan kliniğe başvurma süresine kadar geçen sürenin uzunluğu, eş zamanlı kullanılan diğer ilaçların varlığı doğru tanı koymanın önündeki engeller arasında ilk sıradadır. (5)

Ayrıca tanısal testler arasında yer alan cilt prick testi, intradermal test ve patch testleri düşük sensitivite ve spesifite göstermektedir. Özellikle ciddi klinik tablo ile karşımıza çıkan Steven-Johnson sendromu (SJS), Toksik Epidermal Nekroliz (TEN), Eozinofili ve Sistemik Semptomlar Sendromu (DRESS) gibi geç tip reaksiyonlarda patch testlerinin pozitiflik oranları oldukça düşüktür. Oral provokasyon testleri ise reaksiyonun ilaçla ilişkili olup olmadığını ortaya koymakta altın standart kabul edilmektedir. Oral provokasyon testleri her ne kadar ilaç alerjisi tanısında güvenilir olsa da uygulama aşamasında kısıtlayıcı ve zorlayıcı faktörler karşımıza çıkarmaktadır. (6,7)

İHR tanısının güçlüğü nedeni ile hastalara kapsamlı ve sistematik şekilde yaklaşılması gerekmektedir. Bu süreçte, ilaç alerjisi ön tanısı ile başvuran hastalarda detaylı anamnez, fizik muayene ve gerekli durumlarda uygulanabilecek testler; yanlış tanı alınmasına engel olmakta önemli bir yere sahiptir. Yanlış konulan tanı; hastanın tedavi planının değişmesine, gereksiz tetkik ve ilaç kısıtlamalarına gidilerek ek ilaç arayışına girilmesine, hastanede kalış süresinin uzamasına neden olmakta; böylece hem sağlık sisteminde ciddi bir ekonomik yük oluşturmakta hem de hasta sağlığını riske atmaktadır.

İHR ile ilgili literatürde yapılan çalışmalar, altta yatan anksiyete varlığının ilaç alerji reaksiyonlarıyla karışabilecek benzer semptomlar yaratabileceğini göstermiştir. Ülkemizde gerçek ilaç alerjisi gelişen vakaların net prevalansı bilinmemekte ve hastalar altta yatan kaygı bozuklukları açısından değerlendirilememektedir. Belki de ilaç alerjisi olarak düşünülen hastaların bir kısmında mevcut kaygı bozukluğu atakları görülmektedir. (8)

Bu çalışmadaki amacımız; Erişkin Alerji Kliniği'ne İHR ön tanısı ile başvuran hastalarda bazal anksiyete, stres ve depresyon düzeylerini ölçmek, verilerin ilaç alerji test sonuçları ile korelasyonlarını incelemek, gerçek reaksiyon ile ilaç alerjisi dışı reaksiyonları ayırt etmek ve psikolojik faktörlerin ilaç provokasyon testi sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAR - İLAÇ REAKSİYONLARI

İlaç reaksiyonları; ilaçla maruziyet sonrasında görülen, ilacın terapötik dozda kullanımına rağmen ortaya çıkan ve ilacın beklenen farmakolojik etkilerinden bağımsız olarak gelişen, istenmeyen tüm yanıtlardır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve benzeri uluslararası kuruluşlar ilaçlara karşı gelişen istenmeyen etkileri 'Advers İlaç Reaksiyonu' olarak tanımlamaktadır. İlaç reaksiyonları Tip A (önceden tahmin edilebilir, doza bağımlı) ve Tip B reaksiyonlar (önceden tahmin edilemeyen, doz bağımsız) olmak üzere ikiye ayrılır. (9,10)

Aşağıda Tip A ve Tip B reaksiyonlardan detaylıca bahsedilmiştir.

Tip A Reaksiyonlar:

Tip A reaksiyonlar arasında; yan etki, toksisite, ilaç etkileşimi ve dolaylı etkiler yer almaktadır. Advers ilaç reaksiyonları arasında en sık karşılaşılan reaksiyonlardır. İlacın beklenen etki profiline uygun olarak ortaya çıkarlar ve farmakodinamik özelliklerine göre öngörülebilir sonuçlardır. Tip A reaksiyonlar doz bağımlıdır, maruz kalınan ilaç dozu arttıkça reaksiyon daha şiddetli hal alır. İlacın terapötik etkisine benzer olmakla beraber daha kontrolsüz ve yoğun bir yanıt ile karşımıza çıkarlar. Klinik olarak riskli hasta grupları hariç genellikle daha hafif düzeyde reaksiyonlardır ve kontrol altına alınması Tip B reaksiyonlara göre daha kolaydır. Tip A reaksiyonlar genelde ilacın kesilmesi veya doz azaltılması ile geri dönüşümlü olabilir. (11,12)

Tip A reaksiyonların klinik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir. (11,12)

TİP A REAKSİYONLARI VE ÖRNEKLERİ

Tablo 1: Tip A reaksiyonlarına ait örnekler ve klinik özellikleri

YAN ETKİ	**Örnek:** -ACE inhibitörü nedenli gelişen öksürük -Metformin sonrası gelişen dispeptik yakınmalar
TOKSİSİTE	-Aminoglikozid sonrası gelişen ototoksisite ve nefrotoksisite -Metotreksat ile görülen kemik iliği supresyonu
İLAÇ ETKİLEŞİMİ	-Amiodaron ve Warfarin birlikte kullanımı ile warfarin metabolizması yavaşlar. Bu nedenle INR artışı ve kanama riski görülür.
SEKONDER ETKİ	-Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı sonrası gelişen B12 eksikliği

Kısaltmalar: ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, **INR:** Uluslararası normalleştirilmiş oran

Tip B Reaksiyonlar:

Tip B reaksiyonlar arasında; intolerans, idiyosenkrazi, immünolojik reaksiyonlar ve non-immünolojik reaksiyonlar yer almaktadır. Tip A reaksiyonlara göre daha nadir görülmektedir. Tip B reaksiyonlar ilacın beklenen farmakolojik etkisinden bağımsız semptomlarla karşımıza çıkar ve maruz kalınan ajanın dozundan bağımsız olarak gerçekleşir. İlacın farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinden ziyade kişinin genetik yapısı, immün sistem yanıtı ve çevresel faktörlerle ilişkilidir. Tip B reaksiyonlar klinik olarak Tip A reaksiyonlara göre daha ciddi semptomlar ile karşımıza çıkmakta ve daha sık hastane yatışı gerektirmektedir. (11,12)

Tip B reaksiyonların klinik özellikleri Tablo-2'de özetlenmiştir. (11,12)

TİP B REAKSİYONLARI VE ÖRNEKLERİ

Tablo-2: Tip B reaksiyonlarına ait örnekler ve klinik özellikleri

İNTOLERANS	-Domperidon uygun dozda kullanımında bile görülebilen ekstrapiramidal bulgular -Kodeine bağlı mide bulantısı, baş dönmesi -Aspirin düşük doz kullanım sonrası bile gelişen dispeptik yakınmalar
İDİYOSENKRATİK REAKSİYONLAR (İmmün mekanizmalar ile değil altta yatan genetik yatkınlığa bağlı gelişen reaksiyonlar)	-Allopurinol kullanımı sonrası SJS/ TEN gelişmesi (HLA-B1502 ile ilişkili)
İMMÜNOLOJİK (ALLERJİK) REAKSİYONLAR	-Sefalosporin kullanımı sonrası Ürtiker gelişmesi -Lateks kullanımına bağlı anafilaksi
NON-İMMÜN (PSÖDOALLERJİK) REAKSİYONLAR (İmmünolojik reaksiyonlarla benzer klinik sonuçlar doğursa da oluşmasında Ig E, Ig G veya T hücreleri sorumlu değildir. Mast hücreleri veya kompleman sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkar.)	-Radyokontrast madde ile maruziyet sonrası görülen anafilaksi

Kısaltmalar: SJS: Stevens-Johnson Sendromu, **TEN:** Toksik Epidermal Nekroliz, **HLA:** İnsan Lökosit Antijeni

Ig E: İmmünoglobulin E **Ig G:** İmmünoglobulin G

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

İlaç alerjisinin tanımlanması; ilaç alımı sonrası görülen klinik tablonun ilacın doğrudan farmakolojik etkisi ile karıştırılması, hasta öyküsünün tanıda önemli bir yer tutması, tanı testlerinin sınırlı olması, uygulanan testlerin spesifite ve sensitivitesinin düşük olması gibi nedenlerle oldukça zordur.

Advers reaksiyonların hafif seyirli olması ile hastaların hastaneye başvurmaması ya da ayaktan kliniğe başvuran hastalara ait verilerin kayıt altına alınmaması, ilaç alerjilerinin insidansının tam olarak bilinmemesine neden olmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda genellikle acil servis veya kliniğe ciddi kutanöz

reaksiyonlar, anafilaksi gibi şiddetli bir tablo ile başvuran hastalar ele alınmıştır. (13,14)

Literatürde yer alan epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında, hastanede yatarak tedavisini sürdüren hastalarda istenmeyen ilaç reaksiyonlarının görülme sıklığı %10 ile %20 arasında değişmektedir. Bu oranda hastanın klinik durumu, eşlik eden komorbiditeleri, yatışı sırasında çoklu ilaç kullanımı etkilidir. Bunun yanında genel popülasyonda ilaçlara bağlı istenmeyen reaksiyonların görülme sıklığı %7 olarak belirtilmiştir. (1)

İngiltere'de gerçekleştirilen ve toplam 18.820 hasta ile detaylı biçimde advers reaksiyonların etkilerini ortaya koyan geniş ölçekli prospektif araştırmada, ilaç alerjileri nedenli hastaneye yatış oranı %6,5 olarak saptanmıştır. Advers reaksiyonlara %29,6 oranında steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların (NSAİİ), %27,3 oranında ise diüretik ilaçların neden olduğu görülmüştür. NSAİİ'ler arasında en yaygın sorumlu ajan olarak asetil salisilik asit karşımıza çıkmaktadır. Aynı çalışmada, ilaç alerjilerine bağlı mortalite oranı %0,15 olarak belirtilmiştir. Çalışmanın verilerine bakıldığında advers ilaç reaksiyonlarının hastane yatışlarının önemli bir nedeni olduğu ve mortalite oranının ciddi bir düzeyde görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca bulgular eşliğinde, ilaç hipersensitivite reaksiyonlarının (İHR) %70'den fazlasının muhtemelen ya da kesin olarak önlenebildiği sonucuna varılmıştır. (15)

1966-1996 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yayınlanan 33 prospektif çalışmanın sentezi olarak ortaya çıkan meta analizde, hastane yatışı olan hastaların %15'inde İHR geliştiği belirtilmekte iken ciddi ilaç reaksiyonlarının insidansı ise %6,7 olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada ilaç hipersensitivite reaksiyonlarına bağlı ölüm oranları %0,32 olarak belirtilmektedir. 1994 yılına ait veriler incelendiğinde yalnızca ABD'de ilaçlara bağlı advers reaksiyonlar sebebiyle yaşamını yitiren kişi sayısının 106.000 olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular ışığında ilaçlara bağlı gelişen alerjik reaksiyonlara bağlı ölümlerin, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve serebrovasküler olaylardan sonra dördüncü sırada yer aldığı görülmüştür. (16)

İsviçre'de 2012-2019 yılları arasında yapılan ulusal analizde, hastane yatışı olan 11.240.562 hastanın 256.550'sinin (%2,3) İHR kaynaklı yatışı olduğu

belirtilmektedir. Bu hastaların %51,6'sının cinsiyeti kadın olmakla beraber tüm başvuruların %46,9'unu 65 yaş ve üstü hastalar oluşturmaktaydı. Advers ilaç reaksiyonu ile başvuran hastaların özellikleri incelendiğinde %54 hastada iki ya da daha fazla eşlik eden komorbidite saptanmaktayken, İHR ile hastane yatışı olan hastalarda ise mortalite oranı %2,2 olarak belirtilmiştir. (17)

İspanya'da 2001-2006 yılları arasında yürütülen ve ilaç alerjileri nedenli hastane yatış oranı ile sağlık harcamalarını incelemeyi amaçlayan kapsamlı çalışmada, toplam 350.835 hastanın advers ilaç reaksiyonu ile hastaneye başvurduğu saptanmıştır. Bu sayıda tüm hastane yatışlarının %1,7 'sine karşılık gelmektedir. Advers ilaç reaksiyonu gelişen hastalarda ise mortalite oranı %5 olarak belirtilmiştir. (18)

1990-2013 tarihleri arasında Bostan'da toplam 1.766.328 hasta ile yapılan bir diğer çalışmada ise, hastaların %35,5'inde en az bir tane ilaç aşırı duyarlılığı olduğu saptanmışken, ilaç alerjisi belirtilen ajanlara bakıldığında en sık penisilinler (%12,8) olmak üzere bunu sırasıyla sulfonamid grubu antibiyotikler (%7,4), opiyatlar (%6,8) ve NSAİİ (%3,5) takip etmiştir. (19)

Han Ki Park ve arkadaşlarının 2009-2013 seneleri arasında Güney Kore'de üçüncü basamak bir hastanede yürüttükleri çalışmada, ilaçlara bağlı anafilaksi olgularının epidemiyolojisi değerlendirilmiştir. Anafilaksinin ilaç kaynaklı nedenleri, sıklığı, klinik seyri ve risk faktörleri analiz edilmiş ve anafilaksi gelişiminde en sık bildirilen ilaç olarak platin bileşikleri suçlanmakla beraber daha sonrasında bunu iyotlu kontrast maddeler ve aminosteroid yapılı nöromusküler bloke edici ajanlar takip etmiştir. Anafilaktik şok gelişme riskinin ise 70 yaş ve üzeri hastalarda anlamlı derece artış gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda risk faktörlerini barındıran hassas grubun daha yakından takip edilmesinin önemi ortaya konmuştur. (20)

2.3. İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI

2.3.1. İlaç Alerjilerinde Risk Faktörleri

İlaç alerjisi gelişmesinde risk faktörleri hastaya ve ilaca bağlı risk faktörleri olarak iki ayrı kategoride incelenmektedir.(21)

1. İlaca Bağlı Faktörler:

Bu risk faktörleri arasında; ilacın yapısı, dozu, uygulanma şekli ve maruziyet sıklığı bulunmaktadır. (21) İlacın kimyasal yapısı, moleküler ağırlığı, reaktivitesi ilaç alerjilerinin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Özellikle hapten ya da prohapten özelliği taşıyan küçük moleküller, proteinlerle kovalent bağ oluşturarak bağışıklık sistemini aktive edebilir. Bu tür bileşikler, T hücre aracılı immün yanıtları tetikleyerek gecikmiş tip kutanöz hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilir. (14)

İlacın uygulama yolu da alerjik reaksiyon riskini etkileyen önemli faktörler arasındadır. Paranteral yolla uygulanan ilaçların, oral yoldan alınan ilaçlarla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda duyarlılık reaksiyonu oluşturabildiği saptanmıştır. Ayrıca topikal yolla ilaç uygulanması sonrası da lokal antijen sunumu nedeniyle sistemik reaksiyonlara zemin hazırlayabilir.(14,22)

İlaca maruziyet sıklığı ve tedavi süresinin uzunluğu da duyarlılık gelişimini kolaylaştırabilir. Bu mekanizmanın gelişmesinde tekrarlayan dozlarla ya da uzun süreli ilaç kullanımı ile antijen sunumunun artması ve T hücre yanıtının kolaylaşması sayılmaktadır. (14,22)

2. Hastaya Bağlı Faktörler:

Hastaya ait risk faktörleri arasında; yaş, cinsiyet, atopi, altta yatan hastalıklar, genetik faktörler yer almaktadır. (21)

Demografik faktörler arasında yer alan yaş ve cinsiyet, ilaç alerisi gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Kadınlarda, immün sistemin hormonal etkilerle daha reaktif olması nedeniyle ilaçlara karşı aşırı duyarlılık gelişme olasılığı erkeklere kıyasla daha yüksektir. (14,22)

Bazı kronik ve enfeksiyöz hastalıklar, bağışıklık sisteminde meydana getirdikleri disfonksiyon nedeniyle, ilaçlara karşı hipersensitivite gelişimini kolaylaştırabilmektedir. Özellikle İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonu, Sistemik lupus eritematozus (SLE), kistik fibrozis ve Epstein-Barr virüsü gibi viral etkenler, immün toleransta bozulmaya neden olarak ilaçlara karşı aşırı duyarlılık yanıtını tetikleyebilir. Örnek olarak, HIV pozitif bireylerde özellikle

sulfonamid grubu antibiyotiklere karşı ciddi kutanöz advers reaksiyonların insidansının belirgin şekilde arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.(14,22)

Daha önce aynı ilaca ya da benzer kimyasal yapıya sahip bir ilaç grubuna karşı alerjik reaksiyon öyküsü bulunan hastalarda, ilaca yeniden maruziyet durumunda ciddi hipersensitivite reaksiyonlarının gelişme riski artmaktadır. Bu durum özellikle kimyasal yapıları birbirine yakın olan ve çapraz reaktivite potansiyeli taşıyan ilaç gruplarında daha belirgin şekilde karşımıza çıkmaktadır. (14)

İlaç alerjilerinde bireyin genetik ve immünolojik özellikleri de belirleyici rol oynamaktadır. Genetik polimorfizmler, özellikle belirli HLA alellerinin, T hücre aracılı kutanöz ilaç reaksiyonlarının gelişiminde kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. (14)

2019 yılında yapılan çok merkezli prospektif çalışmada vankomisin tedavisi sonrası DRESS sendromu gelişen hastalar incelendiğinde, HLA-A 32:01 aleli anlamlı düzeyde pozitif olarak saptanmıştır. DRESS geliştiren 23 olgunun 19 tanesi HLA-A 32:01 aleli taşırken; sağlıklı gruptaki 51 hastanın sadece 4 tanesi HLA-A 32:01 alelini taşımaktaydı. (23)

2013 tarihinde yayınlanan Portekiz'de gerçekleştirilen bir çalışmada, hastalarda allopurinol kullanımı sonrası gelişen DRESS ve SJS/TEN gibi ciddi kutanöz reaksiyonlar ile HLA-B58:01 aleli varlığı arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada DRESS gelişen hastaların %64'ünde HLA-B58:01 aleli pozitif saptanmıştır. SJS/TEN tanısı alanlarda ise HLA-B58:01 aleli %62 oranında karşımıza çıkmaktadır. Allopurinol kullanımı sonrası herhangi bir reaksiyon gelişmeyen ve ilaç tolerasyonu olan hastalarda ise alelin görülme sıklığı %4 olarak raporlanmıştır. Tüm bu sonuçlar, allopurinol sonrası gelişen ciddi kutanöz reaksiyonlar ile HLA-B58:01 aleli pozitifliği arasında güçlü bir bağlantı ve alelin önemli bir genetik risk faktörü olduğunu göstermiştir.(24)

2.3.2. Sınıflandırma

İlaç hipersensitivite sınıflandırılması;

1)İmmün mekanizma

2)Reaksiyonun ortaya çıkış zamanı

3)Tutulan organ ve oluşturduğu klinik bulgulara göre üçe ayrılır. Aşağıda bu sınıflandırmalar tek tek ele alınacaktır.

2.3.2.1. İmmün Mekanizmaya Göre Sınıflandırma

İlaçlara bağlı hipersensitivite reaksiyonları Gell-Combs sınıflamasına göre dört gruba ayrılmaktadır. Daha sonrasında ise Pichler tarafından tip IV reaksiyon IVa, IVb, IVc, IVd olarak sınıflandırılmıştır. (9)

2023 yılında Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) tarafından hazırlanan uzlaşı belgesinde, Gell ve Coombs'un klasik dört tip hipersensitivite sınıflamasına ek olarak, bu sistemi genişletilmiş ve dokusal düzeyde işleyen immünolojik mekanizmaları da içerecek şekilde yeni alt tiplerle zenginleştirmiştir.(25)

Tip I Reaksiyon:

Tip I aşırı duyarlılık, Immünoglobulin E (Ig E) aracılı mekanizmalarla tetiklenen ve alerjen maruziyetinden kısa süre sonra ortaya çıkan klasik alerjik reaksiyonları tanımlar. (26) Tip I reaksiyonlar; rinokonjunktivit, ürtiker, anjiyoödem, bronkospazm ve anafilaksi gibi birçok kliniğin temelinde yer alır. Mekanizma duyarlanma ve efektör faz olarak iki ana fazda gelişir. (25)

Duyarlanma aşaması kişinin alerjene ilk kez maruz kalması ile başlar. Birey alerjen ile karşılaştığında bağışıklık sistemi alerjen maddeyi tanır ve alerjene özgü Ig E antikorları üretmeye başlar. Alerjenler (örneğin polenler, gıdalar, ilaçlar) antijen sunan hücreler (dendiritik hücreler, makrofajlar, B hücreleri) tarafından işlenerek sunulur, T lenfositleri uyarılır. Yardımcı T hücre tip 2 (Th2) aktivasyonu gerçekleşir. Th2 hücrelerinden salınan sitokinler özellikle İnterlökin 4 (IL-4) ve IL-13, B hücrelerinin Ig E üretmesini sağlar. Bu fazda klinik semptomlar meydana gelmez. (25)

Efektör fazı, duyarlanmış kişinin tekrar alerjenle maruziyeti sonrası gelişir. Ig E'nin mast hücreleri ve bazofillerdeki yüksek afiniteli reseptörüne bağlanmasının ardından, aynı alerjenle ile tekrar karşılaşıldığında tetiklenen çapraz bağlanma ile hücrelerin degranülasyonu gerçekleşir. Histamin, proteazlar, prostaglandinler ve lökotrienler gibi mediatörlerin salınımı ile alerjik belirtiler ortaya çıkar. Bu mediatörler; vazodilatasyon, bronkokonstriksiyon, artmış damar geçirgenliği ve mukus sekresyonuna neden olarak kaşıntı, kızarıklık, ödem, nefes darlığı gibi çeşitli semptomlar ile karşımıza çıkabilir. (25)

Tip II Reaksiyon:

Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonları, antikorların hedef hücrelere doğrudan sitotoksik etkide bulunmasıyla karakterize edilen immün yanıtları ifade eder.(27) Bu reaksiyonlarda başlıca İmmünoglobulin G (Ig G) ve İmmünoglobulin M (Ig M) antikorları rol oynar. (28) Antikorlar, ilaç veya diğer haptenlerin bağlandığı hücre yüzeyindeki antijenlere tutunarak kompleman sistemini aktive eder ve hücre lizisine yol açar. Ayrıca, doğal öldürücü hücreler ve efektör lenfositler, Fc reseptörleri aracılığıyla antikor kaplı hedef hücreleri tanır ve perforin ve granzim gibi sitotoksik moleküller salgılayarak bu hücreleri ortadan kaldırır. (25)

Tip II reaksiyonlar; immün trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün nötropeni, Goodpasture sendromu, myastenia gravis ve pemfigus gibi çeşitli otoimmün hastalıkların patogenezindeki mekanizmalardır.(25,26)

Tip III Reaksiyon:

Tip III reaksiyonlar, çözünür antijenlerin Ig M ve Ig G antikorları ile bağlanarak antijen-antikor kompleksleri oluşturması temeline dayanır. Mononükleer fagosit sisteminin fonksiyonundaki azalmaya ya da antijen-antikor komplekslerinin kronik enfeksiyon, otoimmün hastalık gibi nedenlerle artan üretimine bağlı olarak, bu kompleksler dokuda birikir. Bu kompleksler, özellikle damar yapısının geçirgen olduğu küçük kan damarları, sinovyal membran, glomerüller ve alveollerde birikerek inflamatuar yanıtın gelişmesine aracılık eder. Kompleman sistemi aktive olarak, nötrofillerin kemotaksisini tetikleyen mediyatörlerin salınımını sağlar; bunun sonucunda inflamasyon ve doku hasarı ortaya çıkar. (25)

Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonları; akut fazda ortaya çıkan aşırı duyarlılık pnömonisi, ilaca bağlı vaskülit, serum hastalığı ve Arthus reaksiyonu gibi klinik tabloları kapsar. Ayrıca, bu reaksiyonlar sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit ve poststreptokoksik glomerülonefrit gibi çeşitli otoimmün hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. (25)

Tip IV Reaksiyon:

Tip IV reaksiyonlar, bellek T hücrelerinin doğal bağışıklık hücreleri ile etkileşimi sonucu görülen aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Semptomlar genellikle maruziyetten saatler veya günler sonra görüldüğü için reaksiyonlar gecikmeli tip olarak adlandırılmıştır. Farklı T hücresi alt grupları çeşitli yollarla Tip IV yanıtlarını düzenler ve birçok hastalıkta bu alt tipler birlikte rol oynamaktadır. Tip IV reaksiyonların alt sınıflamaları aşağıda ayrıntılı ele alınacaktır. (25)

Tip IV a – T1 Bağışıklık Reaksiyon:

Tip IV a reaksiyonları, antijen sunan hücrelerin sağladığı Interlökin (IL)12, IL-23 ve İnterferon-gamma (IFN-γ) etkisiyle özelliklerini kazanan, yardımcı T hücre tip 1 (Th1) ve sitotoksik T hücre tip 1 (Tc1) tarafından oluşturulan T1 tipi bağışıklık yanıtlarıdır. Bu reaksiyonlar, aşırı duyarlılık pnömonisinin kronik dönemi, alerjik kontakt dermatit ve çölyak hastalığının patogenezinde yer alır. (25)

Tip IV b – T2 Bağışıklık Reaksiyon:

Tip IVb reaksiyonları, IL-4, bazofiller veya doğal öldürücü T hücreleri etkisiyle özellik kazanan Th2 hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Th2 hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler salgılayarak Ig E üretimini uyarır ve eozinofillerin aktivasyonunu sağlar. Aktive olan eozinofiller, doku hasarına yol açan granüllerini serbest bırakır. Bu reaksiyonlar, alerjik rinit, astım, atopik dermatit, eozinofilik özofajit, gıda alerjisi gibi hastalıklarda görülür. (25)

Tip IVc – T3 Bağışıklık Reaksiyon:

Tip IVc aşırı duyarlılık reaksiyonunda, Th17 ve benzeri hücreler IL-17 ailesi sitokinleri salgılar. Bu sitokinler, nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçüne neden olarak lokal doku hasarına yol açar. Nötrofiller, Deoksiribonükleik Asit (DNA) içeren

hücre dışı tuzaklar oluşturarak inflamatuar yanıtı artırır. Benzer şekilde, eozinofiller de hücre dışı tuzaklar salgılayarak doku hasarına katkıda bulunabilir. (25)

Diğer Tip IV Reaksiyonlar:

Diğer Tip IV aşırı duyarlılık mekanizmaları, ilaçların immün reseptörlere doğrudan ve reversibl olarak bağlanması ile açıklanmaktadır. Bu etkileşim, T hücre reseptörlerinin aktivasyonunu tetikleyerek sitokin üretimini artırır. Bazı ilaçlar, spesifik T hücresi reseptörlerine veya doğrudan belirli HLA moleküllerine bağlanabilmekte olup, bu durum bazı ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirgin HLA alel ilişkilerini açıklamaktadır. (25)

Tip V Reaksiyon – Epitel Bariyer Defekti:

Alerjik rinit, kronik rinosinüzit, atopik dermatit, astım, eozinofilik özofajit ve çölyak hastalığı gibi kronik inflamatuar hastalıkların homojen olmayıp, farklı patolojik mekanizmalarla ilişkili olduğu görülmüştür. Özellikle epitel bariyer fonksiyonundaki bozuklukların, bu hastalıklarda önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur. Epitel bariyerindeki bu defekt, bağışıklık sisteminin aşırı uyarılmasına zemin hazırlayarak kronik inflamasyonun gelişmesine neden olur. Tip V aşırı duyarlılık, epitel bariyerindeki bozuklukların bağışıklık sistemini tetikleyerek kronik inflamasyona neden olması üzerine kuruludur. (25)

Tip VI Reaksiyon:

Tip VI aşırı duyarlılık, metabolik kaynaklı bağışıklık düzensizliğine odaklanmakta olup, özellikle obezite ile ilişkili inflamatuar süreçleri kapsamaktadır. Obez bireylerde, yağ dokusundan salınan proinflamatuar mediyatörler ve bozulmuş mikrobiyota, sistemik inflamasyonu artırarak astım gibi hastalıkların daha şiddetli seyretmesine yol açar. Obeziteyle ilişkili epitel bariyer bozuklukları, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu kolaylaştırarak sistemik düzeyde düşük dereceli kronik inflamasyonun gelişimine zemin hazırlar. Buna ek olarak, histamin ve kısa zincirli yağ asitleri gibi mikrobiyal kaynaklı metabolitler, immün yanıtların düzenlenmesinde rol oynayarak alerjik ve otoimmün hastalıkların patogenezine katkıda bulunur. (25)

Tip VII Reaksiyon:

Tip VII aşırı duyarlılık, kimyasal maddelere karşı gelişen doğrudan hücresel ve inflamatuar yanıtlarla karakterizedir. Özellikle NSAİİ' lere karşı gelişen idiyosenkratik reaksiyonlar, Siklooksijenaz 1 (COX-1) inhibisyonuna bağlı olarak eikosanoid dengesinin bozulmasıyla ortaya çıkar. Bu durum, solunum ve deri semptomları ile seyreden farklı klinik fenotiplerin gelişimini destekler. Aspirinle alevlenen solunum yolu hastalığı, sistemik lökotrienlerin artışı ve anti inflamatuar prostaglandinlerin azalmasıyla karakterizedir. Mast hücreleri ise, immünoglobuline bağlı olmayan yollarla aktive olabilir; böylece çevresel tetikleyiciler, mikrobiyal ürünler veya bazı ilaçlara bağlı anafilaktoid reaksiyonların gelişmesine neden olabilir. (25)

2.3.2.2. Reaksiyonun Ortaya Çıkış Zamanına Göre Sınıflandırma

Erken Tip Reaksiyon:

İlaç uygulanması sonrası genelde ilk 1 saat içinde olmakla beraber 6 saatten kısa sürede gelişen reaksiyonlardır. Genellikle Ig E aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonları rol oynar. Anafilaksi, anjiyoödem, bronkospazm, ürtiker klinik örnekler arasındadır. (29)

Geç Tip Reaksiyon:

İlaç alımından en erken 6 saat sonra başlayan bulgulardır. Çoğunlukla T hücre aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonları rol oynar. DRESS sendromu, SJS/TEN, makülopapüler döküntü, serum hastalığı, hemolitik anemi klinik örnekler arasındadır. (29)

2.3.2.3. Reaksiyonda Ortaya Çıkan Klinik Bulgulara Göre Sınıflandırma

Bir diğer sınıflandırma ise ilaç aşırı duyarlılığı ile gelişen organ ve sistem tutulumları ele alınarak yapılan gruplandırmadır. Tablo 3'de reaksiyon sonrası ortaya çıkan klinik bulgulara göre sınıflandırma yer alacaktır.

Tablo 3: Reaksiyonda Ortaya Çıkan Klinik Bulgulara Göre Sınıflandırma (30)

Organa Ait Reaksiyonlar	**Klinik Bulgular**	**Etken madde örneği**
Kutanöz Reaksiyonlar		
Ekzantem	Yaygın makül veya papül şeklinde döküntü	Penisilinler, sefalosporinler
Ürtiker ve Anjioödem	Ani başlangıçlı kızarıklık, yüzde ve dudaklarda şişlik	Beta-laktam antibiyotikler
Sabit ilaç döküntüsü	Tekrarlayan koyu renkli plaklar	Sülfonamidler
Stevens-Johnson Sendromu	Ateş, stomatit, yüz ve gövdede deri döküntüleri	Allopurinol
Toksik Epidermal Nekroliz	Yaygın epidermal dekolman (> %30 vücut yüzeyi)	Sülfonamidler
Kan ve Kemik İliği Reaksiyonları		
Hemolitik Anemi	Eritrosit Yıkımı	Penisilinler
Trombositopeni	Düşük trombosit sayısı Kolay kanama, morarma	Heparin, Kinolonlar
Hepatik Reaksiyonlar		
Hepatit	Karaciğer enzim yüksekliği	Amiodaron
Sistemik ve Çoklu Organ Reaksiyonları		
Anafilaksi	Ürtiker/Anjioödem, hipotansiyon, gastrointestinal semptomlar	Beta-laktam antibiyotikler
DRESS Sendromu	Döküntü, ateş, eozinofili, karaciğer fonksiyon bozukluğu	Antikonvülzanlar
Sistemik Lupus Eritematozus	Ateş, halsizlik, artralji	Hidralazin
Renal Reaksiyonlar		
İnterstisyel Nefrit	Böbrek fonksiyon bozukluğu	Sülfonamidler

Kısaltmalar: DRESS: Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Görülen İlaç Reaksiyonu

2.3.3. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarında Tanı

İlaç alerjilerinin tanısı, klinik uygulamada oldukça zor ve karmaşık bir süreçtir. Tanı alımının bu denli zor olmasındaki etkenler şu şekilde sıralanabilir.

-İlaç hipersensitivite reaksiyonlarının çeşitliliği

-İlaç alerjisi gelişiminin farklı immün mekanizmalarla gelişmesi

-İlaç alerjisi tanısının doğrulanmasında tanı araçlarının yetersizliği

-Klinik verilerin değerlendirilmesinin güçlüğü

İHR, çok çeşitli klinik tablolar ile karşımıza çıkmakla beraber aynı zamanda birçok hastalık veya reaksiyon benzer bulgular ile kendini gösterebilir. Ayrıca hastaların çoklu ilaç kullanımı, hangi ilacın reaksiyona sebep olduğunu tespit etmekte karşılaşılan zorluklar arasındadır. İlaçların farmakodinamik özellikleri ve metabolik süreçlerindeki çeşitlilik, reaksiyonların oluşma mekanizmalarını karmaşıklaştırarak tanı sürecinde güçlükler yaratmaktadır. Doğru tanı alınmasında klinik öykünün hassasiyetle değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Tanı aşamasında, düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasına rağmen deri testleri, laboratuvar testleri ve provokasyon testleri önemli bir yer tutmaktadır. Tüm bunlar İHR'ye multidisipliner bir yaklaşımın gerekli olduğunu göstermiştir. (31,32)

2.3.3.1. Klinik Öykü

İlaç alerjisi ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde en kritik adım, ayrıntılı bir şekilde alınan hasta öyküsüdür. Sistematik bir şekilde sorulması gereken sorular aşağıda belirtilmiştir. (30)

- Reaksiyonun gerçekleştiği ilaç nedir?

-İlacın adı, dozu ve uygulama yolu

- Semptomlar ne zaman başladı?

-İlaç uygulanması sonrasında semptomlar ne kadar süre sonra görüldü?

-İlaç hipersensitivite reaksiyonu ilk doz sonrası mı yoksa tekrarlayan dozlar sonrası mı oluştu?

- Reaksiyonun klinik özellikleri nasıldı?

-Kaşıntı, ürtiker, nefes darlığı, anjiyoödem, hipotansiyon gibi bulgular meydana geldi mi?

- Semptomların süresi ve seyri nasıldı?

-Semptomlar ne kadar sürdü?

-Semptomlar kendiliğinden geriledi mi, tedavi gerekliliği oldu mu?

- İlaç hangi endikasyon ile reçete edildi?

-İlaca bağlı advers reaksiyonlar ile altta yatan hastalığın semptomları karışabilir.

- Reaksiyon sırasında eş zamanlı ilaç kullanımı var mıydı?

- Hastanın daha önce aynı ya da çapraz reaksiyon geliştirebileceği bir ilaçla temas öyküsü var mıydı?

-Daha önce temas ile gelişen duyarlılığa bağlı ilaç hipersensitivite reaksiyonu gelişmiş olabilir.

- Reaksiyona benzer semptomlar ilaç alınmaması durumunda da yaşandı mı?

-Örneğin kronik ürtiker, atopik dermatit veya psikojenik kaşıntısı olan kişiler benzer semptom ve bulgular göstererek ilaç alerjisi tablosu ile karışabilir.

- Belirli ilaçlara karşı duyarlılığı arttırabilecek bilinen bir hastalık öyküsü var mı?

-Altta yatan enfeksiyonlar veya sistemik enfeksiyonlar belirli bir ilaca karşı reaksiyon riskini arttırır. (30)

2.3.3.2. Fizik Muayene

Hastanın klinik öyküsü sonrasında ayrıntılı bir fizik muayene tanıda oldukça önemli bir yer tutar. İlaç alerji reaksiyonlarında en sık kutanöz bulgular görülür. Makülopapüler döküntü çok yaygın olmakla beraber ürtiker ve anjiyoödem de sıkça karşımıza çıkar. Deri tutulumunun en ağır formları arasında ise SJS ve TEN yer alır. SJS; ateş, konjunktivit, yaygın büller ve boğaz ağrısı ile seyreder. TEN ise daha nadir ve daha ciddi bir klinik tablo olup epidermal nekroliz ve yaygın deri döküntüsü ile

karakterizedir. Epidermis tabakasının dermisten ayrılması ile fizik muayenede haşlanmış deri görünümü dikkatimizi çeker. (33)

Kutanöz semptomlar dışında böbrek, karaciğer, hematolojik sistem gibi birçok farklı organ tutulumu da olabilir. DRESS sendromu, anafilaksi, serum hastalığı, vaskülit gibi reaksiyonlar bunlardan birkaçıdır. Örneğin serum hastalığı; ateş, artralji, lenfadenopati ile karşımıza çıkar. Klinik bulgulardaki bu çeşitlilik bize ilaç alerjisi tanısının ne denli zor olduğunu bir kez daha göstermektedir.(33)

2.3.3.3. İn Vitro Tanı Testleri

Hastanın detaylı anamnezi ve fizik muayene sonrasında, bu kısımda in vitro testler ele alınacaktır.

İlaç aşırı duyarlılığı tanısında in vitro testlerin en büyük üstünlüğü hastanın tekrar şüpheli ajana maruz kalmadan ilaç alerjisi yönünden değerlendirilebilmesidir. İn vitro testler arasında; spesifik Ig E antikorlarının ölçümü, bazofil aktivasyon testi, lenfosit transformasyon testi, mast hücre aktivasyon testleri, hücresel antijen stimülasyon testi- Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi (ELISA) yer almaktadır. (34)

Aşağıdaki Tablo 4'de in vitro tanı testlerinin immünolojik mekanizmaları ve kulanım alanları belirtilmiştir.

Tablo 4: İn Vitro Tanı Testlerinde İmmünolojik Mekanizma ve Kullanım Alanları (34)

Test Adı	İmmünolojik Mekanizma	Klinikte Kulanımı
Spesifik Ig E Antikorlarının Ölçümü	Tip I (Ig E aracılı)	Beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı gelişen reaksiyonlarda
Bazofil Aktivasyon Testi	Tip I (Bazofiller üzerindeki spesifik IgE'lere bağlanır.)	Şüpheli Ig E aracılı reaksiyonlarda kullanılır
Lenfosit Transformasyon Testi	Tip I den Tip IV'e kadar (en iyi sonuç gecikmiş tipte)	SJS/TEN, DRESS ciddi reaksiyonlarda
Mast Hücre Aktivasyon Testleri	Tip I (Mast hücreleri ile)	Mast hücre aktivasyonuna bağlı ilaç reaksiyonlarında
Hücresel Antijen Stimülasyon Testi ELISA	Tip I	NSAİİ'lere karşı duyarlılığın değerlendirilmesinde

Kısaltmalar: SJS: Stevens-Johnson Sendromu, **TEN:** Toksik Epidermal Nekroliz, **DRESS:** Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Görülen İlaç Reaksiyonu **NSAİİ:** Steroid Olmayan Antiinflamatuar ilaçlar

Spesifik Ig E ölçümü ilaç alerjisi ile başvuran hastalarda en sık kullanılan in vitro testlerden biridir. Bu yöntemde ImmunoCAP sistemi şu an referans standart olarak belirtilmektedir. Klinik değeri literatürdeki çalışmalarla gösterilmiş olsa da her türlü ilaca yönelik spesifik IgE ölçümü mevcut değildir ve spesifite ve sensitivitesi yüksek bulunamamıştır. (35)

Spesifik Ig E saptanması bize hastanın belirli bir alerjene karşı duyarlanmış olduğunu göstermekle beraber tek başına ilaç alerjisi tanısını koydurmaz. Bu nedenle test sonucunun klinik bulgularla veya ek in vivo yöntemlerle desteklenmesi doğru tanı için önemlidir.(35)

Bazofil Aktivasyon Testi (BAT), alerjenle uyarılma sonrası bazofil aktivasyonu veya degranülasyon belirteçlerinin belirlenmesine dayalı in vitro tanı testidir. (36) Aktivasyon belirteçlerinin ekspresyonu akış sitometrisi ile ölçülerek değerlendirilir. İlaç alerjisi tanısında kullanılan intradermal testler ciddi sistemik reaksiyonların gelişmesi için riskli olabilirken, spesifik Ig E ölçümü ise her ilaç ve metaboliti için uygun bir tanı yöntemi değildir. Bu nedenle BAT, güvenilir ve etkili bir test olarak karşımıza çıkmaktadır. (37)

Lenfosit Transformasyon Testi (LTT), özellikle Tip IV ilaç reaksiyonlarında kullanılan bir in vitro testtir. Bu testte periferik kandan alınan mononükleer hücrelerin şüpheli ilaç veya metabolitler ile inkübasyonu sonrası özgül T hücrelerinin proliferasyonun değerlendirilmesi esas alınır. T hücre proliferasyonu ise radyoajktif işaretli timidin (^{3}H-timidin) ölçümü ile gösterilir. ^{3}H-timidin, DNA sentezini bize gösteren kantitaif bir bileşendir. Ayrıca yeni çalışmalarda radyoaktivite içermeyen güncel ölçüm yöntemleri de geliştirilmiştir. (38)

LTT uygulanan bazı çalışmalarda testin yapıldığı sürenin testin duyarlılığına etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürdeki bir çalışmada LTT'nin SJS/TEN olgularında hastanın klinik belirtilerinden sonraki ilk bir hafta içinde uygulanması önerilir. DRESS vakalarında ise semptom başlangıcından itibaren 5-8 hafta sonra testin uygulanması en yüksek duyarlılığı sağlamaktadır.(39)

2.3.3.4. İn Vivo Tanı Testleri

2.3.3.4.1. Deri Testleri

İlaç alerjisi tanı sürecinde, deri testleri özellikle tip I (Ig E aracılı) immün reaksiyonların değerlendirilmesinde ciddi bir öneme sahiptir. Klinik pratikte sıklıkla kullandığımız deri testleri, çeşitli ilaçlara karşı gelişen reaksiyonları saptamakta yardımcı olur. Özellikle beta-laktam antibiyotiklere karşı tariflenen ilaç alerjilerinin tanısında yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir. (40) (41)Deri testlerinin kullanımında ise klinik öykü ile reaksiyon tipinin belirlenmesi, testin doğru uygulanması ve doğru yorumlanması tanının güvenilirliğinde belirleyici olmaktadır. (41)

Cilt testleri; deri prick testi (DPT), intradermal test (İDT) ve yama testi (patch testi) olarak üç grupta sınıflandırılmaktadır. Her üç testte farklı yöntemler kullanılmakla birlikte, çeşitli tipte alerjik reaksiyonların tespitinde de uygulanır. Anafilaksi, ürtiker, anjiyoödem, bronkospazm gibi erken başlangıçlı reaksiyonlarda DPT ve İDT kullanılırken; makulopapüler ekzantem ya da fiks ilaç erupsiyonu gibi gecikmiş tip ilaç reaksiyonlarında yama testi tercih edilir. (41)

DPT, özellikle Ig E aracılı ilaç reaksiyonlarının tanısında önemli bir yer tutar. 2022'de Barbaud ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu derlemede prick testlerinin

opiatlar dışındaki birçok ilaç hipersensitivite reaksiyonunun tanımlanmasında klinik değer taşıdığı belirtilmiştir. Negatif sonuçlar ise ilaç alerjisi tanısını dışlamamakla beraber hastanın kliniği ve diğer tanı yöntemleri ile birlikte tekrar değerlendirilmeyi gerektirir. (42)

DPT, ilacın önerilen dozlarda epidermise uygulanması ve uygulama sonrası 15-20 dakika içinde lokal reaksiyonların değerlendirilmesi temeline dayanır. Testte kullanılan maddenin konsantrasyonu ve uygulama tekniği testin güvenilirliğinde etkili olmaktadır. DPT'de de test alanında oluşan kabarıklığın çapının en az 3 mm ve üzeri olması, testin pozitif olduğunu göstermektedir. Ayrıca testin advers ilaç reaksiyonundan en az 4-6 hafta sonra uygulanması önerilmektedir. (41,42)

İDT, dermis içine test ajanının düşük ve uygun konsantrasyonlarda enjekte edilmesi ile uygulanır. DPT'e kıyasla daha invaziv olmakla beraber İDT'nin duyarlılığı daha yüksektir. Genellikle 0,02-0,05 mililitre (ml) standardize edilmiş konsantrasyonlarda ilaç uygulaması yapılır. 15-20 dakika beklenmesi sonrası test okunarak lokal reaksiyonlar değerlendirilir. Reaksiyon zamanı tam olarak bilinmeyen ya da geç başlangıçlı reaksiyon şüphesi olan hastalarda testin değerlendirilmesi için geç okumalar da yapılmalıdır. Aynı zamanda hastalar 24-48 saati bulan geç başlangıçlı reaksiyonlar yönünden bilgilendirilmelidir. (43)

Yama testi, geç başlangıçlı advers ilaç reaksiyonlarının tanısında kullanılır. Test edilecek ajanın deriye uygulanması temeline dayanan bu yöntemde, değerlendirme için 48-72 saat beklenmektedir. Yama testi pozitifliğinde görülecek olan eritem, 6 saatte oluşarak 36-48. saatte en büyük boyuta ulaşır. Yama testinde epidermal bariyerin geçirgenliği ve uygulanan ilacın molekül ağırlığı dikkat edilmesi gereken noktalardandır. Ayrıca ilacın irritan etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında ilacın toksik veya inflamatuar etkisi ile karşılaşma olasılığı arttığı için önerilen dozlarda ilacı uygulamak testin güvenilirliğini arttıracaktır. (44)

2.3.3.4.2. İlaç Provokasyon Testleri

İlaç alerjisine bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının değerlendirilmesi, klinik öykü, fizik muayene, in vitro testler ve deri testleri gibi çeşitli tanı yöntemlerine

rağmen güçlük arz etmektedir. İlaç provokasyon testleri (İPT) ise ilaç alerjisi tanısında ve tanının dışlanmasında altın standart olarak kabul edilmektedir. İlaç provokasyon testinin pozitif sonuçlanması halinde sorumlu alerjenden kaçınma stratejileri uygulanırken, negatif sonuç alınması durumunda aşırı duyarlılık tanısının yanlış konulma olasılığı ortadan kalkar. İlaç provokasyon testi, seçilmiş olgularda hastaya güvenle kullanabileceği alternatif ilacın belirlenmesi amacıyla, tıbbi gözetim altında ve uygun koşullarda uygulanabilir. (45,46)

İlaç provokasyon testlerinin uygulanmasında önerilen süre, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonunu takiben en erken 4 hafta sonra olarak belirtilmektedir ve bu testler; kullanılan ilacın özellikleri, uygulanacak ilacın dozu ve zamanlaması, uygulama ile reaksiyon arasındaki bekleme süresi, uygulama yolu, araştırılan aşırı duyarlılık reaksiyonun mekanizması, hastanın klinik durumu ve önceki aşırı duyarlılık reaksiyonun şiddeti gibi birçok değişken gözetilerek yapılmalıdır. İlaç provokasyon testi sonrası, ciddi advers reaksiyon riskini en aza indirmek amacıyla ilaç dozajının dikkatli bir şekilde planlanması gerekmektedir. (45,46)

2.3.3.4.2.1. İlaç Provokasyon Testinin Kullanım Nedenleri

İlaç provokasyon testi endikasyonları 4 ayrı gruba ayrılır. Bu 4 grup aşağıda belirtilmiştir. (46)

1) Klinik öyküsünde ilaç aşırı duyarlılığına işaret eden belirgin bulgular saptanmadığı veya özgül olmayan semptomlar tarifleyen hastalarda tanının netleştirilmesi amacıyla İPT uygulanabilir. (46,47)
2) Alternatif ilaç seçeneklerini değerlendirmede önemli bir yöntemdir. Özellikle gerekli tedavileri reddeden hastalarda tedaviye uyumu arttırmada önemli bir yer tutar. (46,47)
3) İlaç hipersensitivite tanısı doğrulanmış hastalarda ilişkili ilaç sınıfı içerisinde çapraz reaksiyon riski taşıyan ajanların uygulanabilirliği, İPT ile belirlenebilir.(46,47)
4) Alerji testleri negatif, belirsiz veya yapılamayan hastalarda, klinik öykü İHR'yi destekliyorsa tanıyı netleştirmek amacıyla ilaç provokasyon testleri uygulanabilir.(46)

2.3.3.4.2.2. İlaç Provokasyon Testlerinin Kontrendikasyonları

İlaç provokasyon testleri her hasta grubunda güvenle uygulanmamaktadır. Bazı durumlarda İPT'nin kontrendike olduğu bildirilmiştir. Gebelik durumunda ve ciddi kardiyak, pulmoner, renal veya hepatik hastalıklarda, testin potansiyel riskleri sebebiyle önerilmez. Ayrıca aktif enfeksiyon varlığı ve kontrolsüz astım da bir diğer kontrendikasyonlar arasındadır.(45,46)

İlaç provokasyon testleri, özellikle daha önce şiddetli immün sistem kaynaklı reaksiyon geçirmiş hastalarda kontrendikedir. Bu kapsamda, ağır kutanöz reaksiyonlar ve sistemik tutulum gösteren durumlar, testin uygulanmaması gereken başlıca örneklerdir. SJS, TEN, DRESS, Akut Yaygın Ekzantematoz Püstüloz (AGEP), vaskülitik sendromlar gibi yaşamı tehdit eden olgularda provokasyon testleri yapılmamalı, alternatif ve daha güvenli yöntemler tercih edilmelidir.(45,46,48)

Kullanılan ilaca bağlı gelişen Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), pemfigus vulgaris gibi sistemik otoimmün bozukluklar da ilaç provokasyon testleri için önemli kontrendikasyon nedenleri arasındadır. Otoimmün hastalıklara ek olarak nefrit, pulmoner tutulum, sitopeni gibi organa spesifik tutulum gösteren hastalarda da test sırasında kontrol edilemeyen ve ciddi komplikasyonlara yol açabileceği için ilaç provokasyon testi uygulanmamalıdır.(45,46)

2.3.3.4.2.3. İlaç Provokasyon Testinin Uygulanması

İlaç provokasyon testleri, ilaç alerjisi tanısında altın standart kabul edilmekle beraber ciddi komplikasyonlara yol açma riski nedeni ile dikkatli uygulanmalıdır. (49,50) Provokasyon testinin uygulanacağı gün, hastanın genel sağlık durumunun iyi olması büyük önem taşır. Testin güvenilirliğini arttırmak ve hasta güvenliği açısından, hastada aktif seyirli alerjik durum, viral bir enfeksiyon tablosu ya da immün sistemi uyararak hatalı sonuçlara yol açabilecek başka bir tıbbi durum mevcut olmamalıdır.(49)

Provokasyon testine başlamadan önce hastanın kimlik bilgilerinin yanı sıra ayrıntılı tıbbi öyküsü eksiksiz biçimde kaydedilmelidir. Hastanın daha önce geçirdiği alerjik reaksiyonlar, komorbiditeleri, yakın zamanda kullandığı tüm ilaçlar titizlikle incelenmelidir. Provokasyon testi öncesi ve sonrasında fizik muayene ayrıntılı şekilde

yapılmalı, laboratuvar değerlerindeki değişiklikler not edilmelidir. Ayrıca testin güvenliğini ve advers reaksiyonların kontrolünü sağlamak amacıyla, acil müdahaleyi geciktirecek ya da gelişebilecek olan reaksiyonun şiddetini attıracak ilaçların kesilmesi gerekmektedir. İlaçların kesilmesinin zorunlu olduğu durumlarda alternatif ilaçlarla devam edilmelidir.(49)

İlaç provokasyon testinde uygulanacak izlem süresi, değerlendirilen advers reaksiyonun klinik tipi ile bağlantılıdır. Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında testtin uygulanması sonrasında dakikalar içinde gelişebilecek ve ciddi sonuçlara yol açabilecek klinik bulgular görülebildiği için kesintisiz bir izlem zorunludur. Gecikmiş tip reaksiyonlarda ise belirtiler daha ılımlı tablolarla karşımıza çıksa da semptomların ortaya çıkış zamanları oldukça değişkendir. Bazı olgularda belirtiler saatler hatta günler sonra görülebilir. Dolayısıyla gecikmiş tip reaksiyonların güvenilir şekilde değerlendirilmesi için hastanın daha uzun süreli takip edilmesi ve klinik bulguların titizlikle analiz edilmesi gerekmektedir. Ancak tüm bu klinik farklılıklara rağmen hem erken hem de geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yönelik gözlem sürelerini net bir şekilde ortaya koyan standart protokoller bulunmamaktadır.(49)

İlaç provokasyon testleri standart olarak tek-kör plasebo-kontrollü biçimde gerçekleştirilir. Bununla birlikte, hastada psikolojik etkenlerin klinik tabloyu değiştirebileceği düşünülüyorsa çift-kör plasebo kontrollü uygulamalar da tercih edilebilir. (49)

Provokasyon testinde kullanılacak ajanın uygulanma şekli, daha önceki reaksiyonun geliştiği yol esas alınarak belirlenmelidir. Bu doğrultuda oral, paranteral, topikal, intramüsküler yol kullanılabilmektedir. Ancak klinik pratikte en sık tercih edilen oral uygulamalardır. Oral uygulamada ilaç emilimi daha yavaş gerçekleşmektedir. Bu da muhtemel ilaç reaksiyonlarının daha erken fark edilmesine ve gerekli müdahalelerin gecikmeden başlatılabilmesine olanak sağlar.(49)

Birden fazla ilaca karşı aşırı duyarlılık şüphesi mevcut ise her bir ilaç ayrı ayrı test edilmelidir. Eş zamanlı şüpheli ajanların uygulanması, gelişecek olan reaksiyonun hangi ilaca bağlı olduğunu saptamakta güçlük yaratabilir.(49)

Provokasyon testlerine, hastanın güvenliği nedenli düşük bir doz ile başlanır. Hastada herhangi bir klinik belirti ortaya çıkana kadar doz kademeli bir şekilde arttırılır. (49,50) Objektif bir klinik belirti gözlendiğinde test hemen sonlandırılır. Ancak test süresince hiçbir semptom ortaya çıkmazsa, maksimum terapötik doza varılması planlanır.(49)

Erken başlangıçlı aşırı duyarlılık reaksiyonu tarifleyen hastalarda provokasyon testi başlangıcında uygulanacak ilk doz, terapötik dozun 1/10.000 ile 1/10' u aralığında titizlikle seçilmelidir. Uygulanan dozlar arasında en az 30 dakika gözlem süresi sağlanmalı ve klinik gereklilik halinde bekleme süresi uzatılmalıdır. Geç başlangıçlı aşırı duyarlılık reaksiyonu tarifleyen hastalarda ise provokasyon testinde uygulanacak başlangıç dozu, terapötik dozun 1/100'ü ile sınırlandırılmalıdır. Test sürecinin tamamlanması bazı olgularda günler veya haftalar sürebilir. (49)

Provokasyon testi sırasında hastanın geçmişteki reaksiyonu ile örtüşen klinik semptomların ortaya çıkması testin pozitif olduğunun göstergesidir. Ancak daha önceki reaksiyona ait semptomlar subjektif yakınmalar ile sınırlı ise ve test sonrası da benzer şekilde subjektif şikayetler gözleniyorsa yanıltıcı sonuçları engellemek için plasebo kontrollü provokasyon testi yapılması önerilir.(46,49)

Provokasyon testi sonrasında ortaya çıkacak semptomlar titizlikle değerlendirildikten sonra pozitif ilaç reaksiyonu olarak yorumlanmalıdır. Hafif düzeyde reaksiyon gösteren hastalarda klinik stabilizasyon sağlanmasının ardından en az 2 saat süreyle yakın izlem gerekmektedir. Şiddetli reaksiyonlarda ise geç başlangıçlı ya da çift fazlı yanıtların ortaya çıkabileceği göz önüne alınarak hastalar hastaneye yatırılarak izlem altına alınmalıdır.(49)

2.3.3.4.2.4. İlaç Provokasyon Testinin Tanı Değeri

Negatif prediktif değer, provokasyon testlerinde başlangıçta gözlenen reaksiyonun klinik özelliğine ve sorumlu tutulan farmakolojik ajana göre farklılık gösterebilir. (46)

Demoly ve arkadaşlarının 2010 yılında gerçekleştirmiş olduğu çok merkezli prospektif çalışmada, beta-laktam antibiyotiklere karşı ilaç hipersensitivitesi şüphesi bulunan 457 hasta incelendi. Negatif sonuçlanan provokasyon testlerinin güvenilirliği

incelenerek 118 hasta ilaca yeniden maruz bırakıldı. Hastaların %92,4'ü (109 hasta) beta-laktamları herhangi bir sorun yaşamadan kullanabilirken, %7, 6'sında (9 hasta) hafif seyirli gecikmeli reaksiyonlar gözlendi. Anafilaksi de dahil olmak üzere ciddi yan etkiler gözlemlenmedi. Bu sonuçlar ışığında beta-laktamlara yönelik yapılan provokasyon testinde negatif prediktif değer %94,1 (%89,8- %98,3 güven aralığında) olarak hesaplandı. (51) Yapılan bu çalışmanın sonucunda provokasyon testlerinin güvenilirliğinin yüksek olduğu vurgulanmıştır. Ancak morbiliform döküntü gibi gecikmiş reaksiyonlarda, test esnasında kofaktörlerin bulunmaması sebebiyle yalancı negatif sonuçların gözlemlenebileceği belirtilmiştir. Bunun yanı sıra, bazı hafif seyirli reaksiyonların sadece enfeksiyon gibi tetikleyici faktörlerin varlığında tekrar görülebileceği vurgulanmıştır. Bu da bize provokasyon testi negatif sonuçlansa bile nadir de olsa reaksiyon yaşanabileceğini, ama söz konusu reaksiyonların hafif seyirli ve kolaylıkla kontrol edilebilir olduğunu göstermiştir.(51)

Yine benzer bir araştırma olan Defrance ve arkadaşlarının 2011 yılında NSAİİ ile yaptığı çalışmada, NSAİİ ile reaksiyon öyküsü bulunan toplam 393 hastadan 279'u 33 ay boyunca takip edilmiştir. Takip süresi boyunca 260 (%93,2) hasta en az bir kez NSAİİ ilaç almış olup, bunların 139'u (%53,5) testte kullanılan NSAİİ'i, 215 (%82,7) tanesi ise farklı bir NSAİİ türünü tekrar kullanmıştır. Takip edilen dönemde sadece 8 hasta (%3,1) NSAİİ kullanımını takiben yeniden reaksiyon bildirmiştir. Bu hastaların 5'i provokasyon testinde kullanılan NSAİİ ile, 3'ü ise alternatif NSAİİ' e karşı advers reaksiyon geliştirmiştir. Bu veriler doğrultusunda, test edilen NSAİİ için negatif prediktif değer %97,8 iken, alternatif NSAİİ için %98,6 olarak bulunmuştur. Ayrıca, reaksiyon geliştiren hastaların hiçbirinde ciddi advers olay yaşanmamıştır.(52)

Bazı ilaçlar için ilaç provokasyon testlerindeki doz arttırım protokolleri Tablo-5 ve Tablo-6 da aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 5: Bazı Antibiyotikler İçin Doz Artırımı Protokolü ((53,54)

İlaç	Uygulama Yolu	Doz Adımları (mg)*
Amoksisilin	Oral	(1, 5, 25), 100, 500, 1000
Seftazidim	İntravenöz	(1, 5, 25), 100, 500, 2000
Seftriakson	İntravenöz	(1, 5, 25), 100, 500, 1000
Sefotaksim	İntravenöz	(0,1, 1, 10), 100, 500, 2000
Sefazolin	İntravenöz	(1, 10, 80), 200, 750, 2000
Sefepim	İntravenöz	(1, 10, 50) 100, 500, 2000
Meropenem	İntravenöz	(1, 10, 25), 100, 500, 1000
Ertapenem	İntravenöz	(0,1, 1, 25), 75, 250, 650
Siprofloksasin	Oral	1, 5, 25, 100, 500
Eritromisin	Oral	1, 5, 25, 100, 500, 1500
Klaritromisin	Oral	1, 5, 25, 100, 500, 1000

*Parantez içinde dozlar daha önce ciddi reaksiyon gösteren hastalarda uygulanan dozlardır.

Kısaltmalar: **mg:** miligram

Tablo 6: Bazı NSAİİ ve Diğer İlaçlar İçin Doz Artırımı Protokolü (53)

İlaç	Uygulama Yolu	Doz Adımları (mg)
İbuprofen	Oral	1, 5, 20, 80, 150, 300
Meloksikam	Oral	1, 3, 7.5
Diklofenak	Oral	1, 5, 20, 80
Aspirin	Oral	1, 5, 20, 50, 100, 200, 500
Parasetamol	Oral	1, 10, 50, 250, 500, 1000
Prednizolon	Oral	2, 10, 20, 40
Metilprednizolon	Oral	1, 6, 8, 16, 32
Omeprazol	Oral	1, 5, 10, 20
Lidokain	Subkütan	0.1, 1, 2

Kısaltmalar: **mg:** miligram

2.4. ALERJİK HASTALIKLAR İLE RUH SAĞLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Birçok araştırma, alerjik hastalıklarla psikiyatrik bozuklar arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Conway ve arkadaşlarının 2024 yılında yapmış olduğu kapsamlı çalışmada, alerjik hastalıkların mental sağlık üzerine etkileri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Bu çalışmada, astım, alerjik rinit, ürtiker, atopik dermatit ve besin alerjileri ile anksiyete, stres, depresyon ve uyku bozuklukları arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Mevcut epidemiyolojik veriler, alerjik hastalıkların psikiyatrik bozukluklarla birlikteliğinin çeşitli popülasyonlarda %20 ile %60 aralığında görüldüğünü saptamıştır.(55)

Astım tanılı kişilerde anksiyete duyarlılığı, spontan panik ataklar ve solunum fonksiyonlarının arasındaki bağlantıyı değerlendiren başka bir yayında, 93 astım hastası incelenmiştir. Hastaların %23'ü yaşamış olduğu spontan panik atakları bildirmekteyken, %9,7'si Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Üçüncü Baskı, Revize Edilmiş (DSM-IIIR) tanı ölçütlerine göre panik bozukluğu olarak değerlendirilebilecek yoğunluk ve sıklıkta panik ataklar yaşamaktadır. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, anksiyete duyarlılığı skorları panik ataklarla anlamlı bir korelasyon gösterirken, pulmoner fonksiyonlar ile herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. (56)

Kore'de yapılan başka bir çalışmada, alerjik rinit hastaları çeşitli psikolojik bozukluklar açısından değerlendirilmiştir. Çalışmada, alerjik rinit tanılı hastaların ruh sağlığının zayıf olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak, ruh sağlığı parametrelerinin değerleri orta ve şiddetli alerjik rinit grubunda, hafif alerjik rinit grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır.(57)

2008'de yayınlanan bir diğer sistematik inceleme ve meta-analiz kapsamında, psikososyal faktörlerin atopik bozukluklar üzerindeki etkisini değerlendiren 34 çalışma ile atopik bozuklukların ruh sağlığı üzerindeki etkisini inceleyen 9 çalışma olmak üzere, toplam 43 çalışma (22 makale) analiz edilmiştir. Bu çalışmalarda en yaygın şekilde astım (%90,7) incelenmiş olup daha sonrasında bunu alerjik rinit (%4,7), atopik dermatit (%2,3) ve besin alerjileri (2,3) izlemiştir. Meta-analiz

sonuçlarına göre, psikososyal faktörlerin ilerleyen dönemde ortaya çıkan atopik bozukluklarla anlamlı ve pozitif bir ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak, atopik bozuklukların da ilerleyen süreçte olumsuz psikolojik etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, psikososyal faktörler ile atopik bozukluklar arasında iki yönlü ve belirgin bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Bu da bize atopik hastalıkların etkin yönetiminde psikososyal desteğin önemini göstermiştir. (58)

Rodrigues ve arkadaşları (2021) ile Taş ve Çağlar (2019) tarafından alerjik rinit tanılı hastalarda altta yatan anksiyete ve depresyon düzeylerini inceleyen çalışmalar literatürde mevcuttur. Bu çalışmalarda, ortak olarak, alerjik rinit hastalarında anksiyete ve depresyon belirtilerinin kontrol gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Taş ve Çağlar'ın çalışmasında alerjik rinit hastalarına Beck Anksiyete ve Depresyon Ölçeği uygulanmıştır. Hasta grubunun skorları, sağlıklı bireylere göre belirgin biçimde yüksek saptanmıştır. Her iki yayın, alerjik rinitin psikolojik sağlık üzerindeki etkilerini ortaya koymakta ve bu hastaların ruh sağlığı açısından da izlenmesi gerektiğini göstermektedir. (59,60)

Dört farklı veri tabanından elde edilen 49 çalışmanın analizine dayanan Alaa Safia ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, alerjik rinit tanısı almış bireylerde ruh sağlığı sorunlarının prevalansı ve bu sorunlara ilişkin risk düzeyleri kapsamlı biçimde incelenmiştir. Analize, 15.151.322 alerjik rinit hastası ile 3.117.943 bireyden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Meta-analiz bulgularına göre, alerjik rinit tanılı bireylerde depresyon ve anksiyete prevalansları her biri için %25 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, stres oranı %65, psikolojik sıkıntı %57, intihar düşüncesi %14 ve intihar girişimi %4 düzeyinde saptanmıştır. Uyku ile ilişkili parametreler incelendiğinde, alerjik rinit hastalarının %48'inde düşük uyku kalitesi, %36'sında uykusuzluk, %33'ünde genel uyku bozukluğu saptanmış olup, bireylerin %59'u ise günlük önerilen sürenin altında (<7 saat) uyuduğu gözlemlenmiştir. Kontrol grubuyla kıyaslandığında, alerjik rinit tanılı hastalarda depresyon, anksiyete, stres, intihar düşünceleri ve girişimleri ile birlikte uykusuzluk ve uyku bozukluklarına yönelik risklerin anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. (61)

2021 yılında yayınlanan başka bir derleme ve meta-analiz, astım tanılı bireylerde anksiyete semptomları ve anksiyete bozukluklarının prevalansını ve bu

hastalarda söz konusu psikiyatrik durumların risk düzeyini kapsamlı biçimde incelemiştir. Çalışmaya toplam 19 araştırma ve 106.813 katılımcı dahil edilmiştir. Meta-analiz sonuçları, astımlı hastalarda anksiyete semptomlarının prevalansının %32, anksiyete bozukluklarının ise %24 oranında olduğunu göstermiştir. Astım tanılı bireyler ile kontrol grubu karşılaştırıldığında astım hastalarının anksiyete semptomları geliştirme riskinin 1,89 kat, anksiyete bozukluğu geliştirme riskinin ise 2,08 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Tüm bu sonuçlara bakıldığında, astımın ruhsal sağlık üzerinde belirgin bir olumsuz etkisi olduğunu ve anksiyete bozukluklarının astımlı popülasyonda yaygın olarak görüldüğü ortaya konmaktadır. (62)

Tüm bu çalışmalara ek olarak, 2004 yılında yapılan çalışmada, advers ilaç reaksiyonu ile başvuran hastalarda görülen semptomların ilaca bağlı mı, yoksa anksiyete ve ek psikolojik bozukluklara bağlı belirtiler mi olduğu incelenmiştir. Hastalar, anksiyete, depresyon, dissosiyasyon, cinsel travma indeksi, cinsel işlev bozuklukları ve uyku sorunlarını içeren altı alt boyuttan oluşan, 40 maddelik psikolojik değerlendirme ölçeğini doldurmuştur. Hekimler tarafından hastaların hem anksiyete düzeyleri hem de gerçek advers ilaç reaksiyonu olasılığı puanlanmıştır. Klinik olarak doğrulanmış advers ilaç reaksiyonu olan bireylerle, anksiyete düzeyi yüksek ancak gerçek bir advers ilaç reaksiyonu geçirmemiş bireyler arasında yapılan karşılaştırmada, psikolojik değerlendirme skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu araştırma, geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir ölçüm aracı aracılığıyla, advers ilaç reaksiyonu olarak değerlendirilen bazı semptomların gerçekte anksiyete ve ilişkili psikolojik patolojilere bağlı olabileceğini objektif olarak ortaya koyan öncü çalışmalardan biridir. (63)

İlaçlara karşı bildirilen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının bir kısmının, altta yatan psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabileceği yönünde literatürde birçok çalışma vardır. Bu doğrultuda Cunha ve arkadaşları (2022) tarafından yayımlanan retrospektif çalışmada, ilaç aşırı duyarlılığı öyküsü ile ilk kez alerji polikliniğine başvuran 70 hasta değerlendirilmiştir. Katılımcılar toplamda 92 semptom bildirmiş olup, bu reaksiyonların büyük çoğunluğu (%78,2) gecikmiş tipte ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak belirtilmiştir. Aynı zamanda hastaların yüksek bir çoğunluğunun (%97,2) tariflediği reaksiyon kutanöz bulgularla sınırlı kalmıştır. Çalışma kapsamında, en sık ilişkilendirilen ilaç gruplarının sırasıyla antibiyotikler (%46,7) ve NSAİİ'ler (%41,3)

olduğu saptanmıştır. Ayrıca, aynı zaman diliminde alerjik rinit gibi solunumsal alerjik hastalıklar nedeniyle başvuran ve benzer demografik özellikler gösteren 160 kişilik bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Çalışmada elde edilen veriler, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu bildiren bireylerin %41,4'ünün psikoaktif ilaç kullandığını ortaya koymuş; bu oran kontrol grubunda %23,8 olarak saptanmış ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0,007) Çalışmanın sonucunda hastaların kendi bildirdiği ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında, somatizasyon da dahil olmak üzere psikolojik etkenlerin hastalarda ön planda olabileceğini göstermekte ve değerlendirme sürecinde hastaların kişilik özellikleri ve psikolojik patolojilerinin dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.(64)

Bizim de bu çalışmadaki amacımız, hastanemize ilaç aşırı duyarlılık öyküsü ile başvuran hastalarda altta yatan depresyon, anksiyete ve stres düzeylerini ölçmek, psikolojik parametrelerin ilaç provokasyon testi sonucu ve plasebo kaynaklı reaksiyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 29.01.2025 tarih ve E-96317027-514.10-267003840 sayılı İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi etik kurul onayı alınarak yapılmıştır. Etik Kurul ve EPK onayı ekte sunulmuştur.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışma Ocak 2025 – Haziran 2025 tarihleri arasında İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Erişkin Alerji ve İmmünoloji Kliniği'nde yürütülmüştür. Çalışmaya, İHR öyküsü ile başvuran ve klinik değerlendirme sonrasında ilaç provokasyon testi uygulanması uygun görülen 150 tane erişkin hasta dahil edilmiştir.

Hasta alımı, önceden belirlenmiş dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre gerçekleştirilmiştir. Aşağıda çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri belirtilmiştir.

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olmak,
- İlaç kullanımına bağlı İHR tariflemek,
- İlaç provokasyon testinin tıbbi olarak endike olması,
- Çalışma hakkında bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun imzalanmış olması.

Dışlanma kriterleri:

- 18 yaş altı olmak,
- Anamnezinde ciddi (yaşamı tehdit eden) anafilaktik reaksiyon öyküsü olması nedeniyle provokasyon testinin kontrendike olması,
- Akut enfeksiyon, kontrolsüz kronik hastalık veya gebelik gibi testin uygulanmasını engelleyen klinik durumların varlığı,
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun imzalanmamış olması.
- Bilinen anksiyete, stres ya da depresyon gibi psikiyatrik hastalık tanısı olması veya ilaç kullanım öyküsü olması

3.2. ANAMNEZ VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil edilen hastalar prospektif olarak detaylı şekilde değerlendirilmiştir. Her bir hastaya ait veriler, yapılandırılmış bir veri toplama formu aracılığıyla yüz yüze görüşme ve klinik değerlendirme yoluyla elde edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sigara ve alkol kullanımı gibi sosyodemografik özellikleri kaydedilmiştir. Ayrıca, mevcut komorbiditeleri, düzenli kullandıkları ilaçlar, atopik hastalık ve bilinen ilaç alerjisi öyküsü sorgulanmıştır.

İlaç alerjisi öyküsü ile başvuran hastaların reaksiyon tariflediği şüpheli ajan veya ajanlar, bu ajanın ait olduğu ilaç grubu, reaksiyonun gelişme süresi, reaksiyon sırasında eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar ve reaksiyona ait klinik bulgular (örneğin cilt bulguları, solunumsal semptomlar, sindirim sistemi bulguları vb.) detaylı şekilde kayıt edilmiştir. Ayrıca tüm hastalarda panik atak belirtileri (terleme, titreme, ağız kuruluğu, nefes alamama hissi vb.) sorgulanarak psikolojik semptomlar ayrıntılı şekilde değerlendirilmiştir. Hasta tarafından daha önce tariflenen ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonun süresi ve tedavi şekli de sorgulanmıştır. Tüm bunlara ek olarak hastaların daha sonra benzer olan diğer ilaçları kullanıp kullanmadığı ve bu ilaçlara karşı herhangi bir reaksiyon gelişip gelişmediği incelenmiştir.

3.3. DEPRESYON-ANKSİYETE-STRES ÖLÇEĞİNİN (DASS-21) UYGULANMASI

DASS-21, bireylerde depresyon, anksiyete ve stres düzeylerini eş zamanlı ölçmek amacıyla geliştirilmiş öz bildirime dayalı psikolojik bir ölçektir. Ölçek, her biri depresyon, anksiyete ve stres ile ilişkili 7 soru olmak üzere, 21 maddeden meydana gelmektedir Katılımcılar her maddeyi son bir haftadaki psikolojik durumlarına göre ölçeklendirmektedir. DASS-21'in Türkçe validasyonu ve psikometrik geçerlilik çalışması Sarıçam H. tarafından ortaya konmuştur. Çalışmada ölçeğin klinik örneklem ve sağlıklı kontrol grubunda geçerlilik ve güvenilirliği incelenmiş, DASS-21'in depresyon, anksiyete ve stres düzeylerini ölçmede güvenilir ve geçerli bir araç olduğu belirtilmiştir. (65)

Hastalara İPT öncesinde DASS-21 ölçeği uygulanmış olup DASS-21'de yer alan sorular aşağıda belirtilmiştir.

DASS-21:

Lütfen her bir ifadeyi okuyup 0, 1,2 veya 3'ten size geçen hafta boyunca en uygun olan rakamı yuvarlak içine alınız.

0=Hiçbir zaman 1=Bazen 2=Oldukça sık 3=Her zaman

1) Sakinleşip rahatlamak bana zor geldi. (S)
2) Ağzımın kuruduğunu fark ettim. (A)
3) Hiçbir şekilde olumlu duygular yaşayamadığımı fark ettim. (D)
4) Fiziksel egzersiz yapmadığım halde soluk almakta güçlük yaşadım (örneğin; çok hızlı nefes alma ya da nefessiz kalma hissi gibi). (A)
5) Bir işe başlamakta zorlandığımı fark ettim. (D)
6) Olaylara karşı aşırı tepki verdiğimi hissettim. (S)
7) Vücudumda titremeler olduğunu hissettim. (örneğin; ellerimde). (A)
8) Yaşadığım gerginliğin enerjimi tükettiğini hissettim. (S)
9) Beni utanç verici duruma düşürebilecek durumlar nedeniyle endişe duydum. (A)
10) Hiçbir beklentim olmadığını hissettim. (D)
11) Kendimi tedirgin hissettim. (S)
12) Rahatlamak bana zor geldi. (S)
13) Kendimi perişan ve hüzünlü hissettim. (D)
14) Yaptığım işe engel olan durumlara karşı tahammülsüzdüm. (S)
15) Panik haline yakın hissettim. (A)
16) Hiçbir şeye ben de heyecan uyandırmıyordu. (D)
17) Kendimi değersiz bir insan olarak hissettim. (D)
18) Alıngan olduğumu hissettim. (S)
19) Egzersiz yapmadığım halde kalp atışlarımı hissedebiliyordum (örneğin; kalp çarpıntısı veya düzensiz atışlar). (A)
20) Geçerli bir neden olmadığı halde korktuğumu hissettim. (A)
21) Hayatın anlamsız olduğunu düşündüm. (D)

A: Anksiyete D: Depresyon S: Stres

3.4. İLAÇ PROVOKASYON TESTİ UYGULANMASI

İlaç provokasyon testleri, hastaların reaksiyon öyküsüne göre belirlenen şüpheli ilaca veya alternatif ajanlara yönelik uygulanmıştır. Test öncesi tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Hastaların tümünde provokasyon testine geçmeden önce plasebo ile test uygulanmış, plasebo ile reaksiyon gelişip gelişmediği gözlemlenmiştir. Plasebo olarak oral provokasyon testi için boş kapsül, iv ya da sc provokasyonlar için serum fizyolojik kullanılmıştır. Plaseboya karşı semptom gelişmeyen hastalarda, önceden test dozu belirlenmiş ajan (şüpheli ya da alternatif ilaç) ile provokasyon testi uygulanmıştır.

İlaç provokasyon testine standart protokollere uygun olacak şekilde düşük dozlarda başlanmış, 30 dakikalık aralıklarla doz artışı sağlanmış ve terapötik doza ulaşılması hedeflenmiştir. Her doz öncesinde hastaların vital bulguları değerlendirilmiştir.

Test sırasında hastalarda ürtiker, anjiyoödem, satürasyon düşüklüğü, şiddetli karın ağrısı ishal ya da kusma, hipotansiyon veya hırıltılı solunum gibi anlamlı bulgular görülmesi halinde test sonlandırılmış ve gerekli tıbbi müdahaleler uygulanmıştır. Ayrıca plasebo sonrası veya provokasyon testinde kullanılan ilaç sonrası da gelişen panik semptomlar değerlendirilmiştir. Tüm bulgular ayrıntılı şekilde kayıt edilmiştir.

İlaç provokasyon testinin sonrasında hastalara güvenli bulunan ve kaçınılması gereken ilaçlar, alerji kartı düzenlenerek verilmiştir.

3.5. KONTROL GRUBU

Kontrol grubu, alerji polikliniğine ilaç alerjisi dışında başka bir alerjik hastalık şikayeti ile başvuran ve daha önce bir ilaç alerjisi öyküsü bulunmayan, çalışmaya katılmaya gönüllü olan 75 erişkin hastadan oluşturulmuştur. Kontrol grubundaki bireylerin yaş, cinsiyet ve diğer sosyodemografik verileri kayıt altına alınmış, daha sonrasında katılımcılara DASS-21 ölçeği uygulanmıştır.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmaya ait verilerin analizi IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY) programı kullanılarak gerçekleştirilecektir. Sürekli değişkenlerin dağılım özelliklerini belirlemek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım analizi yapılacaktır. Nicel veriler ortalama ± standart sapma ile birlikte minimum ve maksimum değerler olarak; nitel veriler ise sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde raporlanacaktır. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında; kategorik değişkenler için

Ki-kare testi, normal dağılım gösteren sayısal veriler için Bağımsız örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen sayısal veriler için ise Mann–Whitney U testi kullanılacaktır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılacak korelasyon ve regresyon analizlerinde, verilerin dağılım özelliklerine göre Pearson veya Spearman korelasyon katsayısı kullanılacaktır. Tüm analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir. Çalışmanın örneklem büyüklüğü literatürdeki benzer çalışmaların değerlendirilmesi ile 150 hasta, 75 kontrol grubu olmak üzere toplam 225 kişiden oluşmaktadır. Anksiyete, depresyon ve stres puanları için kestirim değerleri ROC analizi kullanılarak hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ VE KOMORBİDİTELERİ

Çalışma Ocak 2025 – Haziran 2025 tarihleri arasında İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Erişkin Alerji ve İmmünoloji Kliniği'nde yürütülmüş olup çalışmamıza toplam 225 kişi dahil edildi. Katılımcıların %66,7'si (n=150) hasta grubunu, %33,3'ü (n=75) kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmamızda Hasta grup; Grup 1 olarak adlandırılırken kontrol grubu Grup 2 olarak adlandırıldı.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun ortalama yaşı (ort ± SD) 42,57 ± 12,40 yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması 42,21±14,45 yıl idi. Cinsiyet dağılımları incelendiğinde, genel popülasyonun %69,3'ü (n=156) kadın, %30,7'si (n:69) erkek olarak bulunurken hasta grubundaki kadın oranı %69,3 (n=104), erkek oranı %30,7 (n:46) idi. Kontrol grubunda ise kadın oranı %69,3 (n=52), erkek oranı %30,7 (n=23) olarak gözlendi. İki grup arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0,05$)

Hastaların komorbiditeleri; diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hipotiroidi/hashimoto tiroiditi, otoimmün hastalıklar, astım/ Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), otoimmün hastalıklar ve diğer ek hastalıklar açısından tek tek incelendi. Aynı zamanda eşlik eden atopi varlığı da ayrıca değerlendirildi. Çalışmaya katılan kişilerin eşlik eden komorbiditeleri incelendiğinde tüm katılımcıların %43,6'sında (n=98) en az bir komorbid hastalık saptanırken; %56,4'ünde (n=127) herhangi bir komorbiditeye rastlanmadı. Hasta grubunda komorbidite varlığı %44 (n=66) iken, kontrol grubunun ise %42,7'sinde (n=32) komorbid hastalık mevcuttu. Komorbidite varlığı açısından hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$)

Tüm katılımcıların %18,7'sinde (n=42) hipertansiyon mevcutken, hasta grubunda hipertansiyon %16,7 (n=25) oranında eşlik etmekteydi. Kontrol grubunda

ise hipertansiyon %22,7 (n=17) oranında saptandı. İki grup arasında hipertansiyon varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05)

Otoimmün hastalıklar açısından bakıldığında çalışmadaki tüm kişilerde %7,1 (n=16) oranında otoimmün hastalık saptandı. Hasta grubunda otoimmünite %7,3 (n:11) oranında görülürken kontrol grubunun ise %6,7'sinde (n=5) otoimmünite karşımıza çıktı. Otoimmün hastalık açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. (p>0,05)

Atopi varlığı tüm popülasyonda sorgulandığında çalışmaya katılan katılımcılarda %32 (n=72) oranında atopi mevcut iken, hasta grubunun %38'inde (n=57), kontrol grubunun ise %20'sinde (n=15) atopi görüldü. Atopi varlığının hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. ***(p=0,006)***

Aşağıda Tablo 7'de hasta ve kontrol grubunun demografik verileri, eşlik eden komorbiditeleri ve p değerleri sunulmuştur.

Tablo 7: Hasta ve Kontrol Grubunun demografik verileri ve komorbiditeleri

Özellik	**Grup 1 n=150**	**Grup 2 n=75**	**P değeri**
Yaş (yıl, ortalama ± SD)	42,57 ± 12,40	42,21±14,45	p=0,854
Cinsiyet Kadın (n, %) Erkek (n, %)	 104 (69,3%) 46 (30,7%)	 52 (69,3%) 23 (30, 7%)	 p= 1,000
Sigara Kullanımı (n, %)	57 (38%)	21 (28%)	p=0,181
Alkol Kullanımı (n, %)	13 (8,7%)	6 (8%)	p=1,000
Eşlik Eden Hastalık (n, %) Hipertansiyon DM Hipotiroidi Hashimato Otoimmünite Astım/KOAH	66 (44%) 25 (16,7%) 15 (10%) 19 (12,7%) 5 (3,3%) 11 (7,3%) 21 (14%)	32(42,7%) 17 (22,7%) 8 (10,7%) 6 (8%) 2 (2,7%) 5 (6,7%) 9 (12%)	p=0,887 p=0,282 p=1,000 p=0,371 p=1,000 p=1,000 p=0,677
Atopi Varlığı (n,%)	57 (38%)	15 (20%)	***p=0,006***
Ek İlaç Kullanımı (Antihistaminik dahil)	75 (50%)	35 (46,7%)	p=0,673

Kısaltmalar: SD: Standart Sapma**, DM:** Diyabetes Mellitus**, KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı,

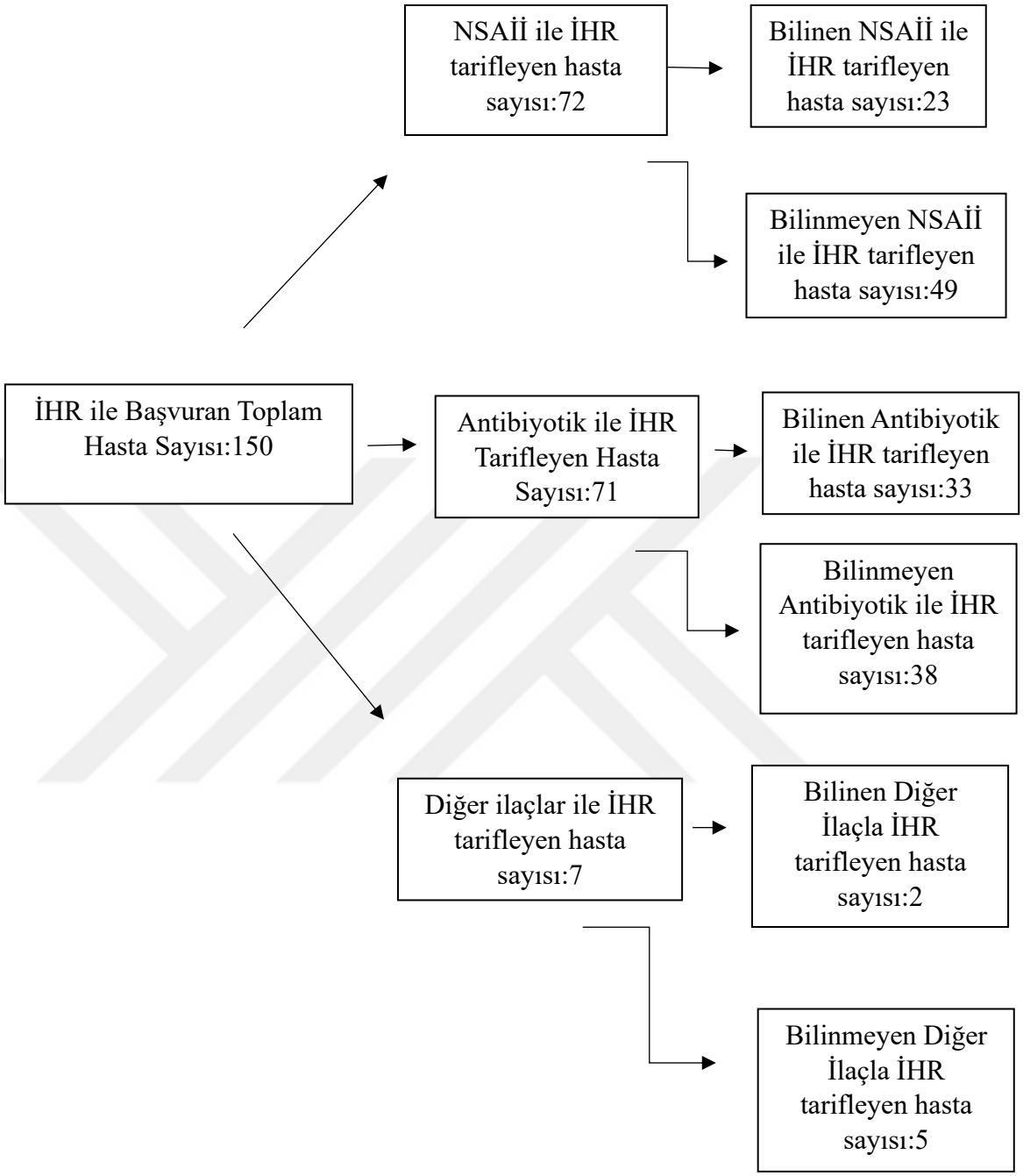
4.2. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALARIN İLAÇ AŞIRI DUYARLILIĞI TARİFLEDİĞİ AJANLAR

Çalışmada hasta grubun (grup 1) başvuru sırasında aşırı duyarlılık tarif ettikleri ilaç grupları incelendiğinde, en sık bildirilen şüpheli ajanların NSAİİ olduğu görülmüş, tüm hastaların %48'i (n=72) NSAİİ kullanımını takiben ilaç aşırı duyarlılığı belirtmiştir. Antibiyotik ile ilaç alerjisi tarifleyen hasta oranı %47,3 (n=71) olarak saptanırken hastaların %4,7'si (n=7) ise farklı ilaç gruplarına bağlı reaksiyon öyküsü tariflemektedir.

İlaç aşırı duyarlılığı ile başvuran hastaların öyküsü detaylandırıldığında NSAİİ grubunda yer alan hastaların %31,9'u (n=23) bilinen bir NSAİİ'e karşı ilaç alerjisi tanımlarken, %68,1'i (n=49) bilinmeyen NSAİİ ile reaksiyon tariflemiştir. Antibiyotik grubu değerlendirildiğinde ise hastaların %46,5'i (n=33) bilinen bir antibiyotiğe, %53,5 (n=38)'i ise bilinmeyen bir antibiyotiğe karşı alerjik reaksiyon öyküsü belirtmiştir. Diğer ilaç gruplarına bakıldığında %28,6 (n=2) bilinen, %71, 4 (n=5) ise bilinmeyen bir ajan ile ilaç aşırı duyarlılığı bildirmiştir.

Çalışmamızda yer alan hasta grubu incelendiğinde %61,3'ü (n=92) bilinmeyen bir ajana karşı ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu tariflemektedir.

Aşağıda Şekil 1'de ilaç hipersensitivite reaksiyonu ile başvuran hastalarda şüpheli ilaç öyküsü olan ajanların dağılımı yer almaktadır.



Şekil 1: İlaç Hipersensitivite Reaksiyonu (İHR) ile Başvuran Hastalarda Şüpheli İlaç Öyküsü Olan Ajanların Dağılımı

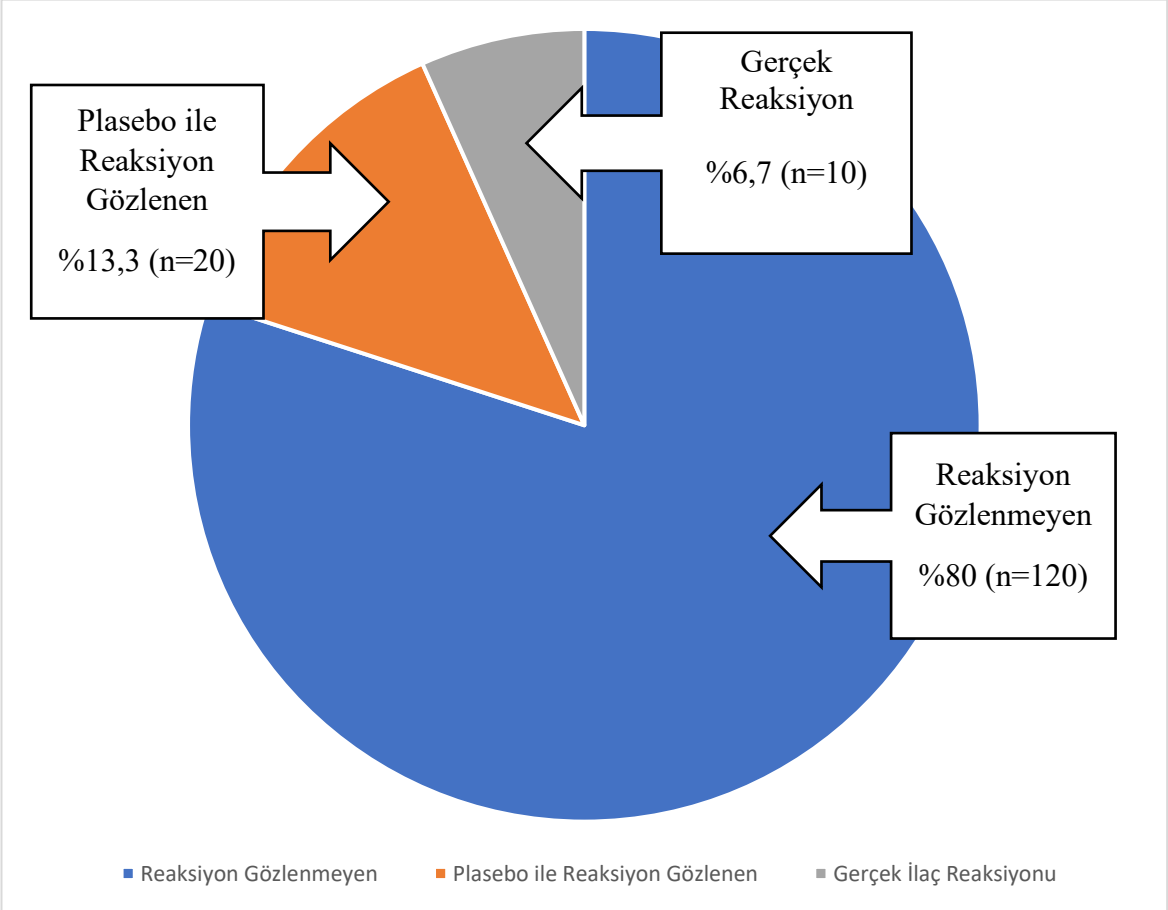
Kısaltmalar: İHR:İlaç hipersensitivite reaksiyonu; **NSAİİ:**Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar

4.3. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALARIN İLAÇ PROVOKASYON TESTİ SONUÇLARI

Hastaların ilaç provokasyon testi sonrası sonuçlarına bakıldığında 150 hastanın 30'unda (%20) reaksiyon gözlemlenmiş, 120 (%80) hasta ise herhangi bir semptom oluşturmamıştır.

Reaksiyon tarifleyen hasta grubu detaylıca incelendiğinde, 20 tanesi (%13,3) yalnızca plasebo uygulanması sonrası panik benzeri semptomlar göstermiş olup bu durum yalancı reaksiyon olarak belirlenmiştir. Diğer 10 hasta ise (%6,7) gerçek reaksiyon bulguları sergileyerek doğrulanmış reaksiyon olarak sınıflandırılmıştır.

Aşağıdaki Şekil 2'de ilaç provokasyon testi sonuçlarının dağılımı belirtilmiştir.



Şekil 2: İlaç Provokasyon Testi Sonuçlarının Dağılımı

İlaç provokasyon testi sonucunda gerçek ilaç reaksiyonları değerlendirildiğinde sorumlu ilaç gruplarını %60 NSAİİ (n=6), %30 (n=3) oranında antibiyotikler ve %10 (n=1) antiplatelet ajanlar oluşturmaktaydı.

Reaksiyon saptanan hastalarda açığa çıkan semptomlara bakıldığında; 7 hastada (%70) kaşıntı ve ürtiker, 2 hastada (%20) eritem ve döküntü, 1 hastada (%10) ise anjiyoödem saptandı.

Gerçek reaksiyon tarifleyen hastalarda, reaksiyon tariflenen ajanlar aşağıda tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8: Gerçek İlaç Reaksiyonu Saptanan Ajanlar ve Yüzdeleri

İlaç	**İlaç Grubu**	**Hasta Sayısı (%)**
Nimesulid	NSAİİ	3 (%30)
Meloksikam	NSAİİ	2 (%20)
Levofloksasin	Antibiyotik	2 (%20)
Klopidogrel	Antiplatelet	1 (%10)
Selekoksib	NSAİİ	1 (%10)
Siprofloksasin	Antibiyotik	1 (%10)

Kısaltmalar: NSAİİ: Steroid Olmayan Anti-İnflamatuar İlaçlar

4.4. HASTA VE KONTROL GRUBU ARASINDA DASS-21 ÖLÇEĞİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Toplam 225 katılımcıdan oluşan çalışmamızda; 150 hasta ve 75 kontrol grubuna DASS-21 ölçeği uygulandı. Hasta grubunda anksiyete puanı ortalaması 6,65±3,19 iken, kontrol grubunda 2,04±1,46 olarak saptandı. Gruplar arasındaki anksiyete düzeyleri arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı saptandı. ***(p<0,001)*** Stres puanları incelendiğinde hasta grubunda 9,87±3,31, kontrol grubunda 4,67±1,82 olarak görüldü. Her iki grup arası stres puanı farkı anlamlı bulundu. ***(p<0,001)*** Depresyon puanlarına bakıldığında ise normal dağılım göstermediği için iki grup arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testi uygulandı ve sonuç olarak hasta grubunun ortanca depresyon puanı 3 (IQR: 2–5), kontrol grubunun ise 2 (IQR: 1–3) olarak bulunmuştur. Analiz sonucunda depresyon puanları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ***(p<0,001)***.

Aşağıda Tablo 9'da hasta ve kontrol grubuna uygulanan DASS-21 testinin alt ölçeklerinin karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 9: Hasta ve Kontrol Grubunun DASS-21 Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçek	Grup	Hasta Sayısı	Ortalama ± SS	Ortanca (IQR)	P değeri
Anksiyete	Hasta	150	6,65±3,19	------	***p<0,001***
	Kontrol	75	2,04±1,46	------	
Stres	Hasta	150	9,87±3,31	------	***p<0,001***
	Kontrol	75	4,67±1,82	------	
Depresyon	Hasta	150	3,83±1,46	3 (2-5)	***p<0,001***
	Kontrol	75	2,39±2,32	1 (1-3)	

Kısaltamalar: SS: Standart Sapma**; IQR:**Çeyrekler Arası Açıklık

4.5. PLASEBO İLE YALANCI REAKSİYON GÖRÜLEN HASTALARIN TÜM HASTA GRUBU İLE DASS-21 PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta grubunda 150 kişi bulunmakta olup, plasebo ile reaksiyon tarifleyen 20 hasta ile reaksiyon tariflemeyen ve gerçek reaksiyon tarifi olan 130 kişinin DASS-21 sonuçları karşılaştırıldı. Anksiyete puanlarına bakıldığında plasebo ile reaksiyon tarifleyen grupta 10,40±1,63, tariflemeyenlerde 6,08±2,98 olarak görüldü ve anlamlı istatistiksel fark saptandı. **(p<0,001)** Benzer şekilde stres puanları, plasebo ile reaksiyon belirten grupta 12,75±1,83 iken, diğer grupta 9,42±3,26 olup fark anlamlı olarak değerlendirildi. **(p<0,001)** Depresyon puanları incelendiğinde plasebo ile reaksiyon bildiren hastalarda 3,75±2,98, reaksiyon bildirmeyenlerde 2,18±2,14 olarak saptandı ve gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. **(p=0,005).**

4.5.1. Anksiyete Düzeylerinin Karşılaştırılması

Plasebo ile reaksiyon tarifleyen 20 hastanın anksiyete düzeyleri kategorize edilerek incelendiğinde hastaların hepsi ya ileri (n=6, %30) ya da çok ileri (n=14, %70) kategorisinde yer almaktaydı. Anksiyete düzeyi normal, hafif ve orta düzeyde olup plasebo ile reaksiyon belirten hasta görülmedi. Plasebo ile reaksiyon tarifi olmayan 130 hastada ise anksiyete düzeyi normal (n=24, %18,4), hafif (n=32, %24,6), orta (n=33, %25,4), ileri (n=21, %16,2) ve çok ileri (n=20, %15,4) olarak dağılım gösterdi. İki grubun anksiyete düzeyleri karşılaştırıldığında normal, hafif, orta ve çok ileri anksiyete düzeylerinde istatistiksel anlamlılık gözümüze çarparken (her grup için ***p değerleri Tablo 10 da belirtilmiştir***), ileri anksiyete düzeyinde anlamlılık gözlenmedi.

4.5.2. Stres Düzeylerinin Karşılaştırılması

Plasebo ile reaksiyon tarifleyen 20 hastanın stres düzeyleri detaylandırıldığında; normal stres düzeyine sahip hiçbir hasta saptanmazken (n=0), hafif %5 (n=1), orta %35 (n=7), ileri %55 (n=11), çok ileri %5 (n=1) oranında görüldü. Plasebo ile reaksiyon tarifi olmayan 130 hastada ise stres düzeyleri normal %22,3 (n=29), hafif %23,8 (n=31), orta %33,8 (44), ileri %19,2 (n=25) ve çok ileri %0,8 (n=1) olarak dağılım gösterdi. İki grubun stres düzeyleri karşılaştırıldığında normal ve

ileri stres düzeylerinde istatistiksel anlamlılık gözümüze çarparken (her iki grup için ***p değerleri Tablo 10 da belirtilmiştir***); hafif, orta ve çok ileri stres düzeyinde anlamlılık saptanmadı.

4.5.3. Depresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Plasebo ile reaksiyon tarifleyen 20 hastanın depresyon düzeyleri incelendiğinde normal %70 (n=14), hafif %10 (n=2), orta %15 (n=3), ileri %5 (n=1) oranında karşımıza çıktı. Plasebo ile reaksiyon tariflemeyen 130 hastada ise normal %87,7 (n=114), hafif %7 (n=9), orta %4,6 (n=6), ileri %0,7 (n=1) oranında depresyon düzeyleri görüldü. Çok ileri depresyon grubunda hasta saptanmadı. İki grubun depresyon düzeyleri karşılaştırıldığında normal depresyon düzeyinde plasebo ile reaksiyon açısından istatistiksel anlamlılık göze çarparken; hafif, orta, ileri depresyon düzeylerinde anlamlılık saptanmadı. Çok ileri depresyon düzeyinde her iki grupta da hasta bulunmadığı için karşılaştırmalı analiz yapılamamıştır.

Aşağıda Plasebo ile reaksiyon tarifleyen ve tariflemeyen hastaların depresyon, anksiyete ve stres şiddetine göre dağılımı tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10: Plasebo ile Reaksiyon Tarifleyen ve Tariflemeyen Hastaların Depresyon, Anksiyete ve Stres Şiddetine Göre Dağılımı

ÖLÇEKLER	Plasebo ile Reaksiyon Tarifleyenler n (%)	Plasebo ile Reaksiyon Tariflemeyenler n (%)	P değeri
Depresyon			
Depresyon Normal	14 (70%)	114 (87,7%)	**p=0,037**
Depresyon Hafif	2 (10%)	9 (7%)	p=0,521
Depresyon Orta	3 (15%)	6 (4,6%)	p=0,069
Depresyon İleri	1 (5%)	1 (0,7%)	p=0,125
Depresyon Çok İleri	-------	-------	-------
Anksiyete			
Anksiyete Normal	-------	24 (18,4%)	**p=0,036**
Anksiyete Hafif	-------	32 (24,6%)	**p=0,014**
Anksiyete Orta	-------	33 (25,4%)	**p=0,011**
Anksiyete İleri	6 (30%)	21 (16,2%)	p=0,133
Anksiyete Çok İleri	14 (70%)	20 (15,4%)	**p<0,001**
Stres			
Stres Normal	-------	29 (22,3%)	**p=0,019**
Stres Hafif	1 (5%)	31 (23,8%)	p=0,055
Stres Orta	7 (35%)	44 (33,8%)	p=0,919
Stres İleri	11 (55%)	25 (19,2%)	**p<0,001**
Stres Çok İleri	1 (5%)	1 (0,8%)	p=0,125

4.6. GERÇEK REAKSİYON SAPTANAN HASTALARIN DASS-21 SONUÇLARI

İlaç provokasyon testi sonrasında gerçek reaksiyon olarak değerlendirilen 10 hasta bulunmaktaydı. 10 hastanın depresyon, anksiyete ve stres düzeyi DASS-21 ölçeği ile incelendi. Depresyon puanlarının ortalama değeri 2,30 ± 1,89 (medyan: 2,00), stres puanlarının 5,10 ± 2,08 (medyan: 5,00), anksiyete puanlarının ortalaması ise 1,30 ± 0,68 (medyan: 1,00) olarak saptandı.

Gerçek reaksiyon gösteren hastaların depresyon düzeylerine bakıldığında %80 (n=8) oranında normal, %20 (n=2) ise hafif düzeyde depresyon gösterdiği karşımıza çıktı. Stres ölçütlerinde ise %90 (n=9) normal, %10 (n=1) hafif stres düzeyi gözümüze çarptı. Anksiyete açısından incelendiğinde tüm hastaların normal kaygı düzeyinde olduğu görüldü.

Gerçek reaksiyon saptanan hastalar ile plasebo sonrası yalancı reaksiyon gösteren hastalar karşılaştırıldığında, depresyon puanları açısından anlamlı bir istatistiksel fark bulunmadı. ($p>0,05$) Stres ve anksiyete düzeyleri incelendiğinde, plasebo ile yalancı reaksiyon tarifi olan hastaların stres ve anksiyete puanlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. ***($p<0,001$)***

Aşağıda tablo 11'de plasebo ile yalancı reaksiyon ve gerçek ilaç reaksiyonu gösteren hastaların depresyon, anksiyete ve stres düzeyi karşılaştırılmıştır.

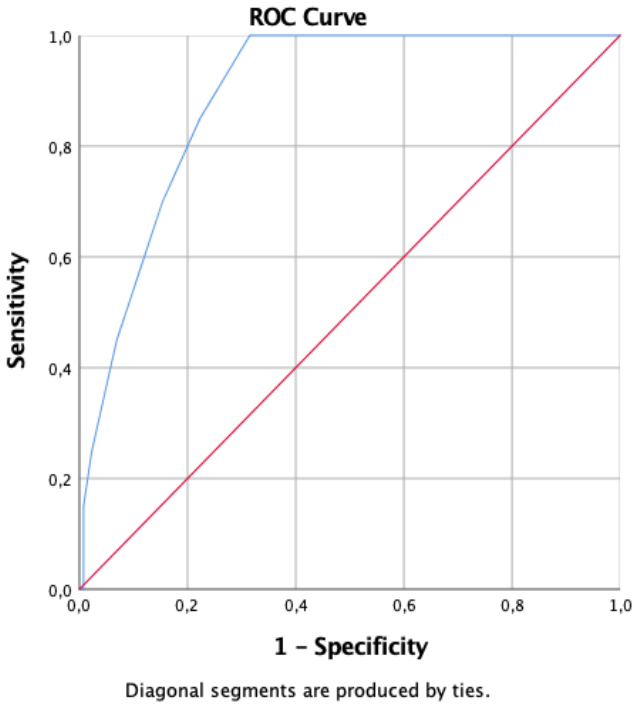
Tablo 11: Gerçek İlaç Reaksiyonu ve Plasebo ile Yalancı Reaksiyon Gösteren Hastaların Depresyon, Anksiyete ve Stres Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçek	Grup	Hasta Sayısı	Ortalama Puan	P değeri
Depresyon Puanı	Plasebo ile Yalancı Reaksiyon	20	3,75±2,98	p=0,174
	Gerçek Reaksiyon	10	2,30 ± 1,89	
Anksiyete Puanı	Plasebo ile Yalancı Reaksiyon	20	10,40±1,63	**p<0,001**
	Gerçek Reaksiyon	10	1,30 ± 0,68	
Stres Puanı	Plasebo ile Yalancı Reaksiyon	20	12,75±1,83	**p<0,001**
	Gerçek Reaksiyon	10	5,10 ± 2,08	

4.7. DASS-21 SONUÇLARININ PLASEBO İLE GELİŞEN YALANCI REAKSİYONLARI ÖNGÖRME GÜCÜ: ROC ANALİZİ

Çalışmamızda hasta grubunda anksiyete düzeylerinin plasebo ile gelişen yalancı reaksiyonları öngörmedeki rolü ROC analizi ile incelendi. Analiz sonucunda anksiyete puanı için eğri altında kalan alan (AUC) 0,892 olarak hesaplandı. (%95 güven aralığı (GA): 0,837–0,946; ***p<0,001***) Bu sonuç anksiyete düzeyinin plasebo ile yalancı reaksiyon gelişimini yüksek oranda öngörebileceğini göstermektedir. Detaylı olarak kesim noktaları incelendiğinde en dengeli eşik değer 8,5 puan olan anksiyete değeri idi. Bu eşik değerde sensitivite %85, spesifite %77,7 olarak saptandı.

Aşağıda Şekil-3'te anksiyete düzeyinin plasebo ile gelişen reaksiyonları öngörmedeki ROC analiz eğrisi mevcuttur.

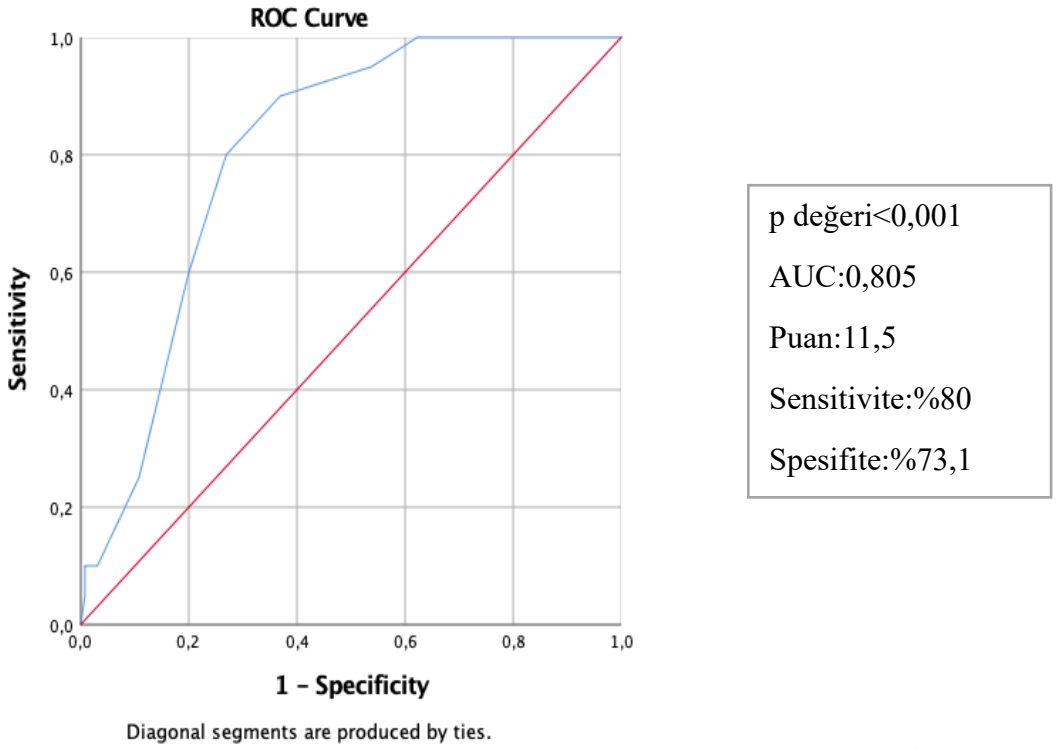


p değeri<0,001
AUC: 0,892
Puan:8,5
Sensitivite:%85
Spesifite:%77,7

Şekil 3: Anksiyete Puanının Plasebo ile Yalancı Reaksiyonları Öngörmedeki ROC Analiz Eğrisi

Çalışmamızda hasta grubunda stres düzeylerinin plasebo ile gelişen yalancı reaksiyonları tahmin etmedeki rolü ROC analizi ile incelendi. Analiz sonucunda stres puanı için eğri altında kalan alan (AUC) 0,805 olarak bulundu. (%95 GA: 0,725–0,884; ***p<0,001***). Bu bulgu, stres düzeyinin plasebo ile ortaya çıkan yalancı reaksiyonları öngörmede önemli bir gösterge olduğunu belirtmektedir. Kesim noktaları değerlendirildiğinde en dengeli eşik değer 11,5 puan olarak belirlendi. Bu noktada sensitivite %80, spesifite %73,1 olarak saptandı.

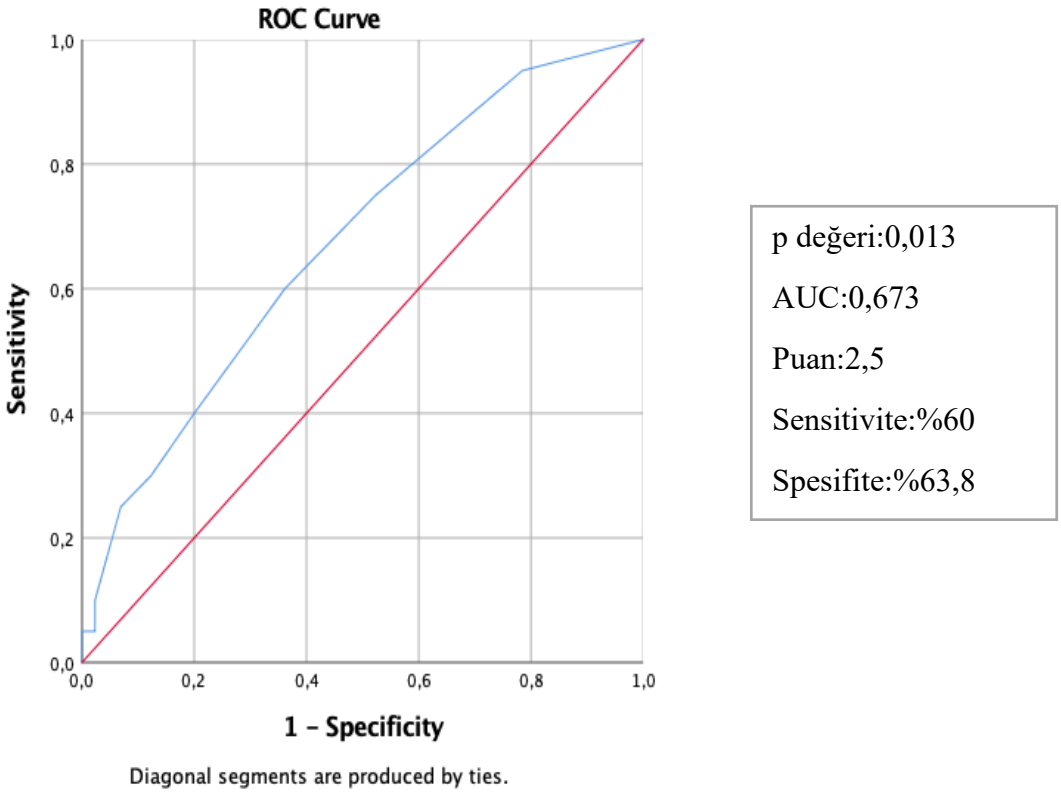
Aşağıda Şekil 4'te stres düzeyinin plasebo ile gelişen reaksiyonları öngörmedeki ROC analiz eğrisi mevcuttur.



Şekil 4: Stres Puanının Plasebo ile Yalancı Reaksiyonları Öngörmedeki ROC Analiz Eğrisi

Çalışmamızda hasta grubunda depresyon düzeylerinin plasebo ile gelişen yalancı reaksiyonları tahmin etmedeki rolü ROC analizi ile incelendi. Analiz sonucunda depresyon puanı için eğri altında kalan alan (AUC) 0,673 (%95 GA: 0,549–0,798; ***p=0,013***) olarak bulunmuştur. Bu bulgu, depresyon düzeyinin plasebo ile ortaya çıkan yalancı reaksiyonların öngörülmesinde istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ama sınırlı ayırıcı güce sahip olduğunu göstermektedir. Kesim noktalarına baktığımızda, depresyon için en dengeli eşik değer 2,5 puan olarak belirlendi. Bu noktada sensitivite %60, spesifite %63,8 olarak hesaplanmıştır.

Aşağıda Şekil 5'te depresyon düzeyinin plasebo ile gelişen reaksiyonları öngörmedeki ROC analiz eğrisi mevcuttur.



Şekil 5: Depresyon Puanının Plasebo ile Yalancı Reaksiyonları Öngörmedeki ROC Analiz Eğrisi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, kliniğimize ilaç hipersensitivite reaksiyonu öyküsüyle başvuran hastaların altta yatan depresyon, anksiyete ve stres düzeylerini DASS-21 ölçeği ile değerlendirdik ve bu psikolojik ölçütlerin ilaç provokasyon testi sonucu ile arasındaki ilişkiyi inceledik. Aynı zamanda erişkin alerji ve immünoloji polikliniğine başvuran ancak ilaç alerjisi öyküsü bulunmayan hastaların da depresyon, anksiyete ve stres düzeyleri incelenmiş ve kontrol grubu olarak çalışmada yer almıştır.

Literatürde ilaç aşırı duyarlılığı ile başvuran hastalarda altta yatan psikolojik durumun değerlendirilmesine ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunsa da ilaç provokasyon testi öncesi, anksiyete ve depresyon düzeyini değerlendiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. (66) Ayrıca, belirli çalışmalarda ilaç provokasyon testi uygulanma sürecinin de anlamlı düzeyde anksiyeteyi arttırdığı gösterilmiştir. (67) Bizim de elde ettiğimiz veriler anormal anksiyete ve stres düzeylerinin plasebo reaksiyonlarının gerçekleşmesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular psikolojik faktörlerin hastaların semptom algısı yanında plasebo ile reaksiyon tarifini de etkilediğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda ilaç alerjisi ile başvuran hastaların öyküsünün detaylı bir şekilde değerlendirilmesi, tanı aşamalarının sırasıyla ve eksiksiz uygulanmasının yanında psikolojik faktörlerin de göz ardı edilmemesi önemle vurgulanmaktadır.

Çalışmamızda ilaç aşırı duyarlılığı ile başvuran hasta grubunda yaş ortalaması 42,57 ± 12,40 yıl olarak saptanmış ve bu hastaların %69,3'ünün (n=104) kadın, %30,7'sinin (n=46) erkek olduğu görülmüştür. Literatürde ilaç aşırı duyarlılığının incelendiği ve farklı ilaç gruplarına yönelik yapılan benzer çalışmalarda da kadın hastaların çoğunlukta olduğu ve yaş ortalamasının çalışmamızla uyumlu olduğu görülmüştür. (68,69) Danimarka'da 2015 yılında yayınlanan ve NSAİİ ile aşırı duyarlılık reaksiyonu tarifleyen hastalardan oluşan örnek çalışmada kişilerin %70,5'ini kadınlar oluştururken yaş ortalaması da 44,5 yıl olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar çalışmamızda elde ettiğimiz demografik veriler ile yüksek oranda benzerlik göstermektedir. (70) İlaç aşırı duyarlılığı ile polikliniğe başvuran hastaların demografik dağılımına bakıldığında, kadınların erkeklere kıyasla daha yüksek oranda yer aldığı görülmüştür. Bu durumun etyolojisine yönelik literatürde yer alan

çalışmalarda, kadınlarda hormonal faktörlerin immün sistem üzerinde etkileri ile alerjik yanıtı arttırabileceği bildirilmiştir. (71)

Çalışmamızda hasta grubunun %44'ünde (n=66) eşlik eden bir komorbidite varlığı olduğu belirlendi. Komorbiditeler içinde en sık görülen %16,7 (n=25) oranı ile hipertansiyon olup bunu sırasıyla %14 (n=21) ile astım/KOAH varlığı ve %12,7 (n=19) ile hipotiroidi takip etmiştir. Beeler ve arkadaşlarının İsviçre'de 2012–2019 yılları arasında advers ilaç reaksiyonları nedeniyle hastaneye yatışları değerlendirdiği geniş ölçekli çalışmada hastaların %54'ünde iki veya daha fazla komorbidite eşlik ettiği ve en sık komorbiditeler arasında %35,1 ile hipertansiyon, %21,2 ile sıvı ve elektrolit bozuklukları, %17,9 ile böbrek yetmezliği yer aldığı saptanmıştır. (17) Her ne kadar çalışmamızda benzer komorbidite varlığı gözlenmiş olsa da komorbiditelerin ırka göre değişebileceği ve ilaç hipersensitivitesi üzerine etkisinin de kısıtlı verilere sahip olduğu bilinmelidir.

Bir diğer komorbidite olarak otoimmünite değerlendirildiğinde ise, çalışmamızda yer alan hasta grubunda otoimmünite varlığı %7,3 (n=11) oranında görülmüş olup kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde ilaç aşırı duyarlılığı ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen ve özellikle ciddi kutanöz reaksiyonlar, DRESS gibi şiddetli ilaç reaksiyonları ile otoimmünitenin bağlantılı olduğunu ortaya koyan yayınlar bulunmaktadır. (72) Çalışmamızda yer alan hasta grubunda daha hafif seyirli ilaç reaksiyonlarının mevcut olması, otoimmünite açısından farklılığın nedenleri arasında sayılabilir. Ayrıca, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve bazı otoimmün hastalıkların klinik seyrinin belirgin olmaması da sınırlayıcı faktörler arasında yer almaktadır.

Çalışmamızda özellikle atopi varlığı da incelenmiş olup hasta grubunun %38'inde (n=57) atopik hastalık eşlik ediyordu. Kontrol grubumuzda ise %20 (n=15) oranında atopi mevcuttu. Her iki grup karşılaştırıldığında hasta grubunda atopi varlığı anlamlı derecede yüksek bulundu**.** ***(p=0,006)*** Literatürde farklı ilaç grupları ile yapılan çalışmalarda NSAİİ duyarlılığı tarifleyen hastalarda atopi öyküsünün anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca atopik bireylerde NSAİİ kullanımına bağlı cilt reaksiyonları geliştirme olasılığının arttığı da belirtilmiştir. (73) Ülkemizde yürütülen

bir çalışmada ise alerjik rinit, astım gibi atopik hastalıkların ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları için risk faktörü olduğu belirtilmiştir.(74)

Bizim de çalışmamızda hem en sık gözlenen İHR, NSAİİ ileydi ve hasta grubunun atopi varlığı kontrol grubuna kıyasla daha sık gözlemlendi. Literatüre benzer bir şekilde çalışmamız göstermiştir ki İHR öyküsü ile başvuran ve özellikle NSAİİ hipersensitivite öyküsü bulunan hastalarda atopi varlığı da incelenmeli ve atopi varlığı olan hastalarda İHR gelişme riskinin olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen 150 hasta incelendiğinde %48'i (n=72) NSAİİ, %47,3'ü (n=71) antibiyotik ve %4,7'si (n=7) farklı ilaç grubu ile ilaç alerjisi tariflemiştir. Literatüre bakıldığında ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının en sık NSAİİ ve antibiyotiklerle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. (75) Ülkemizde yapılan bir çalışmada da en sık NSAİİ'ler (%56,9) ve beta-laktam antibiyotik grubunun (%34,7) istenmeyen ilaç reaksiyonlarına yol açtığı bildirilmiştir. (76) Bu bulgular bizim çalışmamızın sonuçları ile benzer özellik taşımaktadır. Yine çalışmamızda ilaç reaksiyon öyküleri detaylandırıldığında, NSAİİ ile aşırı duyarlılık öyküsü bildiren hastaların %31,9'u (n=23) şüpheli ajanı net olarak belirtirken, %68,1'i (n=49) belirlenemeyen NSAİİ ile reaksiyon gerçekleştiğini ifade etti. Antibiyotik grubunda ise hastaların %46,5'i (n=33) spesifik bir antibiyotiğe, %53,5 (n=38)'i ise bilinmeyen bir antibiyotiğe karşı alerjik reaksiyon öyküsü tariflemiştir. Diğer ilaçlara karşı aşırı duyarlılık öyküsü ifade eden hastaların %28,6'sı(n=2) bilinen, %71, 4 (n=5) ise tanımlanamayan bir ajan ile ilaç aşırı duyarlılığı bildirmiştir. İlaç alerjisi ile başvuran tüm grupta, hastaların %61,3'ü (n=92) bilinmeyen bir ajana karşı ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu tariflemektedir. Literatürde ilaç aşırı duyarlılığı tarifleyen hastaların büyük bir kısmının spesifik ilacı net tarifleyemediği ve öyküde belirtilen semptomların subjektif olduğuna dair yayınlar mevcuttur. (77) 2019 yılında yapılan çalışmada penisilin alerjisi olduğunu belirten hastaların %88'inde reaksiyonun 10 yıldan uzun süre önce geliştiği belirtilmiştir. Hastalara oral amoksisilin provokasyon testi yapıldığında %48'i alerji etiketinden çıkartılmıştır. %15'i ise subjektif semptomlar belirtmiş olup gerçek reaksiyon olarak değerlendirilmemiştir. Benzer şekilde çalışmamızda da hastaların sorumlu ajanı net tarifleyememesi, klinik tanı anında öykünün detaylı olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. (77)

Çalışmamızda 150 hastanın ilaç provokasyon testine plasebo tablet ile başlanmış ve hastaların %80'inde (n=120) reaksiyon gözlenmezken, %13,3'ü (n=20) plasebo ile yalancı reaksiyon, %6,7'si (n=10) ilacın kendisi ile gerçek reaksiyon tariflemiştir. Literatürde benzer şekilde yayınlar mevcut olup 2004 yılında 600 hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların %27'si (n=54) plasebo uygulanması sonrası advers ilaç reaksiyonu bildirmiştir. (78) Benzer şekilde Türkiye'de 2015 yılında Bavbek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plasebo sonrası semptom tarifleyen hastalar incelenmiş ve bu durum nocebo reaksiyonu olarak tanımlanmıştır. (79) Bu sonuçlar çalışmamızda gözlenen yalancı reaksiyonların sıklığını desteklemekte ve nocebo etkisinin önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca hastaların psikolojik durumunun ilaç provokasyon testlerinin ve klinik tanının güvenilirliği açısından kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir.

İlaç provokasyon testi sonrası gerçek ilaç reaksiyonu olarak değerlendirdiğimiz vakaların %60'ından (n=6) NSAİİ, %30'undan (n=3) antibiyotikler, %10'undan (n=1) ise antiplatelet ajanlar sorumluydu. Gerçek reaksiyon bulgularında ise %70 (n=7) kaşıntı ve ürtiker, %20 (n=2) eritem ve döküntü, %10 (n=1) ise anjiyoödem olarak karşımıza çıktı. Literatüre baktoğımızda, 2012 yılında 4460 hasta ile yapılan çalışmada ilaç testlerinin en sık NSAİİ grubu ile pozitif saptandığı görüldü. NSAİİ ile gerçek reaksiyon saptanan hastalarda ise en sık klinik tablonun ürtiker ve anjiyoödem gibi kutanöz bulgular olduğu belirtildi. (75) Elde ettiğimiz sonuçlara baktığımızda, çalışmamızdaki sorumlu ilaç grubu ve klinik belirtilerin literatür ile örtüştüğünü saptadık.

Çalışmamızda öncelikle hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Yaş ve cinsiyet açısından uyumlu olan hasta (n=150) ve kontrol (n=75) gruplarına DASS-21 ölçeği uygulanmıştır. DASS-21 ölçeği sonucunda ilaç aşırı duyarlılığı ile başvuran hastaların depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüş ve her bir alt ölçekte istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır. ***(p<0,001)*** Türkiye'de İHR tarifleyen hastalarda yapılan başka bir çalışmada, hastaların depresyon ve anksiyete skorlarının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca ilaç aşırı duyarlılık öyküsü bulunan hastalarda psikiyatrik komorbiditelerin daha sık olduğu ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bildirilmiştir. (80) Bavbek ve arkadaşlarının yürüttüğü

başka bir çalışmada, ilaç alerjisi tanılı 61 hasta ve 55 kişilik kontrol grubunun depresyon ve anksiyete düzeyleri karşılaştırılmış, iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. (8)

Ancak bizim çalışmamıza baktığımızda ilaç hipersensitivitesine sahip hastaların başka bir alerjik hastalığa sahip hasta grubuna oranla çok daha fazla anksiyete ya da strese sahip olduğunu ve bu durumunda plasebo reaksiyonlarında olduğu gibi yalancı test pozitifliklerine neden olabileceğini göstermiştir. Elde ettiğimiz bu veriler doğrultusunda İHR öyküsü ile başvuran hastalarda İPT yapılmadan önce psikiyatrik faktörlerin de gözden geçirilmesini ve özellikle sübjektif bulgular tarifleyen hastalarda ön planda anksiyete ya da stresin de benzer bulgulara neden olabileceğini, test pozitifliği denmeden önce hastalara multidispliner bakış açısıyla yaklaşım yapılmasını düşündürmüştür. Verilerimizin desteklenmesi ve klinik olarak daha güvenilir sonuçlar için örneklem büyüklüğünün daha geniş olduğu çok merkezli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda plasebo ile yalancı reaksiyon gösteren 20 hasta ile reaksiyon tariflemeyen ve gerçek reaksiyon tarifleyen 130 hastanın DASS-21 ölçeği skorları karşılaştırıldı. Plasebo grubunda anksiyete ***(p<0,001)***, stres ***(p<0,001)*** ve depresyon ***(p=0,005)*** düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Aynı zamanda plasebo ile yalancı reaksiyon gösteren hastalarımızın depresyon, anksiyete ve stres düzeyleri ayrı ayrı incelendi. Bizim verilerimize göre; iki grubun normal, hafif, orta ve çok ileri anksiyete düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlılık görüldü. İki grup arasında stres düzeyleri karşılaştırıldığında ise plasebo grubunun normal ve ileri stres düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Çalışmamızda ayrıca ilaç provokasyon testi sonrası gerçek reaksiyon olarak değerlendirdiğimiz 10 hasta mevcuttu. Bu hastaların depresyon, anksiyete ve stres düzeyi incelendiğinde depresyon puanları 2,30 ± 1,89 (medyan: 2,00), stres puanları 5,10 ± 2,08 (medyan: 5,00), anksiyete puanları ise 1,30 ± 0,68 (medyan: 1,00) olarak bulundu. Gerçek reaksiyon gösteren hastalar ile plasebo sonrası yalancı reaksiyon tarifleyen hastalar karşılaştırıldığında, depresyon puanları açısından anlamlı bir istatistiksel fark bulunmazken (p>0,05), stres ve anksiyete düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. ***(p<0,001)*** Literatürde ilaç alerjisi ile başvuran hastalarda altta yatan psikolojik sorunların değerlendirildiği kısıtlı yayın

bulunmaktadır. Çalışmamıza benzer şekilde, Losappio ve arkadaşlarının yapmış olduğu yayında ilaç aşırı duyarlılığı ile başvuran 196 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 54'ünde plasebo kaynaklı reaksiyon bildirilirken, 142 hastada plasebo uygulanması sonrası herhangi bir reaksiyon gözlemlenmemiştir. Psikolojik değerlendirme sonucunda 60 hasta yüksek anksiyete ve depresyon kategorisinde yer almıştır. Elde edilen veriler ışığında anormal anksiyete ve depresyon puanları ile plasebo reaksiyonu gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. (66) Bu bulgu çalışmamızda gözlenen yüksek anksiyete ve stres düzeyleri ile plasebo reaksiyonları arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Psikolojik durumun sadece semptom algısını değil, aynı zamanda plasebo aracılığı ile gelişen reaksiyonların oluşumunu da etkileyebileceğini göstermektedir. Tüm bu veriler, ilaç aşırı duyarlılık tanısı konulurken psikolojik faktörlerin de dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda hasta grubunda depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinin plasebo ile gelişen reaksiyonları öngörmedeki rolü ROC analizi ile incelenmiştir. Analiz sonucunda anksiyete düzeyi için eğri altında kalan alan (AUC) 0,892 olarak hesaplanmış, (%95 güven aralığı (GA): 0,837–0,946; ***p<0,001***), bu sonuçlar da anksiyete düzeyinin plasebo ile gelişebilecek reaksiyonları yüksek oranda öngörebileceğini göstermiştir. Benzer şekilde stres düzeyi ile ilişkisi değerlendirildiğinde ROC analizinde AUC 0,805 olarak bulundu. (%95 GA: 0,725–0,884; ***p<0,001***). Stres puanının, plasebo reaksiyonlarının oluşumu üzerinde güvenilir bir gösterge olduğu ortaya konmuştur. Depresyon puanları için yapılan ROC analizinde AUC 0,673 (%95 GA: 0,549–0,798; ***p=0,013***) olarak hesaplanmıştır. Bu değer bize depresyon puanının plasebo ile gelişen yalancı reaksiyonları öngörme gücünün anlamlı ama sınırlı düzeyde olduğunu göstermiştir. Elde ettiğimiz bu veriler, İHR ile başvuran hastalarda klinik pratikte kolay kullanım olanağı olan DASS-21 anketinin yapılması ve anksiyete puanı 8,5 ya da stres puanı 11,5' un üzerinde olan hastaların İPT öncesi psikiyatri ile konsültasyonu, test sonrasında yalancı pozitiflik riskini engelleyebilir ve yanlış İHR etiketlenmesinin önüne geçmiş olmayı sağlayabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları incelendiğinde, öncelikle hastaların ilaç alerjisi tarifledikleri zaman ile polikliniğe başvuru arasındaki sürenin uzun olabilmesi, bu süreçte reaksiyon bulgularının tam hatırlanamaması sınırlılık oluşturmaktadır.

Özellikle hastane kaydı mevcut değilse reaksiyon şekli ve semptomların detayları hasta öyküsüne dayanmakta olup verilerin güvenilirliği yetersiz kalmaktadır. Ayrıca ilaç aşırı duyarlılığı belirten hastaların %61,3'ü (n=92) şüpheli ilacı tam olarak belirtememekte olup net olarak ajanın belirtildiği durumlarda da poliklinik koşullarında ilaç provokasyon testi uygulamanın ve gerekli müdahalenin zorluğu nedeniyle alternatif ilaçlarla test yapılmıştır. Tek merkezli bir çalışma olması da hasta profilinin benzer olması ve klinik uygulamaların farklı merkezlerde değişiklik gösterebilmesi açısından kısıtlılıklar arasında sayılabilir. DASS-21 ölçeği ile depresyon, anksiyete ve stres durumu değerlendirilirken, hastanın soruları algılama biçimi ve yanıtları subjektif özellik taşımaktadır. Ayrıca plasebo ile reaksiyon tarifleyen hasta sayısının sınırlı olması, istatistiksel analizimizin gücünü ve sonuçların güvenilirliğini etkilemektedir. Sonuç olarak çok merkezli, uzun süreli ve geniş örneklem büyüklüğünü içeren çalışmaların yapılması daha kapsayıcı sonuçlar elde edilmesi açısından önem arz etmektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çalışmaya dahil edilen ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu tarifleyen hastaların yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı ve eşlik eden hastalıkları literatürdeki çalışmalarla uyumlu seyretmiştir. Çalışmamızda kadın hastaların çoğunlukta olması, advers ilaç reaksiyonlarının kadınlarda daha sık karşımıza çıkması ile paralellik göstermektedir. Ayrıca literatürde çeşitli çalışmalarda ilaç alerjisi öyküsünün en sık bildirildiği yaş grubu 40-50 yaş aralığı olup, bu bulgu bizim verilerimizle örtüşmektedir.

2. Hastalarımızın %38'inde (n=57) atopik hastalık eşlik etmekteydi. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda atopi varlığı anlamlı derecede yüksek bulundu. Literatürdeki çeşitli çalışmaların da ortaya koyduğu üzere bu istatistiksel fark, atopik hastalıkların ilaç aşırı duyarlılığı için bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

3. Çalışmamızda hastaların %48'i NSAİİ, %47,3'ü antibiyotiklere bağlı ilaç alerjisi tariflemiş olup literatürde de ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının en sık nedenleri arasında NSAİİ ve antibiyotikler yer almaktadır. Elde ettiğimiz veriler, literatür ile uyumluluk göstermektedir.

4. Çalışmamızda hastaların %61,3'ü ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu tarifledi̇ği ajanı net olarak belirtememektedir. Literatürde ilaç alerjisi tanısı almış hastalarda, klinik öykünün öznelliği ve geçen sürenin uzunluğuna bağlı yanlış değerlendirmelerin görülebileceği bildirilmiştir.

5. Çalışmamızda hastaların %80'inde reaksiyon izlenmezken, %13,3'ünde plasebo ile yalancı reaksiyon, %6,7'sinde ise gerçek reaksiyon saptanmıştır. Literatürde de yalancı reaksiyonların sıklığı ve nocebo etkisinin önemini ortaya koyan çalışmalar mevcut olup, elde ettiğimiz verileri desteklemektedir.

6. Çalışmamızda gerçek reaksiyonların %60'ının NSAİİ ajanlarla gerçekleştiği saptanmıştır. Literatürde de ilaç testi pozitifliğinin en sık NSAİİ grubu ile

ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ayrıca çalışmamızda reaksiyon bulgularının anjiyoödem başta olmak üzere en sık kutanöz semptomlar olması da literatür ile benzerlik göstermektedir.

7. Çalışmamızda DASS-21 ölçeği kullanılarak, depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinde hasta ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır. Literatürde de benzer sonuçlar bildirilmiş olup, bu bulgular ilaç aşırı duyarlılık öyküsü bulunan hastalarda psikolojik faktörlerin önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

8. Çalışmamızda ayrıca plasebo ile yalancı reaksiyon gösteren 20 hasta ile reaksiyon göstermeyen ve gerçek reaksiyon gösteren 130 hasta DASS-21 ölçeği ile karşılaştırıldı. Plasebo ile reaksiyon tarifleyen grubun anksiyete ***(p<0,001)***, stres ***(p<0,001)*** ve depresyon ***(p=0,005)*** düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu.

9. Gerçek reaksiyon olarak değerlendirdiğimiz hastalar plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, depresyon düzeyinde anlamlı fark görülmezken (p>0,05), stres ve anksiyete düzeylerinde istatistiksel anlamlılık göze çarpmıştır. ***(p<0,001)***.

10. Literatürde ilaç aşırı duyarlılığı ile başvuran hastalarda altta yatan psikolojik durumun değerlendirilmesine ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Elde ettiğimiz veriler anormal anksiyete ve stres düzeylerinin plasebo reaksiyonlarının gerçekleşmesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular psikolojik faktörlerin hastaların semptom algısı yanında plasebo ile reaksiyon tarifini de etkilediğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda ilaç alerjisi ile başvuran hastaların öyküsünün detaylı bir şekilde değerlendirilmesi, tanı aşamalarının sırasıyla ve eksiksiz uygulanmasının yanında psikolojik faktörlerin de göz ardı edilmemesi önemle vurgulanmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1) Gomes, E. R., & Demoly, P. (2005). Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, *5*(4), 309–316.

2) Demoly, P., Viola, M., Romano, A., & Gomes, E. R. (2007). Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. In W. J. Pichler (Ed.), *Drug hypersensitivity* (pp. 2–17). Basel: Karger. https://doi.org/10.1159/000104184.

3) Demoly, P., & Bousquet, J. (2002). Drug allergy diagnosis work up. *Allergy*, *57 Suppl 72*, 37–40.

4) Romano, A., Viola, M., Gaeta, F., Rumi, G., & Maggioletti, M. (2008). Patch testing in non-immediate drug eruptions. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, *4*(2), 66–74.

5) Demoly, P., & Hillaire-Buys, D. (2004). Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunology and allergy clinics of North America*, *24*(3), 345–v.

6) Wolkenstein, P., Chosidow, O., Fléchet, M. L., Robbiola, O., Paul, M., Dumé, L., Revuz, J., & Roujeau, J. C. (1996). Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact dermatitis*, *35*(4), 234–236.

7) Lin, Y. T., Chang, Y. C., Hui, R. C., Yang, C. H., Ho, H. C., Hung, S. I., & Chung, W. H. (2013). A patch testing and cross-sensitivity study of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, *27*(3), 356–364.

8) Bavbek, S., Pasaoglu, G., Canat, S., Sagduyu, G., & Misirligil, Z. (2006). Allergy to drugs: is there an association with mental ill-health?. *International journal of psychiatry in clinical practice*, *10*(1), 64–68.

9) Mirakian, R., Ewan, P. W., Durham, S. R., Youlten, L. J., Dugué, P., Friedmann, P. S., English, J. S., Huber, P. A., Nasser, S. M., & BSACI (2009). BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, *39*(1), 43–61.

10) Coleman, J. J., & Pontefract, S. K. (2016). Adverse drug reactions. *Clinical medicine (London, England)*, *16*(5), 481–485.

11) Iasella, C. J., Johnson, H. J., & Dunn, M. A. (2017). Adverse Drug Reactions: Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic). *Clinics in liver disease*, *21*(1), 73–87.

12) Pichler, W. J., & Hausmann, O. (2016). Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *International archives of allergy and immunology*, *171*(3-4), 166–179.

13) Gandhi, T. K., Weingart, S. N., Borus, J., Seger, A. C., Peterson, J., Burdick, E., Seger, D. L., Shu, K., Federico, F., Leape, L. L., & Bates, D. W. (2003). Adverse drug events in ambulatory care. *The New England journal of medicine*, *348*(16), 1556–1564.

14) Thong, B. Y., & Tan, T. C. (2011). Epidemiology and risk factors for drug allergy. *British journal of clinical pharmacology*, *71*(5), 684–700.

15) Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A. K., Walley, T. J., Farrar, K., Park, B. K., & Breckenridge, A. M. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ (Clinical research ed.)*, *329*(7456), 15–19.

16) Lazarou, J., Pomeranz, B. H., & Corey, P. N. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, *279*(15), 1200–1205.

17) Beeler, P. E., Stammschulte, T., & Dressel, H. (2023). Hospitalisations Related to Adverse Drug Reactions in Switzerland in 2012-2019: Characteristics, In-Hospital Mortality, and Spontaneous Reporting Rate. *Drug safety*, *46*(8), 753–763.

18) Carrasco-Garrido, P., de Andrés, L. A., Barrera, V. H., de Miguel, G. A., & Jiménez-García, R. (2010). Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC health services research*, *10*, 287.

19) Zhou, L., Dhopeshwarkar, N., Blumenthal, K. G., Goss, F., Topaz, M., Slight, S. P., & Bates, D. W. (2016). Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy*, *71*(9), 1305–1313.

20) Park, H. K., Kang, M. G., Yang, M. S., Jung, J. W., Cho, S. H., & Kang, H. R. (2017). Epidemiology of drug-induced anaphylaxis in a tertiary hospital in Korea. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*, *66*(4), 557–562.

21) Guglielmi, L., Guglielmi, P., & Demoly, P. (2006). Drug hypersensitivity: epidemiology and risk factors. *Current pharmaceutical design*, *12*(26), 3309–3312.

22) Line, J., Saville, E., Meng, X., & Naisbitt, D. (2023). Why drug exposure is frequently associated with T-cell mediated cutaneous hypersensitivity reactions. *Frontiers in toxicology*, *5*, 1268107. https://doi.org/10.3389/ftox.2023.1268107.

23) Konvinse, K. C., Trubiano, J. A., Pavlos, R., James, I., Shaffer, C. M., Bejan, C. A., Schutte, R. J., Ostrov, D. A., Pilkinton, M. A., Rosenbach, M., Zwerner, J. P., Williams, K. B., Bourke, J., Martinez, P., Rwandamuriye, F., Chopra, A., Watson, M., Redwood, A. J., White, K. D., Mallal, S. A., … Phillips, E. J. (2019). HLA-A*32:01 is strongly associated with vancomycin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *144*(1), 183–192.

24) Gonçalo, M., Coutinho, I., Teixeira, V., Gameiro, A. R., Brites, M. M., Nunes, R., & Martinho, A. (2013). HLA-B*58:01 is a risk factor for allopurinol-induced DRESS and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a Portuguese population. *The British journal of dermatology*, *169*(3), 660–665.

25) Jutel, M., Agache, I., Zemelka-Wiacek, M., Akdis, M., Chivato, T., Del Giacco, S., Gajdanowicz, P., Gracia, I. E., Klimek, L., Lauerma, A., Ollert, M., O'Mahony, L., Schwarze, J., Shamji, M. H., Skypala, I., Palomares, O., Pfaar, O., Torres, M. J., Bernstein, J. A., Cruz, A. A., … Akdis, C. A. (2023). Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*, *78*(11), 2851–2874.

26) Jeimy, S., Wong, T., Ben-Shoshan, M., Copaescu, A. M., Isabwe, G. A. C., & Ellis, A. K. (2025). Drug allergy. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, *20*(Suppl 3), 78. https://doi.org/10.1186/s13223-024-00936-1.

27) Riedl, M. A., & Casillas, A. M. (2003). Adverse drug reactions: types and treatment options. *American family physician*, *68*(9), 1781–1790.

28) Lerch, M., & Pichler, W. J. (2004). The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, *4*(5), 411–419.

29) Chu, M. T., Chang, W. C., Pao, S. C., & Hung, S. I. (2023). Delayed Drug Hypersensitivity Reactions: Molecular Recognition, Genetic Susceptibility, and Immune Mediators. *Biomedicines*, *11*(1), 177. https://doi.org/10.3390/biomedicines11010177.

30) Khan, D. A., & Solensky, R. (2010). Drug allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *125*(2 Suppl 2), S126–S137.

31) Demoly, P., Kropf, R., Bircher, A., & Pichler, W. J. (1999). Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy*, *54*(9), 999–1003.

32) Fernandez, J., & Doña, I. (2018). Diagnosing and managing patients with drug hypersensitivity. *Expert review of clinical immunology*, *14*(1), 29–41.

33) Warrington, R., Silviu-Dan, F., & Wong, T. (2018). Drug allergy. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, *14*(Suppl 2), 60. https://doi.org/10.1186/s13223-018-0289-y.

34) Glässner, A., Weßollek, K., Yazdi, A. S., & Sachs, B. (2024). In vitro diagnostics of drug allergies. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, *22*(11), 1529–1540.

35) Ansotegui, I. J., Melioli, G., Canonica, G. W., Caraballo, L., Villa, E., Ebisawa, M., Passalacqua, G., Savi, E., Ebo, D., Gómez, R. M., Luengo Sánchez, O., Oppenheimer, J. J., Jensen-Jarolim, E., Fischer, D. A., Haahtela, T., Antila, M.,

Bousquet, J. J., Cardona, V., Chiang, W. C., Demoly, P. M., … Zuberbier, T. (2020). IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *The World Allergy Organization journal*, *13*(2), 100080. https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100080.

36) Mayorga, C., Doña, I., Perez-Inestrosa, E., Fernández, T. D., & Torres, M. J. (2017). The Value of In Vitro Tests to DiminishDrug Challenges. *International journal of molecular sciences*, *18*(6), 1222. https://doi.org/10.3390/ijms18061222.

37) Hemmings, O., Kwok, M., McKendry, R., & Santos, A. F. (2018). Basophil Activation Test: Old and New Applications in Allergy. *Current allergy and asthma reports*, *18*(12), 77. https://doi.org/10.1007/s11882-018-0831-5.

38) Sachs, B., Fatangare, A., Sickmann, A., & Glässner, A. (2021). Lymphocyte transformation test: History and current approaches. *Journal of immunological methods*, *493*, 113036. https://doi.org/10.1016/j.jim.2021.113036.

39) Kano, Y., Hirahara, K., Mitsuyama, Y., Takahashi, R., & Shiohara, T. (2007). Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*, *62*(12), 1439–1444.

40) Brockow, K., Garvey, L. H., Aberer, W., Atanaskovic-Markovic, M., Barbaud, A., Bilo, M. B., Bircher, A., Blanca, M., Bonadonna, B., Campi, P., Castro, E., Cernadas, J. R., Chiriac, A. M., Demoly, P., Grosber, M., Gooi, J., Lombardo, C., Mertes, P. M., Mosbech, H., Nasser, S., … ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group (2013). Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*, *68*(6), 702–712.

41) Brockow, K., Romano, A., Blanca, M., Ring, J., Pichler, W., & Demoly, P. (2002). General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*, *57*(1), 45–51.

42) Barbaud, A., Castagna, J., & Soria, A. (2022). Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: A review and update. *Contact dermatitis*, *86*(5), 344–356.

43) Torres, M. J., Blanca, M., Fernandez, J., Romano, A., Weck, A., Aberer, W., Brockow, K., Pichler, W. J., Demoly, P., ENDA, & EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity (2003). Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*, *58*(10), 961–972.

44) Friedmann, P. S., & Ardern-Jones, M. (2010). Patch testing in drug allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, *10*(4), 291–296.

45) Bousquet, P. J., Gaeta, F., Bousquet-Rouanet, L., Lefrant, J. Y., Demoly, P., & Romano, A. (2008). Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Current pharmaceutical design*, *14*(27), 2792–2802.

46) Aberer, W., Bircher, A., Romano, A., Blanca, M., Campi, P., Fernandez, J., Brockow, K., Pichler, W. J., Demoly, P., European Network for Drug Allergy (ENDA),

& EAACI interest group on drug hypersensitivity (2003). Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*, *58*(9), 854–863.

47) Kowalski, M. L., Asero, R., Bavbek, S., Blanca, M., Blanca-Lopez, N., Bochenek, G., Brockow, K., Campo, P., Celik, G., Cernadas, J., Cortellini, G., Gomes, E., Niżankowska-Mogilnicka, E., Romano, A., Szczeklik, A., Testi, S., Torres, M. J., Wöhrl, S., & Makowska, J. (2013). Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, *68*(10), 1219–1232.

48) Demoly, P., Adkinson, N. F., Brockow, K., Castells, M., Chiriac, A. M., Greenberger, P. A., Khan, D. A., Lang, D. M., Park, H. S., Pichler, W., Sanchez-Borges, M., Shiohara, T., & Thong, B. Y. (2014). International Consensus on drug allergy. *Allergy*, *69*(4), 420–437.

49) Aberer, W., & Kränke, B. (2009). Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunology and allergy clinics of North America*, *29*(3), 567–584.

50) Garvey, L. H., Ebo, D. G., Krøigaard, M., Savic, S., Clarke, R., Cooke, P., Dewachter, P., Garcez, T., Guttormsen, A. B., Hopkins, P. M., Hepner, D. L., Khan, D. A., Kolawole, H., Kopac, P., Marshall, S., Mertes, P. M., Platt, P., Rose, M., Sabato, V., Sadleir, P., … Laguna, J. J. (2019). The use of drug provocation testing in the investigation of suspected immediate perioperative allergic reactions: current status. *British journal of anaesthesia*, *123*(1), e126–e134.

51) Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010;65(3).

52) Defrance, C., Bousquet, P. J., & Demoly, P. (2011). Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, *66*(11), 1410–1414.

53) Messaad, D., Sahla, H., Benahmed, S., Godard, P., Bousquet, J., & Demoly, P. (2004). Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Annals of internal medicine*, *140*(12), 1001–1006.

54) Wurpts, G., Aberer, W., Dickel, H., Brehler, R., Jakob, T., Kreft, B., Mahler, V., Merk, H. F., Mülleneisen, N., Ott, H., Pfützner, W., Röseler, S., Ruëff, F., Sitter, H., Sunderkötter, C., Trautmann, A., Treudler, R., Wedi, B., Worm, M., & Brockow, K. (2020). Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Society of Allergology (AeDA), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), and the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG). *Allergologie select*, *4*, 11–43.

55) Conway, A. E., Verdi, M., Kartha, N., Maddukuri, C., Anagnostou, A., Abrams, E. M., Bansal, P., Bukstein, D., Nowak-Wegrzyn, A., Oppenheimer, J., Madan, J. C., Garnaat, S. L., Bernstein, J. A., & Shaker, M. S. (2024). Allergic Diseases and Mental Health. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, *12*(9), 2298–2309.

56) Carr, R. E., Lehrer, P. M., Rausch, L. L., & Hochron, S. M. (1994). Anxiety sensitivity and panic attacks in an asthmatic population. *Behaviour research and therapy*, *32*(4), 411–418.

57) Kim, D. H., Han, K., & Kim, S. W. (2016). Relationship Between Allergic Rhinitis and Mental Health in the General Korean Adult Population. *Allergy, asthma & immunology research*, *8*(1), 49–54.

58) Chida, Y., Hamer, M., & Steptoe, A. (2008). A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosomatic medicine*, *70*(1), 102–116.

59) Tas, H. I., & Caglar, O. (2019). The role of anxious temperament in patients with allergic rhinitis. *Saudi medical journal*, *40*(1), 45–51.

60) Rodrigues, J., Franco-Pego, F., Sousa-Pinto, B., Bousquet, J., Raemdonck, K., & Vaz, R. (2021). Anxiety and depression risk in patients with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*, *59*(4), 360–373.

61) Safia, A., Elhadi, U. A., Karam, M., Merchavy, S., & Khater, A. (2024). A meta-analysis of the prevalence and risk of mental health problems in allergic rhinitis patients. *Journal of psychosomatic research*, *184*, 111813. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2024.111813

62) Ye, G., Baldwin, D. S., & Hou, R. (2021). Anxiety in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*, *51*(1), 11–20.

63) Ong, D., Popat, A., Knowles, S. R., Arrowood, J. S., Shear, N. H., & Binkley, K. E. (2004). Objective psychological measurement and clinical assessment of anxiety in adverse drug reactions. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique*, *11*(1), e8–e16.

64) Cunha, I. M., Gouveia, J., & Gomes, E. (2022). Association between self-reported drug hypersensitivity reactions and psychological disorders. *Asia Pacific allergy*, *12*(2), e15. https://doi.org/10.5415/apallergy.2022.12.e15.

65) Sarıçam, H. (2018). The psychometric properties of Turkish version of Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS-21) in health control and clinical samples. *Journal of Cognitive-Behavioral Psychotherapy and Research, 7*(1), 19–30.

66) Losappio, L. M., Cappai, A., Arcolaci, A., Badiu, I., Bonadonna, P., Boni, E., Bussolino, C., Caminati, M., Galati, P., Heffler, E., Intravaia, R., Mauro, M., Massaro, I., Romano, A., Rumi, G., Parolo, A., Pizzimenti, S., Nichelatti, M., & Pastorello, E.

A. (2018). Anxiety and Depression Effects During Drug Provocation Test. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, *6*(5), 1637–1641.

67) Soyyiğit, Ş., Aydın, Ö., Yılmaz, İ., Özdemir, S. K., Cankorur, V. Ş., Atbaşoğlu, C., & Çelik, G. E. (2016). Evaluation of drug provocation test-related anxiety in patients with drug hypersensitivity. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, *117*(3), 280–284.

68) Doña, I., Blanca-López, N., Cornejo-García, J. A., Torres, M. J., Laguna, J. J., Fernández, J., Rosado, A., Rondón, C., Campo, P., Agúndez, J. A., Blanca, M., & Canto, G. (2011). Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, *41*(1), 86–95.

69) Molina-Molina, G. J., Gómez-Duque, M., Vidal Guitart, X., Agustí Escasany, A., Labrador-Horrillo, M., Luengo, O., Sala-Cunill, A., Galvan-Blasco, P., Guilarte, M., & Cardona, V. (2024). Challenging dogmas: Intravenous versus oral beta-lactam antibiotic provocation tests. *The World Allergy Organization journal*, *17*(6), 100914. https://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100914.

70) Nissen, C. V., Bindslev-Jensen, C., & Mortz, C. G. (2015). Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): classification of a Danish patient cohort according to EAACI/ENDA guidelines. *Clinical and translational allergy*, *5*, 10. https://doi.org/10.1186/s13601-015-0052-0.

71) Fan, Z., Che, H., Yang, S., & Chen, C. (2019). Estrogen and estrogen receptor signaling promotes allergic immune responses: Effects on immune cells, cytokines, and inflammatory factors involved in allergy. *Allergologia et immunopathologia*, *47*(5), 506–512.

72) Watanabe, Y., & Yamaguchi, Y. (2022). Drug allergy and autoimmune diseases. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*, *71*(2), 179–184.

73) Sánchez-Borges, M., & Capriles-Hulett, A. (2000). Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, *84*(1), 101–106.

74) Kurt, E., Demir, A. U., Cadirci, O., Yildirim, H., & Pinar Eser, T. (2011). Immediate-type drug hypersensitivity and associated factors in a general population. *Allergologia et immunopathologia*, *39*(1), 27–31.

75) Doña, I., Blanca-López, N., Torres, M. J., García-Campos, J., García-Núñez, I., Gómez, F., Salas, M., Rondón, C., Canto, M. G., & Blanca, M. (2012). Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations

in a large series of patients. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, *22*(5), 363–371.

76) Demir, S., Erdenen, F., Gelincik, A., Unal, D., Olgac, M., Coskun, R., Colakoglu, B., & Buyukozturk, S. (2019). Evaluation of the Potential Risk Factors for Drug-Induced Anaphylaxis in Adult Patients. *International archives of allergy and immunology*, *178*(2), 167–176.

77) Kuruvilla, M., Shih, J., Patel, K., & Scanlon, N. (2019). Direct oral amoxicillin challenge without preliminary skin testing in adult patients with allergy and at low risk with reported penicillin allergy. *Allergy and asthma proceedings*, *40*(1), 57–61.

78) Liccardi, G., Senna, G., Russo, M., Bonadonna, P., Crivellaro, M., Dama, A., D'Amato, M., D'Amato, G., Canonica, G. W., & Passalacqua, G. (2004). Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, *14*(2), 104–107.

79) Bavbek, S., Aydın, Ö., Sözener, Z. Ç., & Yüksel, S. (2015). Determinants of nocebo effect during oral drug provocation tests. *Allergologia et immunopathologia*, *43*(4), 339–345.

80) Beyaz, S., Ersoy, Y., Bicki, E., Ak, T., Taparli, O. E., Bulut, I., Gurgen, E., & Ozseker, Z. F. (2022). Psychiatric comorbidity and quality of life in patients with drug hypersensitivity. *Allergy and asthma proceedings*, *43*(3), 234–242.