T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM ve SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GERİATRİK POPULASYONDA İLAÇ HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARININ HASTALARIN KOMORBİDİTELERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Nazlı Elif DOĞAN MOUSTAFA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM ve SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GERİATRİK POPULASYONDA İLAÇ HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARININ HASTALARIN KOMORBİDİTELERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Nazlı Elif DOĞAN MOUSTAFA

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Nida ÖZTOP UZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜRLER

Dahiliye uzmanlık eğitimim süresince mesleki gelişimime usta çırak ilişkisi ile birçok alanda önemli katkıları bulunan, hekimlik anlayışımın temel taşlarını şekillendirmede büyük rol oynayan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Gürsel Yıldız, Prof. Dr. Zeynep Karaali, Doç. Dr. Gülay Yılmaz, Doç. Dr. Mesut Ayer, Doç. Dr. İstemi Serin, Prof. Dr. Cemal Bes, Prof. Dr. Şule Poturoğlu'na

Eğitim sürecimizde sınırlı vakit geçirme imkânımız olsa da bilgisi, mesleğe olan sevgi ve ilk günkü heyecanıyla kendimi birçok açıdan geliştirmemde ve mesleği daha fazla sevmemde katkısı olan, iç hastalıkları anabilim dalı kıymetli hocalarım Doç. Dr. Hanife Usta Atmaca ve Doç. Dr Ayşegül Sakin'e,

Tez sürecim boyunca içten, sabırlı yaklaşımıyla yanımda olan, gerek tez gerek mesleki konularda bana rehberlik eden, desteğini, bilgilerini ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen çok kıymetli tez danışman hocam Doç. Dr. Nida Öztop Uz'a,

Asistanlık süresince tanıdığım, birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm kıymetli asistan doktor arkadaşlarıma,

Özellikle bu zorlu asistanlık sürecinde tanıdığım için çok şanslı hissettiğim, bana her konuda destek ve güç veren, sevgili arkadaşlarım Dr. Püren Metin, Dr. Mediha Heja Bakışkan, Dr. Selinay Emekli, Dr. Aişe Nur Sima'ya,

Hayatım boyunca beni her koşulda destekleyen, bugüne gelmeme ışık tutan, rehber olan, her an sevgisini ve desteğini hissettiğim sevgili annem Semra Doğan, babam Oğuz Doğan ve kardeşim Atilla Aziz Doğan'a,

Tıp eğitimi süreci ile başlayan beraberliğimiz ile hayatta ve uzman hekim olma yolunda basamakları çıktığımız, iyi ve kötü günlerimde yanımda olan, en iyi arkadaşım ve sevgili eşim Dr. İsmail Moustafa'ya

En içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nazlı Elif Doğan Moustafa

i. İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER i
i. İÇİNDEKİLER ii
ii. KISALTMALAR iv
iii. TABLOLAR LİSTESİ vi
iv. ŞEKİLLER LİSTESİ vii
v. ÖZET viii
vi. ABSTRACT x
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. GERİATRİK HASTA TANIMI 2
2.2. GERİATRİK POPÜLASYONDA ALERJİYE YAKLAŞIM 2
2.3. ALERJİK HASTALIKLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ VE PREVALANSI 4
2.4. ALERJİK HASTALIKLARIN TANIMI VE PATOFİZYOLOJİSİ 4
2.4.1. Hipersensitivite Reaksiyonlarının Tipleri ve Sınıflandırılması 5
2.5. ALERJİK HASTALIKLARIN ETYOPATOGENEZİ 8
2.6. ALERJİLERDE TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER 10
2.7. GERİATRİK POPÜLASYONDA ALERJİK HASTALIKLAR 10
2.7.1. Alerjik Rinit 10
2.7.2. Astım 11
2.7.3. Ürtiker 12
2.7.4. Atopik Dermatit 13
2.7.5. Pruritus 13
2.7.5.1 Pruritus Patofizyolojisi 14
2.7.5.2 Pruritus Tedavisi 14
2.7.6. Anaflaksi 14

2.7.7 İlaç Alerjisi 16
2.7.7.1 İlaç Alerjisi Epidemiyolojisi 17
2.7.7.2 İlaç Alerjisi Tanımı Sınıflaması ve Patofizyolojisi 17
2.7.7.3 İlaç Alerjisi Tanı Yöntemleri 19
2.7.7.3.1. Öykü 19
2.7.7.3.3 Laboratuar Testleri 20
2.7.7.3.4 Deri Testleri 20
2.7.7.3.5 Yama Testi ve Gecikmeli İntradermal Test 21
2.7.7.3.6 İlaç Provokasyon Testleri 22
3. MATERYAL ve METOT 28
3.1. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ 29
3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ 29
3.3. ÇALIŞMANIN GÜÇ ANALİZİ 29
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 29
4. BULGULAR 31
5. TARTIŞMA 37
5.1. Kısıtlılıklar 40
6. SONUÇLAR 42
KAYNAKLAR 43

ii. KISALTMALAR

AD : Atopik dermatit
ADR : Advers ilaç reaksiyonu
İHR : İlaç Hipersensitivite Reaksiyonu
AIHA : Otoimmün Hemolitik Anemi
AR : Alerjik rinit
ASA : Asetilsalisilik asit
AÜ : Alerjik ürtiker
BAT : Bazofil aktivasyon testi
CCI : Charlson Komorbidite İndeksi
CMV : Sitomegalovirüs
DM : Diyabetes Mellitus
DNA : Deoksiribonükleik asit
FDA : Gıda ve ilaç birliği
FDEIA : Buğday tüketimiyle ilişkili olarak egzersize bağlı anafilaktik şok
FPIES : Besin Proteini ile İndüklenen Enterokolit Sendromu
HAT : Histon asetiltransferaz
HDAC : Histon deasetilaz
HT : Hipertansiyon
ILC : Doğal Lenfoid Hücreler
IRP : immün risk profili
İHR : İlaç hipersensitivite reaksiyonları
KAH : Koroner arter hastalığı
KİÜ : Kronik indüklenebilir ürtiker
KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KÜ : Kronik ürtiker
NK : Doğal öldürücü
NSAİİ : Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PAF : Platelet-aktivasyon faktörü
RA : Romatoid Artrit
RAST : Radyoalerjosorbent test
ROS : Reaktif Oksijen Türleri

SJS : Stevens-Johnson sendromu
SLE : Sistemik lupus eritomatosus
SPT : Deri prik testi
TEN : Toksik epidermal nekroz
Th : T yardımcı hücre
TSLP : Timik Stromal Lenfopoietin
CRP : C- Reaktif Protein
IgE : Immünoglobulin E
IgG : Immünoglobulin G
IgM : Immünoglobulin M
IL : Interlökin
TNF-α : Tümör Nekroz Faktörü alfa
IFN-γ : İnterferon gama
NK hücre : Doğal öldürücü hücre (Natural Killer cell)
COX-1 : Siklooksijenaz-1
EAACI : European Academy of Allergy and Clinical Immunology
TSLP : Timik Stromal Lenfopoietin

iii. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tipleri, sınıflandırma ve mekanizmalar (15) 7
Tablo 2. İlaç provokasyon testi kontrendikasyonları (55)..... 25
Tablo 3. İlaç Provokasyon Testi Uygulama Algoritması (55). 26
Tablo 4. Tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması..... 31
Tablo 5. Vaka ve kontrol grubunun ilaç alerjisi öyküsü ve pruritis öyküsü karşılaştırması 32
Tablo 6. CCI karşılaştırması..... 32
Tablo 7. Kontrol ve vaka grubunun alerjiye neden olan ilaçlar ve reaksiyon sırasında gözlenen semptomları 33
Tablo 8. Alerji testleri ve karşılaştırması 34
Tablo 9. İlaç gruplarına göre karşılaştırma..... 34
Tablo 10. İlaç gruplarının reaksiyon gelişimi üzerine etkisi için çoklu regresyon analizi 35
Tablo 11. İlaç grubuna göre görülen semptomlar 36

iv. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Reaksiyon durumuna göre CCI puanı..... 35

v. ÖZET

Giriş: Geriatrik popülasyonda alerjik hastalıkların prevalansı, çevresel değişiklikler ve yaşam süresinin uzaması nedeniyle artmaktadır. Ancak, komorbiditelerin bu yaş grubunda ilaç hipersensitivite reaksiyonlarına (İHR) yatkınlık oluşturup oluşturmadığına dair veriler sınırlıdır. Bu çalışma, hastanemize başvuran geriatrik hastalarda İHR'nin klinik özelliklerini, komorbiditeler ile ilişkisini ve etkileyen faktörleri araştırmayı; ayrıca yaşlı ve genç erişkinler arasında İHR gelişimine etki eden risk faktörlerini karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Materyal ve Metot: Tek merkezli, retrospektif olarak tasarlanan çalışmamıza, İHR şüphesiyle başvuran ve ilaç provokasyon testi (İPT) uygulanan 65 yaş ve üzeri 100 hasta ile kontrol grubu olarak seçilen 65 yaş altı 100 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri, klinik öyküleri, Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), ilaç alerji öyküsü, şüpheli ajanlar, bulgular ve provokasyon testi sonuçları retrospektif olarak hasta dosyalarından incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen geriatrik vaka grubunun yaş ortalaması 69,6±4,51 yıl olup, hastaların %81'i kadındı. Geriatrik grupta 68 hastada komorbid hastalık saptandı ve en sık görülen komorbid hastalık hipertansiyon (n=36) olarak saptanırken, diğer en sık komorbid hastalık diyabet (n=21) idi. İHR'ye en sık neden olan ilaç grubu antibiyotikler (n=48) olarak belirlenirken, ilaç dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,528). Literatürle uyumlu olarak, hipersensitivite reaksiyonlarının en sık görüldüğü ilaç grupları antibiyotikler ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) idi; ancak yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İHR bulguları incelendiğinde antibiyotiklere bağlı anjiyoödem gelişim oranı diğer ilaç gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0,009). İlaç provokasyon testinde reaksiyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yapılan Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) karşılaştırmasında, reaksiyon gelişmeyenlerde ortanca değer 2 (3), gelişenlerde ise 2 (2) olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,181).

Sonuç: Geriatrik popülasyonda yapılan ilaç provokasyon testlerinin güvenilir olduğu ve komorbid hastalık olmasının reaksiyon riski üzerine anlamlı etkisinin olmadığı ve

mevcut durumun erişkin popülasyona göre anlamlı risk artışına neden olmadığını göstermektedir

Anahtar Kelimeler: Geriatri, İlaç hipersensitivite reaksiyonları, komorbidite

vi. ABSTRACT

Introduction: The prevalence of allergic diseases in the geriatric population has been increasing due to environmental changes and prolonged life expectancy. However, data on whether comorbidities predispose this age group to drug hypersensitivity reactions (DHRs) remain limited. This study aimed to investigate the clinical features of DHRs, their association with comorbidities, and contributing factors in geriatric patients admitted to our hospital, and to compare risk factors for DHR development between elderly and younger adults.

Materials and Methods: In this single-center retrospective study, 100 patients aged ≥65 years who were evaluated for suspected DHRs and underwent drug provocation testing (DPT) were included, along with 100 patients under 65 years as controls. Demographic data, clinical history, Charlson Comorbidity Index (CCI) scores, drug allergy history, suspected agents, clinical manifestations, and provocation test results were retrospectively collected from patient records.

Results: The mean age of the geriatric group was 69.6 ± 4.51 years, and 81% were female. Comorbidities were identified in 68 patients, with hypertension (n=36) and diabetes mellitus (n=21) being the most frequent. Antibiotics (n=48) were the most common drug class responsible for DHRs, with no significant difference in drug distribution between groups (p=0.528). Consistent with the literature, antibiotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were the most frequent culprits; however, no significant differences were observed between age groups. Notably, the rate of angioedema associated with antibiotics was significantly lower than with other drug groups (p=0.009). Comparison of CCI scores between patients with and without reactions during DPT showed a median of 2 (IQR 3) versus 2 (IQR 2), with no significant difference (p=0.181).

Conclusion: Drug provocation testing appears safe in the geriatric population. The presence of comorbidities does not significantly affect the risk of DHRs, and advanced age alone does not confer an increased risk compared to younger adults.

Keywords: Geriatrics, Drug hypersensitivity reactions, Comorbidity

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya genelinde yaşlı nüfusun oranı, son yıllarda hızla artış göstermektedir. Ortalama yaşam süresinin uzaması ve doğurganlık oranlarının düşmesi, 65 yaş ve üzeri bireylerin toplam nüfus içerisindeki payının belirgin şekilde yükselmesine neden olmaktadır. 2019 yılında dünya genelinde 65 yaş üstü nüfus 703 milyon olarak rapor edilmiş olup, bu sayının 2050 yılında yaklaşık iki katına çıkarak 1,5 milyara ulaşacağı tahmin edilmektedir. Yaşam süresindeki uzamanın etkisiyle günümüzde bireylerin büyük çoğunluğu en az 60 yaşına kadar yaşamını sürdürebilmekte; bu durum insanlık tarihinde ilk kez gözlemlenen dikkat çekici bir olgu olarak değerlendirilmektedir (1, 2).

Alerjik hastalıklar, sıklıkla çocukluk çağı ile ilişkilendirilen klinik tablolar olarak bilinmekle birlikte, günümüzde değişen çevresel faktörler ve beklenen yaşam süresindeki uzama ile geriatrik dönemde de görülme sıklığında artış gözlenmektedir. Yaşlılık döneminde ortaya çıkan alerjik hastalıklar, erken yaşlarda başlamış semptomların persiste etmesi şeklinde olabileceği gibi, ilk klinik bulgular ileri yaşlarda da ortaya çıkabilir (3).

Geriatrik hastalarda kırılganlık, mevcut komorbiditeler ve polifarmasi, hastalıkların yönetimini belirgin biçimde etkileyen temel unsurlar arasında yer almaktadır. Bu yaş grubunda, semptomların yaşlanma sürecine bağlanması ve klinik bulguların genç bireylere kıyasla daha silik seyretmesi, tanıda gecikmeye ya da tanının gözden kaçmasına neden olabilmektedir. Ayrıca, çoklu ilaç kullanımına bağlı olası ilaç-ilaç etkileşimleri konusundaki endişeler, tedavi süreçlerinde yetersiz doz uygulaması ya da eksik tedavi uygulanmasına zemin hazırlayabilmektedir (3).

Geriatrik yaş grubunda alerjik hastalıkların prevalansı, tanı yöntemleri ve tedavi yaklaşımlarına ilişkin literatür sınırlıdır. Bu araştırmada, hastanemiz Erişkin İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Polikliniğine ilaç hipersensitivitesi şüphesi ile başvuran geriatrik hastaların başvuru nedenlerinin, alerjik hastalıkların görülme sıklığını, komorbiditelerinin, klinik ve demografik özelliklerinin sistematik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GERİATRİK HASTA TANIMI

Teknolojik ilerlemeler, sağlık alanındaki gelişmeler, doğum oranlarındaki düşüş ve bireylerin artan farkındalığı, ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte 65 yaş ve üzeri olarak nitelendirilen "geriatrik" nüfusun giderek artmasına yol açmaktadır. Yaşlı nüfustaki bu artış, sağlık sorunlarının sayısında ve çeşitliliğinde de paralel bir yükselişi beraberinde getirmektedir (4).

Tıp pratiğinde geriatri, yaşlı bireylerin yüksek yaşam kalitesini sürdürebilmeleri, mevcut sağlık ve fonksiyonel kapasitelerinin korunup geliştirilmesi ve çok yönlü değerlendirmeler ışığında etkin tedavi yöntemlerinin uygulanması ile ilgilenen bir disiplindir (5).

2.2. GERİATRİK POPÜLASYONDA ALERJİYE YAKLAŞIM

Avrupa'da ve dünya genelinde yaşlı nüfusun giderek artması, sağlık ve bakım sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Özellikle 65 yaş üstü bireylerde kırılganlık (frailty) prevalansındaki artış, düşme, hastaneye yatış, fonksiyonel kayıp ve mortalite gibi olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkilidir. Bu durum, hem sağlık hizmetleri hem de uzun dönem bakım maliyetleri açısından ciddi bir ekonomik ve toplumsal sorun haline gelmektedir. Buckinx ve arkadaşlarının çalışması, kırılganlığın erken tanınması ve önleyici yaklaşımların geliştirilmesinin, yaşlanan toplumlarda sağlık sistemine olan yükü azaltmak için kritik önemde olduğunu ortaya koymaktadır (6).

Yaşlanma; fonksiyonel kapasitede azalma ve çevreye uyum yeteneğinde düşüş ile tanımlanan, kaçınılmaz ve evrensel bir süreçtir. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle gelişir. Sağlıklı yaşam alışkanlıkları ve uygun çevre koşulları, genetik yatkınlığı olan bireylerin ileri yaşlara kadar iyi bir sağlık durumu ve bağımsız yaşam becerilerini koruyabilmelerine olanak tanır (7).

Bağışıklık sisteminde meydana gelen işlev bozuklukları, yaşlanma sürecinde görülen birçok engelleyici hastalığın, özellikle nörodejeneratif ve kardiyovasküler patolojilerin oluşumunda temel rol oynamaktadır. Bu süreçte, yaşlı bireylerde sıklıkla

gözlenen ve “inflam-aging” olarak tanımlanan kronik proinflamatuvar durumun önemli bir etkisi bulunmaktadır (8).

“Başarılı yaşlanma” yı mümkün kılan biyolojik mekanizmalar, belirli fiziksel ve immünolojik koşullar ile yakından ilişkilidir ve bu koşullar, artan çevre kirliliği gibi çok sayıda çevresel faktörden etkilenmektedir. Öte yandan, 50–60 yıl önce doğmuş ve çocukluk döneminde alerjik hastalık öyküsü bulunan bireyler, günümüzde yaşlılık dönemine ulaşmıştır. Bu nedenle, gıda alerjisi, ürtiker, ilaç kaynaklı alerjik reaksiyonlar ve anafilaksi gibi immünolojik kökenli hastalıklar, geriatrik popülasyonda her geçen yıl daha sık görülmektedir (3).

Yaşlanma süreci, adaptif bağışıklıkta belirgin bozulmalara yol açmakta; son yıllarda elde edilen veriler ise doğal bağışıklığın da bu süreçten olumsuz etkilendiğini ve özellikle doğal öldürücü (NK) hücrelerde işlev kayıplarının ortaya çıktığını göstermektedir. Bu bağışıklık değişiklikleri, yaşlı bireylerde sağlık durumu ve uzun yaşam beklentisi açısından kritik önem taşımaktadır. Ayrıca, ileri yaş grubunda sitomegalovirüs (CMV) seropozitiflik oranlarının yüksek olması, immün risk profili (IRP) gelişimine katkıda bulunmakta ve bunun sonucunda alerjik reaksiyonların şiddeti artabilmektedir. Bağışıklık sistemindeki bu yaşa bağlı değişiklikler, yaşlı bireyleri çeşitli alerjik hastalıklara karşı daha duyarlı hale getirmektedir. Özellikle ilaç alerjileri, besin alerjileri, ürtiker, anafilaksi ve geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları geriatrik popülasyonda daha sık rapor edilmektedir (9).

Yaşlı bireylerde alerjiyle ilişkili durumların ortaya çıkma riskini artıran kırılganlık, mevcut komorbiditeler, bilişsel gerileme ve reçeteli ya da reçetesiz çoklu ilaç kullanımı gibi faktörler de bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu konudaki verilerin yetersizliği nedeniyle yaşlı popülasyonda alerjilerin prevalansı ve klinik özelliklerinin daha iyi anlaşılabilmesi için ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, alerjik hastalık şüphesi olan geriatrik bireylerde güvenli ve etkili tanı ile tedavi yaklaşımlarının belirlenebilmesi için, geriatrik hasta grubunun klinik araştırmalara daha fazla dâhil edilmesi gerekmektedir (10).

2.3. ALERJİK HASTALIKLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ VE PREVALANSI

Alerjik hastalıklar, tüm yaş gruplarını etkileyebilen ve görülme sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır. Yüksek prevalansları, bu hastalıkları ciddi bir halk sağlığı problemi haline getirmektedir. Son dönemlerde çevresel kirlilik, beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler ve yaşam tarzı farklılıkları gibi faktörlere bağlı olarak alerji vakalarında düzenli bir artış gözlenmektedir. Ayrıca, iklim değişikliklerinin özellikle solunum yolu alerjileri ve astımın gelişiminde etkili olduğu; gıda, su ve hava kalitesi üzerinde olumsuz sonuçlar yaratarak küresel sağlık açısından tehdit oluşturabileceği bildirilmektedir (11).

Alerjik hastalıkların prevalansı hem çocuklarda hem de erişkinlerde oldukça yüksektir ve toplumun yaklaşık %20–30'unu etkilemektedir (12). Güncel çalışmalar, gıda alerjilerinin yaşam boyu devam edebildiğini ve Avrupa'da prevalansın %19,9 düzeyinde olduğunu bildirmektedir (13). Küresel veriler ise bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte, alerjilerin dünya genelinde çocukların yaklaşık %8'inde, erişkinlerin ise %10'unda görüldüğünü ortaya koymaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde ve kentleşmenin yoğun olduğu bölgelerde, çevresel kirliliğin artmasına paralel olarak alerji sıklığında belirgin bir yükselme eğilimi izlenmektedir (14).

2.4. ALERJİK HASTALIKLARIN TANIMI VE PATOFİZYOLOJİSİ

Alerjik hastalıkların karmaşık terminolojisi, tanı ve tedavi süreçlerinde belirli sınıflandırmaların kullanılmasını gerekli kılmaktadır. Ortak etiyolojik faktörlere dayansalar da bu hastalıkların patofizyolojik mekanizmaları ve klinik seyirleri farklılık gösterebilmekte; buna bağlı olarak tanısal yaklaşımlar ile tedavi yöntemleri de çeşitlilik arz etmektedir. Günümüzde "alerji" ve "hipersensitivite" kavramları eş anlamlı olarak kullanılmamakta, terminolojik açıdan yeniden tanımlanmış bulunmaktadır (15).

Alerji, "immünolojik mekanizmalara dayandığı kanıtlanan veya güçlü şekilde bu mekanizmalara bağlı olduğu düşünülen hipersensitivite reaksiyonu" olarak tanımlanmaktadır. Hipersensitivite ise, "normal bireyler tarafından tolere edilebilen bir uyarana, belirli bir dozda maruziyet sonrasında objektif olarak tekrarlanabilen semptom veya bulgularla ortaya çıkan ve klinik olarak alerjiye benzer şekilde seyreden

durumlar" şeklinde ifade edilmektedir. Bu nedenle her hipersensitivite tablosu alerji olarak değerlendirilmemektedir. Alerji tanısının kesinleştirilebilmesi için, altta yatan patofizyolojik mekanizmanın ortaya konulması ve bunun uygun tanısal yöntemlerle doğrulanması gereklidir (16, 17).

2.4.1. Hipersensitivite Reaksiyonlarının Tipleri ve Sınıflandırılması

Tip I immün yanıt, immunglobin E (IgE) aracılı immediyat reaksiyonları tanımlar ve duyarlanma ve efektör faz olmak üzere iki evreden oluşur. İlk aşamada Th2 hücrelerinden gelen sinyaller sonucunda alerjen-spesifik immunglobin E (IgE) üretimi başlar. Aynı alerjene tekrar maruz kalındığında ise IgE ile kaplı mast hücreleri ve bazofillerde çapraz bağlanma meydana gelir. Bunun sonucunda degranülasyon gerçekleşir ve histamin, sitokinler ile kemokinler salınır. Klinik açıdan bu reaksiyon; alerjik rinokonjunktivit, astım, akut ürtiker/anjiyoödem, gıda ve ilaç alerjileri ile arı zehri hipersensitivitesi gibi tablolarla ilişkili olabilir (18). Tip II reaksiyonlar ise sitotoksik mekanizmalarla ilişkilidir. Bu süreçte immunglobin M (IgM) ve immunglobin G (IgG) antikorları, kompleman sistemi, doğal öldürücü hücreler ve Fc gama reseptör (FcγR) aracılı fagositler rol oynar. Özellikle ilaçların hücre membran proteinlerine bağlanmasıyla antijen–antikor kompleksleri oluşur ve bunun sonucunda sitoliz gelişir. İmmün trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi, Goodpasture sendromu, miyastenia gravis, pemfigus ve transfüzyon reaksiyonları bu gruba örnektir. Tip III reaksiyonlarda ise IgG antikorlarının çözünür antijenlerle birleşmesi sonucunda immün kompleksler oluşur; bu durum kompleman aktivasyonu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile sonuçlanır. Klinik örnekler arasında sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit, ilaç ilişkili vaskülit ve Arthus reaksiyonu bulunmaktadır. Tip IV reaksiyonlar T hücre aracılı gecikmiş tip yanıtları ifade eder ve Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Birliği (EAACI)'nin 2023 sınıflamasına göre Th1 (IVa), Th2 (IVb) ve Th17 (IVc) alt gruplarına ayrılmaktadır. Bu tabloda makrofaj ve monositler aracılığıyla inflamatuvar yanıt gelişir; temas dermatiti ve ilaç hipersensitivitesi en bilinen klinik örneklerdir (19). Tip V reaksiyonlarda epitel bariyer defektleri rol oynamaktadır. Bu durumda interlökin (IL) 33, IL-25 ve Timik stromal lenfopoetin (TSLP) gibi "alarm in" olarak adlandırılan mediyatörlerin salınımı Th2 aracılı bağışıklık yanıtını tetikler. Tip VI reaksiyonlar obezite ile ilişkili immün disregülasyon

sonucu ortaya çıkar; artmış proinflamatuvar sitokinler, nötrofiller, eozinofiller ve akut faz reaktanları aracılığıyla kronik inflamasyon meydana gelir. Tip VII reaksiyonlarda ise ilaçlara bağlı doğrudan hücresel ve inflamatuvar yanıt söz konusudur. Siklooksijenaz 1 (COX-1) inhibisyonu sonrasında araşidonik asit metabolizmasının yön değiştirmesi ile prostaglandin sentezi azalırken sisteinil lökotrienlerin (LTC4, LTD4, LTE4) düzeyinde artış olur ve bu güçlü mediyatörler alerjik yanıtı tetikler (18).

Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tipleri, sınıflandırma ve mekanizmalar Alska ve arkadaşlarının (2025) çalışmasında tartışılan mekanizmalar temel alınarak derlenmiştir. Tablo-1'de belirtilmiştir (15).

Tablo 1.Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tipleri, sınıflandırma ve mekanizmalar (15)

Tip	Temel Mekanizma	Başlıca Hücreler	Önemli Mediyatörler	Klinik Örnekler	Notlar
Tip I (Erken tip, IgE aracılı)	Alerjene karşı IgE üretimi; mast hücre ve bazofillerin degranülasyonu	Mast hücre, bazofil, Th2 hücreleri	Histamin, triptaz, lökotrienler, prostaglandinler, IL-4, IL-5, IL-13	Alerjik rinit, astım, ürtiker, anafilaksi, arı zehri alerjisi	Erken fazda dakikalar içinde semptomlar başlar; geç fazda 4–8 saatte inflamasyon devam eder
Tip II (Sitotoksik)	İlaç veya antijenin hücre yüzey proteinine bağlanması → IgG/IgM aracılı sitotoksisite	NK hücre, kompleman, makrofaj	IgG, IgM, kompleman (C3a, C5a), perforin/granzim	Otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni, Goodpasture sendromu,transfüzyon reaksiyonları	Antikor aracılı hücre yıkımı; genelde sitoliz ile sonuçlanır
Tip III (İmmün kompleks aracılı)	Antijen–antikor kompleksleri dokularda birikir → kompleman aktivasyonu	Nötrofil, makrofaj	IgG, kompleman (C3b, C5a), IL-1, TNF-α	Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, serum hastalığı, ilaç ilişkili vaskülit, Arthus reaksiyonu	Kompleksler küçük damarları tutar; vaskülit, artrit, nefrit sık görülür
Tip IV (Gecikmiş tip, T hücre aracılı)	Antijen sunumu sonrası T hücre aracılı inflamasyon (gecikmiş tip)	CD4+ Th1/Th2, CD8+ T hücreleri, makrofaj	IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-5, IL-17, TNF-α	Kontakt dermatit, ilaç ilişkili makülopapüler döküntü, tüberkülin testi	EAACI 2023 sınıflamasına göre alt gruplar: IVa (Th1/makrofaj), IVb (Th2/eozinofil), IVc (CD8+ sitotoksik), IVd (IL-8/nötrofil)
Tip V (Epitel bariyer defekti)	Deri ve mukozal bariyer bozukluğu, epitel kaynaklı “alarm in” sinyaller	Epitel hücreleri, Th2	IL-33, IL-25, TSLP	Atopik dermatit, bazı ilaç ilişkili yanıtlar	Bariyer defekti → çevresel alerjenlere aşırı duyarlılık gelişir
Tip VI (Obezite ile ilişkili immün disregülasyon)	Kronik inflamasyon; metabolik stresle artan proinflamatuvar sitokinler	Nötrofil, eozinofil, makrofaj	TNF-α, IL-6, IL-1β, CRP	Obeziteye bağlı astım, kronik inflamasyon	Obezite, immün homeostazı bozarak hipersensitiviteyi artırır
Tip VII (Doğrudan hücresel yanıt, COX-1 inhibisyonu)	NSAİİ ile COX-1 blokajı → prostaglandin sentezinde azalma, lökotrienlerde artış	Mast hücre, eozinofil	LTC4, LTD4, LTE4 (sisteinil lökotrienler)	Aspirin/NSAİİ intoleransı, Samter triadı	Lökotrien baskın mekanizma; güçlü bronkokonstriktör etki oluşturur

Kısaltmalar: IgE: Immünoglobulin E, IgG: Immünoglobulin G, IgM: Immünoglobulin M, IL: Interlökin , TNF-α: Tümör Nekroz Faktörü alfa , IFN-γ: İnterferon gama , CRP: C-reaktif protein ,NK hücre: Doğal öldürücü hücre (Natural Killer cell) ,COX-1: Siklooksijenaz-1 , NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, LTC4, LTD4, LTE4: Sisteinil lökotrienler ,EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, TSLP: Timik Stromal Lenfopoietin

2.5. ALERJİK HASTALIKLARIN ETYOPATOGENEZİ

Alerji, dışsal uyaranlara karşı gelişen anormal ve artmış immün yanıt olarak tanımlanmakta olup farklı tipte hipersensitivite reaksiyonlarını kapsamaktadır. Tip I immün yanıtın uygunsuz aktivasyonu, IgE aracılı alerjik hastalıkların temel mekanizmasını oluşturmaktadır. Alerjenin epitel bariyerlerle teması sonrasında antijen sunan dendritik hücrelerin naif CD4+ T lenfositlerle etkileşimi gerçekleşir. Bu etkileşim, IL-4 ve IL-13 salgılayan Th2 hücrelerinin farklılaşmasına yol açar. Th2 lenfositlerinin uyarısı ile B hücreleri allerjen-spesifik IgE üretir. Oluşan IgE antikorları, mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki Fc Epsilon Reseptör I (FcεRI) reseptörlerine bağlanarak hücre aktivasyonunu ve çapraz bağların oluşumunu tetikler. Bu süreç sonunda hücre degranülasyonu meydana gelir ve inflamatuvar mediatörler salınır. Özellikle histaminin vazodilatasyon etkisiyle damar geçirgenliği ve bölgesel kan akımı artar. Ayrıca Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) salınımı endotelyal hücrelerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyararak inflamatuvar hücrelerin dokuya göçünü kolaylaştırır (20).

Alerjik reaksiyonlar klinik olarak erken ve geç faz yanıtı olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. Erken faz yanıtı, mast hücrelerinin aktivasyonu ile histamin, prostaglandinler ve hızlı sentezlenen diğer mediatörlerin salınımı sonucunda ortaya çıkar. Geç faz yanıtı ise kemokinler, lökotrienler ve sitokinlerin sentezi ile karakterizedir ve bu süreçte Th2 lenfositleri ile eozinofiller inflamasyon bölgesine göç eder (21). Alerjene sürekli maruziyet sonucunda gelişen kronik inflamasyon, doku hasarı, fibrozis, parankimal düzeyde yapısal değişiklikler ve doku remodelizasyonu ile sonuçlanabilmektedir (22).

Alerjinin gelişiminde yalnızca genetik yatkınlık değil, epigenetik mekanizmalar da önemli rol oynamaktadır. Nükleer ve mitokondriyal DNA'daki değişiklikler bu süreçte etkili bulunmuştur. Kadınlarda astım gelişiminin MT-ND2 ve MT-RNR2 genlerindeki mitokondriyal disfonksiyonla, erkeklerde ise sitokrom b genindeki mutasyonlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (23). Çocukluk çağında alerji başlangıcı ile ilişkili olarak 21 CpG bölgesinde azalmış metilasyon saptanmış; bu bölgeler astım, rinit ve egzama ile ilişkilendirilmiştir. Söz konusu epigenetik değişiklikler eozinofil aktivitesinin artışı, CD8 hafıza T lenfositlerinin ve NK hücre fonksiyonlarının güçlenmesiyle birlikte bulunmuştur (23, 24). Ayrıca gen ekspresyonunun düzenlenmesinde görev alan histon asetiltransferaz (HAT) ve histon deasetilaz (HDAC) enzimleri arasındaki dengesizlik, özellikle astım

hastalarında dikkat çekicidir. Alerjik rinitli olgularda artmış HDAC aktivitesi, proinflamatuvar sitokinlerin yükselmesine, anti inflamatuar sitokinlerin azalmasına ve nazal epitel fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır (22).

Mikrobiyota da alerjinin etyopatogenezinde kritik bir role sahiptir. Doğum şekli, beslenme biçimi ve erken dönemde antibiyotik kullanımı bağırsak mikrobiyotasının yapısını şekillendirmektedir. Gebelik ve doğum sonrası dönemde antibiyotik kullanımının infantil dönemde alerjik hastalık riskini artırdığı bildirilmiştir. Antibiyotiklere maruz kalan çocuklarda bağırsak mikrobiyotasında bağışıklık için yararlı olduğu bilinen Bacteroidetes ve Bifidobacterium türlerinde azalma, patojen nitelikteki Proteus türlerinde ise artış gözlenmektedir. Bu değişiklikler çocukluk çağında astım, alerjik rinit ve atopik dermatit gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Solunum yolu mikrobiyotasında yapılan çalışmalarda ise Haemophilus, Moraxella ve Neisseria türleri astımlı bireylerde saptanmış, Proteus türlerinin ise hem hafif hem de ağır astım olgularında bulunduğu bildirilmiştir (23).

Alerjinin gelişimde çevresel faktörlerde etkilidir. Çevresel faktörler arasında en önemli etkenlerden biri sigara dumanına maruziyettir. Dünya genelinde çocukların yaklaşık %40'ı aile bireylerinin içtiği sigara dumanına pasif olarak maruz kalmaktadır. Kulig ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, gebelik öncesi ve sonrasında tütün dumanına maruz kalan çocukların, maruz kalmayanlara kıyasla gıda alerjenlerine karşı duyarlılık geliştirme riskinin 2,3 kat arttığı bildirilmiştir (22). Ayrıca tütün dumanının, çocukların rutin olarak karşılaştığı alerjenlere karşı duyarlılığı artıran bir adjuvan rolü üstlendiği saptanmıştır. Günümüzde pasif sigara dumanı maruziyetinin astım gelişiminde ve atakların tetiklenmesinde önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Ebeveynleri sigara içen çocuklarda astım gelişimi ile sigara maruziyeti arasında nedensel bir ilişki gösterilmiş; in vitro çalışmalar ise bebeklik döneminde tütün dumanına maruz kalmanın akciğer fonksiyonlarını olumsuz etkilediğini ve yaşamın ilk yedi yılında astım riskini belirgin şekilde artırdığını ortaya koymuştur (25).

Son yüzyılda endüstri ve sanayinin gelişimiyle birlikte, özellikle sanayileşmiş ülkelerde kimyasal hava kirleticilerin miktarında belirgin bir artış gözlenmektedir. Bu kirleticiler arasında nitrojen dioksit (NO_2), ozon (O_3), uçucu organik bileşikler ve özellikle dizel egzozundan kaynaklanan polisiklik aromatik hidrokarbonlar öne çıkmaktadır. Bu maddelere maruz kalmanın, astım alevlenmelerinde ve ilaç kullanımında artışa, atopik

dermatit ataklarının sıklaşmasına ve yeni astım olgularının ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu bildirilmektedir (26).

2.6. ALERJİLERDE TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

Alerjik semptomlar çoğunlukla yalnızca belirli "tetikleyici" unsurların varlığında ortaya çıkmaktadır. Bu tetikleyiciler arasında çevresel sıcaklık değişimleri, fiziksel egzersiz, alkol kullanımı ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) yer almaktadır. Literatürde, egzersizin gıda alerjenlerine karşı reaksiyon eşiğini azalttığı, semptomların şiddetini artırdığı ve özellikle buğday tüketimiyle ilişkili olarak egzersize bağlı anafilaktik şok (FDEIA) gelişimine yol açabildiği bildirilmektedir. İlaçlar içerisinde en sık tetikleyici faktör ise asetilsalisilik asit olarak tanımlanmıştır. Hastaların büyük bölümü egzersiz sırasında başlayan pruritus, eritem veya ürtiker ataklarını tarif etmektedir. Tipik olarak, semptomlara yol açan gıdaların planlanan fiziksel aktiviteden yaklaşık 2–3 saat önce tüketildiği görülmektedir. Bununla birlikte, bazı olgularda klinik bulgular herhangi bir fiziksel efor olmaksızın da gelişebilmektedir. Bu durum genellikle yüksek miktarda alerjen alımı ya da eşlik eden alkol tüketimi gibi ek tetikleyici faktörlerin varlığında ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların değerlendirilmesinde, semptomların gelişim zamanlaması, alınan gıdalar ve ek risk faktörlerinin varlığına yönelik ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene yapılması gerekmektedir (27).

2.7. GERİATRİK POPÜLASYONDA ALERJİK HASTALIKLAR

2.7.1. Alerjik Rinit

Rinit, nazal mukozanın inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanmakta olup, toplumda oldukça yaygın görülen klinik tablolardan biridir. Mevcut epidemiyolojik verilere göre, dünya genelinde popülasyonun yaklaşık %40'ını etkilediği bildirilmektedir (28). Üst solunum yolu, birbirleriyle ilişkili birçok anatomik bölgeden oluştuğundan, bu bölgelerde gelişen patolojiler farklı komorbiditelerle sonuçlanabilmektedir. Alerjik Rinit (AR)'nin en sık eşlik eden hastalığı astım olup, aynı şekilde astım hastalığında da AR önemli bir komorbidite olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca, AR'ye akut veya kronik rinosinüzit, otitis media, adenoid hipertrofisi ve gastroözofageal reflü gibi durumlar da eşlik edebilmekte ve bu tablo hastaların yaşam kalitesini belirgin şekilde düşürmektedir, yaşamı tehdit eden sonuçlara yol açmasa da önemli morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. Prevalansının

tüm yaş gruplarında yüksek olması ve çoklu organ sistemlerini etkilemesi nedeniyle, farklı uzmanlık alanlarından hekimler her basamakta AR hastaları ile karşılaşabilmektedir (29). Şiddetli AR, yaşam kalitesinde, uyku düzeninde ve iş performansında belirgin bozulmalar ile ilişkilendirilmiştir (30).

Alerjik rinit, yaşlı bireylerde de görülebilmekte olup, genç yetişkinlere kıyasla farklı prevalans oranları göstermektedir. İleri yaşla birlikte burun yapısında bazı fizyolojik değişiklikler meydana gelir ve bu durum yaşlı bireyleri rinite daha duyarlı hale getirmektedir. Bu değişiklikler arasında kolinerjik aktivitenin artışı, mukozal bezlerde ve kollajen liflerde atrofi, vasküler elastikiyetin azalması, mukosiliyer fonksiyonun bozulması ve septal kıkırdakta zayıflama ile parçalanma sayılabilir. Bu yaşa bağlı değişiklikler, mukozal yüzeylerde kuruluk gelişmesine yol açarak burun tıkanıklığını artırabilir. Böylece, yaşlı bireylerde rinit oluşumuna katkıda bulunmakta ve mevcut rinit semptomlarının şiddetlenmesine neden olabilmektedir (31).

2.7.2. Astım

Astım, birinci basamakta sık karşılaşılan, hava yolu inflamasyonu ve bronşiyal aşırı duyarlılık ile karakterize, genellikle kısmen geri dönüşlü obstrüksiyon gösteren heterojen bir hastalıktır. Bazı olgularda astım alevlenmeleri şiddetli olabilir ve yaşamı tehdit edebilir. Klinik spektrum; semptomların tipi, obstrüksiyon derecesi, fonksiyonel kısıtlılık, tedaviye yanıt ve alevlenme şiddeti açısından geniş çeşitlilik gösterir. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) gibi eşlik eden solunum yolu hastalıkları, komorbiditeler, tanı yaşı ve çevresel/psikososyal faktörler tanı ve tedavi sürecini güçleştiren başlıca etkenlerdir (32).

1990–2021 yılları arasında küresel astım yükünde belirgin bir azalma kaydedilmiştir. Örneğin, astım prevalansı 1990'da 100.000 kişide 5.568 olgu iken, 2021 yılına gelindiğinde bu oran 100.000 kişide 3.340 olguya düşmüştür (33).

Astım yaşlı hastaların çoğunda kalıcı hava yolu obstrüksiyonuna yol açabilmektedir. Bu tablo genellikle eşlik eden akciğer hastalıklarıyla ağırlaşır. Hava yolu fonksiyon kaybı; küçük hava yollarında yeniden yapılanma, bronşektazi, enfeksiyon sonrası fibrozis ve sigaraya bağlı KOAH benzeri değişikliklerden kaynaklanır. Özellikle non-alerjik astımı olan yaşlılarda ilerleme daha hızlıdır. Ölüm çoğunlukla geri dönüşsüz obstrüksiyon komplikasyonları veya tedavide kullanılan bronkodilatörlerin kardiyak yan etkileri ile

ilişkilidir. Bu nedenle, sigara maruziyetinin önlenmesi, aşılamalar, enfeksiyonların erken tanısı ve tedavisi, bronşektazinin saptanması ve tedavinin etkinliğinin düzenli izlenmesi büyük önem taşımaktadır (34).

Astım gelişimini ve hastalığa eşlik eden durumları öngörebilmek için risk faktörlerinin tanımlanması önemlidir. Başlıca risk etkenleri arasında sigara kullanımı ve obezite öne çıkmaktadır. Sigara hem yeni astım başlangıcını kolaylaştırmakta hem de akciğer fonksiyon kaybını hızlandırmaktadır. Benzer şekilde obezite hem çocuklarda hem erişkinlerde astımın ortaya çıkışı ve kontrol güçlüğü ile ilişkilidir; ileri derecede obez bireylerde mekanik ventilasyon ihtiyacı daha yüksektir. Çocukluk çağında ikinci el sigara dumanına maruziyet ve erken dönemde geçirilen alt solunum yolu enfeksiyonları ilerleyen yıllarda astım riskini artırmaktadır. Ayrıca bu faktörler ciddi alevlenmeler ve düşük FEV1/FVC değerleri ile de ilişkilidir. Atopi ve alerjik rinit öyküsü, gerek çocuk gerekse erişkinlerde astım gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olup, aynı zamanda hastane yatış ihtiyacını da artırabilmektedir (32).

2.7.3. Ürtiker

Ürtiker, ani başlangıçlı kaşıntılı ve ödemli plaklarla karakterize edilen, genellikle ortaya çıktığı gün içinde kendiliğinden gerileyen bir deri hastalığıdır. Klinik gidiş süresine göre sınıflandırıldığında, 6 haftadan kısa süreli olgular akut ürtiker (AÜ), 6 haftadan uzun süre devam eden olgular ise kronik ürtiker (KÜ) olarak tanımlanmaktadır (35).

Epidemiyolojik veriler, toplumda bireylerin yaklaşık %12–22'sinin yaşamları boyunca en az bir kez ürtikerin herhangi bir formu ile karşılaştığını göstermektedir. Ürtiker tanısı alan hastalarda akut ürtikerin görülme sıklığı %7,6 ile %16 arasında değişmekte olup, bu olguların yaklaşık %20–25'inde ilerleyen dönemde kronik ürtiker geliştiği bildirilmektedir (36).

Ürtiker, farklı iç ve dış faktörlerle tetiklenebilen heterojen bir hastalıktır. Akut ürtiker (AÜ) olgularında ilaçlar; immünolojik (IgE aracılı) ya da non-immünolojik (psödoalerjik) mekanizmalarla hastalığa neden olabilir. AÜ'nin en sık nedenleri arasında enfeksiyonlar, ilaçlar, gıdalar ve fiziksel uyaranlar yer almaktadır. Kronik spontan ürtiker (KÜ) vakalarının yaklaşık yarısında belirgin bir neden saptanamazken, kronik indüklenebilir ürtiker (KİÜ) olgularında tetikleyici faktörler daha net olarak gösterilebilmektedir. Spontan ürtikerin

etyolojisinde ilaçlar, besinler, katkı maddeleri, sistemik hastalıklar, enfeksiyonlar, paraziter infestasyonlar, çevresel alerjenler, maligniteler ve bazı dermatolojik hastalıklar rol oynayabilmektedir. KÜ'de genellikle non-immünolojik mekanizmalar ön plandadır. İlaçlar, AÜ'de birincil neden kabul edilirken, KÜ'de çoğunlukla şiddeti artırıcı veya tetikleyici unsur olarak değerlendirilmektedir (37).

2.7.4. Atopik Dermatit

Atopik dermatit (AD); kronik, inflamatuvar nitelikte olup, kuru cilt, yoğun pruritus ve ekzematöz lezyonlarla seyreden bir deri hastalığıdır. Hastalık yalnızca dermatolojik bulgularla sınırlı kalmayıp, bireylerin yaşam kalitesini ve sosyal işlevselliğini de önemli ölçüde etkiler. Genetik yatkınlığı bulunan bireylerde, çevresel faktörlerin bozulmuş deri bariyeriyle etkileşimi sonucunda geliştiği, bu sürecin immün yanıt düzensizlikleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dünya genelinde en sık görülen deri hastalıklarından biri olup, dünya genelinde en az 230 milyon kişiyi etkilemektedir. AD sıklıkla çocukluk çağında ortaya çıkmakla birlikte, hastalık erişkin yaşlara kadar sürebilir. Özellikle yaşlanma ile geriatrik popülasyonda görülme sıklığı artmakta ve klinik özellikler farklılaşmaktadır. Yaşlı hastalarda gövde yerleşimi daha belirgin olup, orta ve ağır şiddette olguların oranı daha yüksektir. Bu durum, hem bireysel yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte hem de sağlık sistemi üzerinde ciddi bir yük oluşturmaktadır. Ayrıca yaşlı bireylerde eşlik eden komorbiditelerin fazlalığı ve sistemik tedavilere bağlı advers etkilerin daha sık görülmesi, hastalığın yönetimini zorlaştıran önemli bir faktör haline gelmektedir (38).

2.7.5. Pruritus

Kaşıntının yaşla birlikte artış gösterdiği düşünülmekle birlikte, bu ilişkiyi kesin olarak ortaya koyacak geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar sınırlıdır. Yaşlı bireylerde kaşıntı prevalansının %11,5 ile %41 arasında değiştiği bildirilmektedir. Örneğin, çalışan erişkinlerde yapılan bir çalışmada kronik kaşıntı sıklığının 16–30 yaş grubunda %12,3 iken, 61–70 yaş grubunda %20,3'e yükseldiği belirlenmiştir. Meksika'da gerçekleştirilen kesitsel bir araştırmada ise 302 geriatrik hasta arasında kronik kaşıntı prevalansı %25 olarak rapor edilmiştir (39).

2.7.5.1 Pruritus Patofizyolojisi

Yaşlılarda kaşıntının patofizyolojisi çok yönlüdür ve başlıca deri bariyer bozukluğu, immünolojik değişiklikler ve nöropatik mekanizmalar ile ilişkilidir. Yaşlanmaya bağlı kserozis, stratum korneum lipid içeriğinin azalması ve pH değişiklikleriyle bariyer fonksiyonunu bozarak kaşıntıyı artırır. Yaşlanma süreci sonucu Th1 yanıtının azalması ve Th2 yanıtının baskın hale gelmesi alerjik ve otoimmün kökenli pruritus riskini artırır. Ayrıca yaşlanma ile epidermal sinir lifleri ve Merkel hücrelerinde azalma, Herpes zoster veya diyabete bağlı nöropatilerle birleşerek nöropatik pruritusa yol açabilir. Bu mekanizmaların etkileşimi geriatrik popülasyonda kaşıntının kronikleşmesine neden olmaktadır (40).

2.7.5.2 Pruritus Tedavisi

Yaşlı bireylerde kaşıntı, farklı etiyolojik faktörlerin sonucu olarak ortaya çıkabilir. Tek başına bir semptom olabileceği gibi, primer dermatolojik hastalıkların (kserozis, atopik dermatit, uyuz gibi) belirtisi olarak da görülebilir. Bunun yanı sıra kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalıkları gibi sistemik patolojiler, nörolojik bozukluklar, psikiyatrik durumlar ve advers ilaç reaksiyonları da kaşıntıya yol açabilmektedir. Klinik değerlendirmede bu olası nedenlerin ayırt edilmesi, doğru tanı konulması ve buna uygun tedavi planının belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (41).

2.7.6. Anaflaksi

Anafilaksi, herhangi bir etkene karşı, her yaş grubunda ortaya çıkabilen, hızlı seyreden ve yaşamı tehdit eden ciddi bir immünolojik tablodur. Alerjik reaksiyonların en ağır formu olarak kabul edilmekte olup, çoğunlukla immünoglobulin E (IgE) aracılı immün yanıtların sonucunda gelişmektedir. Günümüzde ortalama yaşam süresinin artması ve yaşlı nüfusun giderek artması nedeniyle, geriatrik bireylerde alerjik hastalıkların görülme sıklığında belirgin bir artış dikkat çekmektedir (42).

Yaşlı bireylerde anafilaksinin en önemli nedenleri arasında hymenoptera venomu, ilaçlar ve gıdalar yer almaktadır. Avrupa'da hymenoptera sokmaları, özellikle Vespula spp., ileri yaşta en sık anafilaksi sebebidir ve yaş, şiddetli sistemik reaksiyonlar için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (43).

Anafilaksinin farklı tetikleyicileri incelendiğinde (eşlik eden kardiyovasküler ya da diğer komorbid faktörler dışlandığında), ileri yaşın, ilaç kaynaklı ölümcül anafilaksi riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki, hem yaşlı bireylerde artan ilaç kullanımına bağlı ilaç alerjisi prevalansındaki yükseliş hem de kardiyovasküler sistemin yaşlanmaya bağlı artmış duyarlılığı ile açıklanabilmektedir (44).

Birleşik Krallık'ta yürütülen ve ilaç ilişkili anafilaksi olgularını 10 yıllık süreçte inceleyen epidemiyolojik bir çalışmada, 60 yaş ve üzerindeki bireylerde anafilaksi insidansının daha yüksek olduğu ve bu grupta ölümcül seyir riskinin anlamlı ölçüde arttığı rapor edilmiştir. İlaçlar, özellikle antibiyotikler, yaşlı nüfusta hem hastane yatışlarının hem de mortalitenin başlıca nedenleri olarak öne çıkmıştır (45).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Arroyo ve arkadaşlarının 2006–2014 yılları arasındaki acil servis başvurularını kapsayan kesitsel analizinde de benzer bulgular elde edilmiştir. Çalışmada, yaşlı erişkinlerde anafilaksiye bağlı başvuruların ve özellikle ilaç kaynaklı hastaneye yatışların zamanla arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, genç erişkinlere kıyasla yaşlı bireylerde anafilaksiye bağlı hastane yatış oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Fatal seyir açısından en önemli risk faktörleri ise ileri yaş (özellikle ≥85 yaş) ve ilaç maruziyeti olarak tanımlanmıştır (46).

Avrupa Anafilaksi Kayıt Sistemi verilerine göre, eşlik eden mastositoz şiddetli anafilaksi için en güçlü risk belirleyicisi olarak öne çıkmaktadır. Özellikle koroner arter hastalığı olanlarda mast hücrelerinden salınan mediyatörlerin kardiyovasküler sisteme duyarlılığı artmakta, bu durum vazospazm, disritmi ve miyokardiyal kan akımında azalmaya yol açarak ölüm riskini arttırmaktadır. Ayrıca herediter alfa-triptazemi de (%5–8 oranında görülür) daha ağır seyirli anafilaksiye yatkınlık oluşturmakta, yalnızca sistemik mastositozda değil, immün terapiye bağlı ve idiyopatik olgularda da rol oynamaktadır. Kayıtlı veriler, yaşlı erişkinlerde kardiyovasküler ve tiroid hastalıkları ile malignite sıklığının gençlere kıyasla daha fazla olduğunu göstermektedir. Bunun yanında, yaşlı bireylerde polifarmasi ve özellikle antihipertansif ilaç kullanımı, anafilaksi sırasında hospitalizasyon riskini artırmaktadır. Risk kofaktörü olarak değerlendirilen ACE inhibitörleri, ß-blokerler, AT-2 antagonistleri ve proton pompa inhibitörlerinin yaşlılarda daha sık reçetelendiği (%57'ye karşı %18) bildirilmiştir. İmmünoterapi öncesi ß-bloker ve ACEI kullanımı şiddetli anafilaksi gelişme riskini artırırken, sistematik derlemeler de bu

ilaçların kardiyovasküler komorbiditeler nedeniyle reaksiyon şiddetini artırabileceğini desteklemektedir. Ayrıca, yaşlı bireylerde sık kullanılan anksiyolitik ve antidepresanların semptom algısını değiştirmesi, anafilaksi tanısının gecikmesine yol açabilecek ek bir sorun olarak dikkat çekmektedir (43).

Anafilaksiye bağlı ölüm oranları incelendiğinde, ilaçlara bağlı olguların yılda milyon kişi başına yaklaşık 0,05–0,51 arasında değiştiği; besinlerle tetiklenen anafilaksinin 0,03–0,32 aralığında olduğu; arı ve böcek sokmalarına bağlı anafilaksinin ise 0,09–0,13 düzeyinde gerçekleştiği bildirilmektedir (47).

2.7.7 İlaç Alerjisi

Geriatrik popülasyonda çoklu kronik hastalıkların yaygınlığına bağlı olarak birden fazla ilacın eş zamanlı kullanımı oldukça sık görülmekte olup, bu durum polifarmasi ile ilişkili ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimlerine bağlı advers reaksiyon riskini belirgin şekilde artırmaktadır (48). Nitekim eş zamanlı iki ilacın alımı durumunda advers olay görülme oranı %13 iken, yedi veya daha fazla ilaç alımı söz konusu olduğunda bu oran %82'ye yükselmektedir (49).

Yaşa bağlı farmakokinetik (absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon) ve farmakodinamik değişiklikler ile vücut kompozisyonundaki (yağ ve su oranı) değişimler de rol oynamaktadır. Bu nedenle hidrofilik ilaçlar toksisite riskine yol açabilirken, lipofilik ajanlar yeterli etkinlik gösteremeyebilir. Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulma ve böbrek yetersizliği nedeniyle ortaya çıkan metabolizma ve eliminasyon sorunları da göz ardı edilmemelidir. Ayrıca sitokrom P450 enzim aktivitesindeki azalma, yalnızca ilaç-ilaç etkileşimlerinin artmasına değil, aynı zamanda reaktif metabolitlerin birikimine de neden olmaktadır. Klinik açıdan bakıldığında advers ilaç reaksiyonlarının (ADR) tanınması zordur; çoğu kez yeni bir hastalık tablosu olarak değerlendirilip ek tedaviler başlanmakta, mevcut tedavinin kesilmesi ise nadiren düşünülmektedir. Bu nedenle yaşlı bireyler çok sayıda farklı farmakolojik ajanı günlük olarak almakta ve tedavi yükü artmaktadır. Edwards ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamaya göre ADR'ler altı grupta incelenmektedir: Tip A (doza bağımlı, sık rastlanan, öngörülebilir ve mortalitesi düşük), Tip B (dozdan bağımsız, nadir, öngörülemez ve mortalitesi yüksek, örneğin hipersensitivite reaksiyonları), Tip C (kronik, süre ve doza bağlı), Tip D (gecikmiş başlangıçlı, genellikle doza bağlı, örn. karsinojenez),

Tip E (ilaç kesilmesiyle ilişkili) ve Tip F (tedavi yetersizliği, genellikle ilaç etkileşimi sonucu) (50).

2.7.7.1 İlaç Alerjisi Epidemiyolojisi

İlaç alerjisine ilişkin epidemiyolojik veriler büyük ölçüde elektronik sağlık kayıtlarına dayansa da tanıların doğrulanmamış olması ve öz-bildirim temelli kayıtların kullanılması nedeniyle gerçek insidans belirsizliğini korumaktadır. Özellikle erişkinlerde ve ileri yaşta prevalans artmakta, kadınlar ve çoklu ilaç maruziyeti olan hastalar risk grubunu oluşturmaktadır. Klinik olarak en sık ürtiker ve makülopapüler döküntüler gözlenirken, ciddi olgular arasında anafilaksi ve şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR) yer almakta, Stevens–Johnson sendromu (SJS) ve Toksik epidermal nekroliz (TEN) vakalarında mortalite yaşlı ve immünsüprese hastalarda %50'nin üzerine çıkabilmektedir. Antibiyotikler ilaç alerjilerinin en sık nedenlerinden olup, 1999–2019 arasında FDA'ya bildirilen tüm anafilaksi vakalarının %14,8'ini oluşturmuştur; aynı dönemde monoklonal antikorlara bağlı reaksiyon oranı %2'den %17,4'e yükselmiştir. Bölgesel farklılıklar dikkate alındığında, non-β-laktam antibiyotikler içinde ABD ve Avustralya'da en sık sülfonamidler, Avrupa'da ise kinolonlar öne çıkmaktadır. Güney Amerika'da NSAİİ ilişkili anafilaksinin başlıca nedeni dipiron (metamizol) iken, bu ilaç Avrupa ve Kuzey Amerika'da kullanılmamaktadır; bu bölgelerde ibuprofen ve diklofenak, ilaç alerjileriyle en sık ilişkilendirilen NSAİİ'lerdir (51).

2.7.7.2 İlaç Alerjisi Tanımı Sınıflaması ve Patofizyolojisi

Öngörülebilir (Tip A) ve Öngörülemeyen (Tip B) Reaksiyonlar: İlaçlara bağlı gelişen advers reaksiyonlar patofizyolojik mekanizmaları temel alınarak öngörülebilir (Tip A) ve öngörülemeyen (Tip B) reaksiyonlar olmak üzere iki ana gruba ayrılır (52).

İlaçlara bağlı advers reaksiyonlar temelde Tip A ve Tip B olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Tip A reaksiyonlar, ilacın farmakolojik etkileri ile doğrudan ilişkili, genellikle doz bağımlı ve öngörülebilir niteliktedir. Aşırı doz alımına bağlı toksik etkiler veya terapötik dozlarda görülen farmakolojik yan etkiler bu grupta yer almaktadır. Buna karşılık Tip B reaksiyonlar, mekanizması önceden kestirilemeyen ve doz bağımlılığı göstermeyen reaksiyonlardır. Bu grupta bağışıklık sistemi aracılı hipersensitivite reaksiyonları, immün dışı mekanizmalar, genetik yatkınlıklar veya idiosenkrazik

intoleranslar yer alır. Örneğin hızlı asetilasyon fenotipine sahip bireylerde izoniazid kullanımı hepatotoksisite riskini artırabilirken, selektif IgA eksikliği olan hastalarda IgA içeren kan ürünleri transfüzyonu sırasında ciddi anafilaktik reaksiyonlar gelişebilmektedir (52).

İlaç hipersensitivite reaksiyonları, klasik olarak tip B ya da idiyosenkratik ADR grubunda değerlendirilmektedir. Bu reaksiyonlar, "sağlıklı bireylerce tolere edilebilen dozlarda, belirli bir uyarana maruziyet sonrasında ortaya çıkan ve nesnel olarak yeniden gözlenebilen klinik bulgular" şeklinde tanımlanmaktadır (53).

Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) Terminoloji Çalışma Grubu, ADR'leri immünolojik kökenli (ilaç alerjisi) ve immünolojik olmayan (alerjik olmayan) hipersensitivite olarak ikiye ayırmıştır. İlaç alerjisi ise IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan tipler şeklinde sınıflandırılmaktadır. Daha önce "psödoalerjik reaksiyon" olarak adlandırılan, günümüzde ise "alerjik olmayan" reaksiyonlar, alerjik reaksiyonlara benzer klinik bulgularla seyretmekte ve şu dört mekanizma üzerinden gelişmektedir: COX inhibisyonu ile prostaglandin üretiminde azalma ve lökotrien sentezinde artış (sorumlu ilaçlar: aspirin, NSAİİ, analjezikler, barbitüratlar, antihistaminikler, sülfonamidler, kinin, bazı lokal anestezikler, hidrokortizon); Kompleman sisteminin doğrudan aktivasyonu sonucu mast hücre degranülasyonunu tetikleyen anafilatoksinlerin salınımı (sıklıkla iyotlu kontrast maddeler, ACTH, intravenöz anestezikler, IV immünoglobulinler, plazma replasman ürünleri sonrası görülür); Mast hücre instabilitesi sonucu histamin salınımı (ör. morfin, kodein, aminoglikozidler, plazma replasmanları, antidepresanlar, sempatomimetikler, pestisitler); Sülfid tedavisi veya sülfit içeren ilaçlarla sülfür dioksit açığa çıkışı sonrası gelişen bronkospazm; ACE inhibitörlerinin uzun süreli kullanımına bağlı yıkımın azalması ve metabolit birikimi (50).

İlaç hipersensitivite reaksiyonları; kronoloji, altta yatan mekanizma ve klinik fenotiplere göre kategorize edilmektedir. Kronolojik açıdan bakıldığında, reaksiyonlar genellikle erken ve geç yanıtlar olarak iki gruba ayrılır. Erken reaksiyonlar çoğunlukla ilaç alımını takip eden ilk 1 saat içerisinde, bazı durumlarda ise en geç 6 saat içinde gelişir. Klinik olarak ürtiker, anjiyoödem, bronkospazm veya ağır olgularda anafilaksi ile seyredebilir. Bu reaksiyonlar çoğunlukla IgE aracılıdır; ancak IgE'den bağımsız mekanizmalar da rol oynayabilir. Son yıllarda, mast hücrelerinde bulunan MRGPRX2 reseptörünün vankomisin,

nöromüsküler blokörler ve florokinolonlar gibi ilaçlara bağlı non-IgE aracılı reaksiyonlardan sorumlu olabileceği gösterilmiştir. Geç tip ilaç hipersensitivite reaksiyonları ise genellikle günler, bazen de haftalar içerisinde ortaya çıkar. Bu grup reaksiyonların en sık görülen klinik fenotipi benign karakterli döküntülerdir (örneğin morbiliform ilaç erüpsiyonu). Daha ağır seyreden tablolar arasında ise eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS), akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) ve Stevens-Johnson sendromu (SJS)/toksik epidermal nekroliz (TEN) yer almaktadır (54).

2.7.7.3 İlaç Alerjisi Tanı Yöntemleri

İlaç hipersensitivite reaksiyonlarının değerlendirilmesi, alerji konusunda deneyimli hekimler veya bu alanda uzmanlaşmış merkezler tarafından yapılmalıdır. Tanısal yaklaşım planlanırken, hangi ilaçların sıklıkla spesifik reaksiyonlara yol açtığının bilinmesi büyük önem taşır. Reaksiyonun tanımlanmasında ayrıntılı öykü, deri testleri, in vitro analizler ve gerektiğinde ilaç provokasyon testleri kullanılabilir. Burada en kritik nokta, şüpheli klinik tablonun ayrıntılı şekilde tanımlanması ve doğru sınıflandırılmasıdır. Tanı süreci her hastanın bireysel özellikleri ve mevcut tanısal imkanları dikkate alarak planlanmalıdır. Semptomların düzelmesinden sonra tercihen 4 hafta ile 6 ay arasında alerjik değerlendirme yapılması önerilir. Bu sürenin daha uzun olması, duyarlılığın saptanma olasılığını azaltabilir (55).

2.7.7.3.1. Öykü

İlaç alerjisinden şüphelenilen bir hastanın değerlendirilmesinde ilk basamak, ayrıntılı bir öykü alınmasıdır. Bu süreçte ilacın uygulanma zamanı, yolu ve dozu, gelişen klinik bulguların seyri ve özellikleri, uygulanan tedavi ve semptomların gerileme süreci ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Ayrıca hastanın daha önce kullandığı reçeteli veya reçetesiz ilaçlar, bunlara bağlı gelişen reaksiyonlar ile sonraki ilaç maruziyetleri de kaydedilmelidir (56).

2.7.7.3.2 Fizik muayene

Ayrıntılı anamneze ek olarak yapılacak dikkatli bir fizik muayene, reaksiyonun olası immünolojik mekanizmasını ortaya koymada ve tanısal testlerin yönlendirilmesinde kritik rol oynar. Klinik olarak en sık tutulan organ deri olup, özellikle morbiliform ilaç döküntüleri en yaygın bulgu olarak karşımıza çıkar. Bu tablo, ilacın alınmasından birkaç gün ile üç hafta

içinde gövdede başlayan ve zamanla ekstremitelere yayılan eritematöz-papüler lezyonlarla karakterizedir. Ürtiker ve anjiyoödem de sık görülen diğer kutanöz bulgular olup hem IgE-aracılı hem de non-IgE-aracılı mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, ilaç hipersensitivitesi yalnızca cilt bulguları ile sınırlı değildir; böbrek, karaciğer ve hematolojik sistemler de tutulabilir ve çoklu organ etkilenimi ile seyreden tablolar ortaya çıkabilir. Klinik spektrum aniden gelişen anafilaksi gibi erken başlangıçlı reaksiyonlardan, gecikmiş ağır kutanöz advers reaksiyonlara (SCAR) kadar uzanır. SCAR grubuna dahil olan Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik bulgularla seyreden ilaç döküntüsü (DRESS) ve akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) yaşamı tehdit eden ciddi reaksiyonlar arasında yer almaktadır. Ayrıca serum hastalığı, ilaca bağlı lupus eritematozus (DILE) ve vaskülit gibi bağışıklık aracılı tablolar da ilaç alerjisi spektrumunda önemli yer tutmaktadır (56).

2.7.7.3.3 Laboratuar Testleri

İlaç hipersensitivitesinin laboratuvar tanısında farklı testler kullanılmaktadır. Akut IgE aracılı reaksiyonlarda, özellikle anafilaksi şüphesinde, ilk 3 saat içinde ölçülen serum triptaz düzeyi tanısal açıdan değerli olsa da negatif sonuçlar reaksiyonu dışlamaz. Tam kan sayımı ile hemolitik anemi, trombositopeni ve nötropeni gibi tip II aşırı duyarlılık tabloları saptanabilir, hemolitik anemi ise Coombs testi ile doğrulanabilir. Bazofil aktivasyon testi (BAT), özellikle beta-laktam antibiyotikler, NSAİİ ve kas gevşeticilerde umut verici bulgular sunsa da klinik kullanımı için daha fazla kanıt gereklidir. T hücre aracılı gecikmiş tip reaksiyonlarda lenfosit transformasyon testi (LTT) kullanılabilir; IFN-γ salınımını esas alan ELISpot gibi yeni yöntemler ise henüz araştırma aşamasındadır. Bununla birlikte, spesifik IgE testleri ilaç alerjisi tanısında sınırlı değere sahiptir; yalnızca az sayıda ilaç için mevcut olup maliyetli, düşük duyarlılığa sahip ve yeterince valide edilmemiştir. Bu nedenle klinik pratiğin büyük kısmında ilaç alerjilerinde rutin kullanım önerilmemektedir (56).

2.7.7.3.4 Deri Testleri

İlaç hipersensitivite reaksiyonlarının tanısında deri testleri, özellikle alerjik mekanizmaları düşündüren klinik bulgular mevcut olduğunda kullanılabilmektedir. Ancak Temmuz 2023 itibarıyla Almanya'da yalnızca benzilpenisilin/penisilin G'ye yönelik iki test solüsyonu (benzilpenisilloyl ve benzilpenisilloat içeren) onaylanmıştır. Bu nedenle ilaçlarla

yapılacak deri testlerinde evrensel bir standart bulunmamaktadır. Avrupa İlaç Alerjisi Ağı'nın (ENDA) önerileri ve mevcut ilaç/maddeye özgü kılavuzların takip edilmesi önerilmektedir. Özellikle kas gevşeticiler veya enjeksiyon yoluyla kullanılan opioidler gibi provokasyon testlerinin uygulanmasının pratikte mümkün olmadığı ilaçlarda, deri testleri in vitro yöntemler dışında başlıca tanı seçeneğidir (55).

Deri testlerinde pozitif ve klinik açıdan anlamlı sonuçlar yalnızca belirli vakalarda elde edilmektedir. İlaçların aşırı konsantrasyonlarda test edilmesi irritatif yanıtlara ve yalancı pozitifliklere yol açabilir. Bu nedenle mümkün olan durumlarda irritatif olmayan konsantrasyonlar tercih edilmelidir. Ayrıca ani gelişen reaksiyonlarda doğal lateks veya antiseptik duyarlılığı da dışlanmalıdır. Çok nadir de olsa, intradermal test (deri prik testine kıyasla daha riskli) sorumlu ilaçla yapıldığında hipersensitivite, hatta ciddi sistemik reaksiyon gelişebilir. Bu nedenle testi uygulayan hekim ve sağlık personeli olası acil durumlara karşı hazırlıklı olmalıdır. Standardize edilmemiş ilaç çözeltileriyle test yapılırken özel bir dikkat gösterilmeli; anafilaksi riskini azaltmak için intradermal testlerde artan konsantrasyonlarla kademeli uygulama (örneğin 30 dakikalık aralıklarla 1:1000, ardından 1:100 ve son olarak 1:10 dilüsyon) tercih edilmelidir. Ayrıca konsensusa göre, deri testlerinin yalnızca şüpheli reaksiyona yol açtığı düşünülen ilaç, potansiyel çapraz reaksiyon gösterme ihtimali olan maddeler veya kullanılabilecek alternatif ilaçlarla yapılması önerilmektedir (55).

2.7.7.3.5 Yama Testi ve Gecikmeli İntradermal Test

Yama testi, potansiyel alerjenlerin tahriş edici olmayan konsantrasyonlarda hastanın cildine uygulanması ve yaklaşık 48 saatlik bekleme süresinin ardından gelişen reaksiyonların değerlendirilmesi esasına dayanır. İlaçlara yönelik yama testi, özellikle gecikmiş tip (Tip IV) kutanöz aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında yararlı bir yöntemdir. Benzer şekilde, gecikmeli okuma ile uygulanan intradermal test (IDT), steril ve parenteral olarak üretilmiş ilaç preparatlarının non-iritan konsantrasyonları kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bu testlerin, akut reaksiyondan sonraki ilk 4–6 hafta içinde yapılmaması önerilmektedir. Antimikrobiyal ajanlara yönelik gecikmeli IDT'nin duyarlılığı, morbiliform ilaç döküntülerinde (MDE) %6,6–36,3 arasında, ilaç reaksiyonu ile eozinofili ve sistemik semptomların birlikteliği (DRESS) olgularında ise %64–100 arasında değişmektedir (56).

Yama testi, nonirritan konsantrasyondaki potansiyel alerjenlerin sağlam cilt üzerine uygulanarak, antijen-spesifik T lenfositlerin aracılığıyla gecikmiş tip immün yanıtın değerlendirilmesine dayanır. Ek olarak kronik dermatit etyolojisinin araştırılmasında, riskli meslek gruplarında veya dirençli dermatit olgularında endikedir. Genellikle sırt bölgesine uygulanan testte, yamalar yaklaşık 48 saat yerinde bırakılır ve ardından değerlendirme yapılır. İlk okuma 2. günde, ikinci okuma ise 4. günde yapılmalı, gerektiğinde 6–7. günlerde ek değerlendirmelerle geç pozitif reaksiyonlar saptanmalıdır. Yanlış pozitiflik riskini azaltmak için sağlam deri üzerine uygulama yapılmalı ve irritan reaksiyonlar dikkatle ayırt edilmelidir. Sonuçlar gün ışığında değerlendirilerek negatif, irritan ya da pozitif şeklinde raporlanır; pozitif reaksiyonlar +/tek pozitif, ++/ 2 pozitif veya +++/ 3 pozitif olarak derecelendirilir (57, 58).

2.7.7.3.6 İlaç Provokasyon Testleri

İlaç hipersensitivitesinde öykü, deri testleri ve in vitro yöntemlerle tetikleyici etkenin kesin olarak saptanamadığı durumlarda ve kar-zarar dengesi uygun olduğunda provokasyon testlerinin uygulanması önerilmektedir. Provokasyon testleri; belirsiz öykü varlığında hipersensitivitenin dışlanması, şüpheli öyküye rağmen diğer alerji testlerinin negatif veya yetersiz olduğu durumlarda tanının doğrulanması ve benzer yapısal özelliklere sahip ilaçlarla olası çapraz duyarlılığın araştırılması amacıyla endikedir (59).

Diğer tanı yöntemlerinin sınırlı duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle, provokasyon testleri hem alerjik hem de alerjik olmayan ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının değerlendirilmesinde hâlâ altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Özellikle NSAİİ, belirli antibiyotikler veya lokal anestezikler gibi vazgeçilmesi güç ilaçlara karşı şüpheli reaksiyonlarda, testlerin temel amacı çoğunlukla ilaca karşı tolere edilebilirliği göstermek olurken; olası çapraz reaksiyonlarda alternatif bir ilacın güvenilirliği de bu testlerle değerlendirilebilir. Klinik önceliklendirme yapılırken hastanın hayati önemde kullandığı ilaçlar (örneğin insülin, antiepileptikler, geniş spektrumlu antibiyotikler, analjezikler) ilk sırada değerlendirilirken; gelecekte kullanılması muhtemel ilaçlar (dar spektrumlu antibiyotikler, kontrast maddeler, lokal anestezikler) daha sonraki basamakta, yerine alternatif olabilecek ilaçlar ise daha düşük öncelikte ele alınmalıdır. Provokasyon testi öncesinde hasta, tanının amacı, riskler, alternatifler ve testin aşamaları hakkında ayrıntılı bilgilendirilmeli, ayrıca yazılı onam alınmalıdır. Test sonrasında ağır reaksiyonlar (ör.

anafilaksi) beklenebileceğinden hastanın belirli bir süre gözlem altında tutulması gerekir; bu nedenle ciddi reaksiyon ihtimali olan hastalarda provokasyon testleri, acil müdahale olanaklarının bulunduğu merkezlerde yapılmalıdır. Ayrıca test planı her hasta için bireysel olarak düzenlenmeli; kullanılan ilaç, reaksiyon olasılığı ve şiddeti, hastanın psikolojik durumu, beklenti ve kaygıları dikkate alınmalıdır. Test edilen ilaç mümkünse reaksiyona yol açtığı formda uygulanmalı, ancak gerekirse farklı uygulama yolları (oral, intravenöz vb.) da tercih edilebilir. Bazı hastalarda plasebo ile de benzer semptomlar gelişebileceğinden, hasta özelliklerine bağlı olarak provokasyon testleri plasebo kontrollü şekilde de gerçekleştirilebilir. Yaşlı hastalarda mevcut kardiyovasküler veya pulmoner komorbiditeler, provokasyon testleri sırasında daha şiddetli ve tedaviye dirençli reaksiyonların gelişmesi açısından risk faktörü oluşturabilir. Ayrıca, klinik değerlendirme sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonlarını altta yatan hastalığın semptomlarından ayırt etmek güç olabilir; çünkü örneğin dolaşım bozukluğu bulguları veya solunum sıkıntısı hem anafilaksi tablosunda hem de mevcut kronik hastalıkların seyrinde ortaya çıkabilmektedir (55).

Test materyali, mümkünse reaksiyona yol açan ilacın birebir aynı formu ve üreticisi olmalı; gerekirse eczane tarafından özel olarak hazırlanmış preparatlar tercih edilebilir. Provokasyon protokolü, genellikle ilacın artan dozlarla kademeli uygulanması esasına dayanır ve bu dozlamanın sıklığı ve süresi şüphelenilen reaksiyon mekanizmasına göre değişiklik gösterir. Ani tip reaksiyonlarda daha kısa aralıklarla izlem yapılırken, geç tip reaksiyonların değerlendirilmesi günlerce süren uygulamaları gerektirebilir. Test öncesinde hastanın kullandığı antihistaminikler, sistemik kortikosteroidler veya immünsüpresanlar gibi ilaçların tanısal doğruluğu bozabileceği unutulmamalıdır; bu ilaçların kesilemediği veya vazgeçilmediği durumlarda test ancak kar-zarar oranı gözetilerek yapılmalıdır. Ayrıca ani reaksiyonlardan sonra en az 2 hafta, geç reaksiyonlardan sonra ise genellikle 4–6 haftalık bir bekleme süresi tanısal doğruluk açısından gereklidir. Sistemik reaksiyon ihtimali bulunan tüm provokasyon testlerinin hastane ortamında, resüsitasyon ekipmanları ve deneyimli sağlık personeli eşliğinde uygulanması uluslararası kılavuzlarda vurgulanan temel bir güvenlik ilkesidir (55).

Testin uygulanması sırasında hasta sürekli izlenmeli, klinik semptomlara ek olarak objektif parametreler (örneğin kan basıncı, solunum fonksiyonları, oksijen satürasyonu) kaydedilmelidir. Plasebo kontrollü tek veya çift kör protokoller, özellikle psikosomatik ya da nocebo etkilerinin dışlanması açısından önemlidir. Negatif provokasyon testleri yüksek

oranda (> %95) prediktif değer taşır; ancak viral enfeksiyon, eşlik eden hastalıklar, ilaç etkileşimleri veya artmış immün yanıt gibi kofaktörler nedeniyle yanlış negatiflikler görülebilir. Bu nedenle hastaya, negatif test sonucuna rağmen ilerleyen dönemde aynı ilaca karşı yeni bir duyarlılık gelişebileceği mutlaka açıklanmalıdır. Provokasyon testleri için mutlak kontrendikasyonlar arasında gebelik, emzirme, ağır sistemik ilaç reaksiyonları (Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, DRESS sendromu, ilaç ilişkili hepatit gibi) ve kontrolsüz astım, ileri KOAH veya ciddi kardiyak hastalıklar gibi eşlik eden komorbiditeler yer alır. Ayrıca hasta uyumsuzluğu, yeterli bilgilendirilmiş onam alınamaması veya test güvenilirliğini azaltabilecek ilaç kullanımı da kontrendikasyon oluşturur. Bununla birlikte, klinik olarak vazgeçilmez ilaçlarda (örneğin insülin, antiepileptikler gibi) çok dikkatli bir değerlendirme sonrasında, hatta bazı kontrendikasyon varlığında dahi testlerin yapılabileceği belirtilmektedir. Tablo-2'de ilaç provokasyon testi için kontrendikasyonlar belirtilmişken; ilaç provokasyon testi uygulama algoritması ayrıntılı olarak Tablo-3'te gösterilmiştir. Sonuç olarak provokasyon testleri, İHR'nin doğru tanısında olduğu kadar, güvenle kullanılabilecek alternatif ilaçların belirlenmesinde de önemli bir rol oynamaktadır (55).

İlaç provokasyon testi sırasında beta (β) bloker tedavisi kullanımı önerilmez. Beta-bloker tedavisi, akut anafilaksinin hem şiddetini hem de olasılıkla insidansını artırabilmektedir. Bu risk özellikle alerjik hastalığı olan ve farklı bir endikasyonla β-bloker kullanan bireylerde ön plana çıkar. Böyle hastalarda gelişen anafilaktik reaksiyonlar genellikle daha ağır seyredebilir, daha uzun sürebilir ve β-adrenerjik blokaj nedeniyle standart tedavilere yanıtsız kalabilir. Literatürde ölümcül vakaların; böcek sokmaları, besinler, ilaçlar, radyokontrast maddeler, antiserumlar veya immünoterapi sırasında tetiklendiği bildirilmiştir. Her ne kadar bu durumların kesin sıklığı bilinmese de nadir olmadığı düşünülmektedir. Klinik hekimler ve özellikle alerji uzmanlarının bu hasta grubunda gelişen anafilaksi olgularının yoğun ve uzun süreli destek gerektirebileceğini bilmeleri önemlidir. Ayrıca bu gibi vakaların advers ilaç reaksiyonu kayıt sistemlerine bildirilmesi önerilmektedir. Günümüzde henüz tam kanıtlar olmasa da, beta-bloker kullanımı için "göreceli kontrendikasyon" olarak düşünülmektedir (60).

Tablo 2. İlaç provokasyon testi kontrendikasyonları (55)

Kontrendikasyon Grubu	Açıklama / Örnekler
Gebelik ve emzirme	Hamilelik ve laktasyon döneminde test yapılmamalıdır.
Ağır sistemik ilaç reaksiyonları	Stevens-Johnson sendromu (SJS), Toksik epidermal nekroliz(TEN)
Öyküsü	(TEN), DRESS, ilaç ilişkili hepatit öyküsü gibi ciddi tablolar
Ciddi komorbiditeler	Kontrolsüz astım, ileri evre KOAH, koroner arter hastalığı veya başka ağır kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklar
Hasta ile ilgili faktörler	Yetersiz hasta uyumu, işlem hakkında bilgi eksikliği, yazılı onamın alınamaması.
Eşzamanlı ilaç kullanımı	Pozitif yanıtı baskılayabilecek veya maskeleyebilecek ilaçlar: – H1 antihistaminikler – İmmünsüpresanlar – Uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımı (>10 mg prednizolon eşdeğeri/gün) – Kısa süreli yüksek doz sistemik kortikosteroid kullanımı (>3 gün >50 mg/gün veya >7 gün >30 mg/gün).

Kısaltmalar: SJS: Stevens-Johnson sendromu; TEN: Toksik epidermal nekroliz; DRESS: Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; H1: Histamin 1 reseptörü; mg: miligram

Sonuç olarak ilaç alerjisi, klinik pratikte sık karşılaşılan bir sorun olup, doğru tanı ve tedavi için hastaların bir alerji uzmanı tarafından değerlendirilmesi gereklidir. Tanısal süreç ayrıntılı öykü alınması ve fizik muayene ile başlar; gerekli durumlarda deri testleri, laboratuvar analizleri ve basamaklı ilaç provokasyon testleri ile desteklenebilir. Seçilmiş hasta gruplarında, özellikle β-laktam antibiyotik alerjisi şüphesi olan olgularda, doğrudan oral provokasyon güvenli ve uygun bir seçenek olabilir. Tedavinin temel ilkesi, duyarlılığa yol açan ilacın kullanımından kaçınmaktır. Bu nedenle, mümkün olduğunda kimyasal yapısı farklı alternatif ilaçların tercih edilmesi gerekir. Ancak ilaç seçimi sırasında olası çapraz reaktivite mutlaka dikkate alınmalıdır. Eğer hastanın duyarlı olduğu ilacın kullanımı zorunlu hale gelirse ve eşdeğer bir alternatif bulunamazsa, bu durumda ilaç tolerans indüksiyonu (desensitizasyon) protokolleri uygulanabilir (56).

Tablo 3. İlaç Provokasyon Testi Uygulama Algoritması (55).

Test prosedürü aşamaları	**Uygulama**
Test Öncesi Hazırlık	– Ani reaksiyon sonrası en az ~2 hafta, geç reaksiyon sonrası 4–6 hafta beklenmeli. – Acil cerrahi gibi zorunlu durumlar dışında test ertelenmeli. – Kullanılan antihistaminik, steroid gibi ilaçlarla yeterli süre aralığı bırakılmalı.
Testin Yapıldığı Ortam	– Sistemik reaksiyon riski olan olgularda mutlaka hastane koşullarında yapılmalı. – Tüm test süresince sürekli monitörizasyon sağlanmalı. – Test bitiminden sonra reaksiyon tipine göre güvenlik gözlem süresi eklenmeli.
Acil Durum Hazırlığı	– Acil müdahale ilaçları ve ekipmanları her zaman hazır bulundurulmalı. – Sağlık personeli akut acillerin tedavisinde deneyimli olmalı.
Farmakolojik ve Hasta Faktörleri	– İlacın farmakolojik etkileri (örn. narkotikler, antidiyabetikler, nöroleptikler, heparinler) dikkate alınmalı. – Maksimum dozlar ve hastaya özgü farmakokinetik değişiklikler (örn. karaciğer/böbrek yetmezliği) hesaba katılmalı.
İlacın Uygulanması	– Sistemik uygulamalarda kademeli artan dozlarda verilmelidir: (1%) → 10% → 50% → 100% veya (1%) → (3%) → 10% → 30% → 100%. – Şüpheli mekanizmaya göre aralık: ani reaksiyon için ~30 dk, geç reaksiyon için 2 güne kadar. – Gerekirse günlük tedavi dozu birkaç gün boyunca devam ettirilebilir (örn. ilaç ekzantemi).
Özel Durumlar	– Eğer summasyon reaksiyonu şüphesi varsa (örn. ilaçla ilişkili egzersize bağlı anafilaksi), ek tetikleyiciler de test protokolüne dahil edilmeli.
Körleme ve Plasebo	– Tek kör veya çift kör plasebo kontrollü testler tercih edilmeli. – Körleme yapılmayan testlerde (açık test) yalnızca negatif sonuç veya açık klinik bulgu tanısal değer taşır. – Plasebo kontrolleri, gerçek ilaç kontrolleriyle aynı şekilde çoklu uygulamalarla verilmelidir.
Olası Reaksiyonların Yönetimi	– Test sırasında gelişen ciddi reaksiyonlar derhal tedavi edilmelidir. – Refrakter dönem olasılığına karşı, pozitif testten sonra yeni testler için yeterli süre beklenmelidir. – Hasta, test sonrası gelişebilecek geç reaksiyonlar konusunda bilgilendirilmeli ve ne yapması gerektiği anlatılmalıdır.
Değerlendirme	– Sonuçlar objektif parametrelerle değerlendirilmelidir (örn. kan basıncı, serum triptaz düzeyi). – Semptomların zamanlaması ve seyri ayrıntılı olarak kaydedilmelidir. – Şüpheli ilaç yerine eczane hazırlığı kullanıldıysa ve reaksiyon gelişmezse, hastanın kendi kullandığı ilaçla ek provokasyon yapılabilir.
Test Sonrası Güvenilirlik	– Negatif provokasyon testleri genellikle >%95 prediktif değer taşır; ancak yeni duyarlanma ihtimali tamamen dışlanamaz. – Viral enfeksiyonlar, ilaç etkileşimleri ve reaktivite artışı yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. – Negatif testten sonra gelişen yeni reaksiyonlar genellikle hafif şiddettedir
Tekrar Değerlendirme	– Şiddetli ve uzun süreli ani reaksiyon öyküsü olan, ancak tek seferlik negatif provokasyon testi bulunan hastalarda şüphe devam ediyorsa, deri ve in vitro testler tekrarlanabilir; gerekirse yeniden provokasyon yapılabilir

İlaç provokasyon testlerinin uygulanmasında dikkat edilmesi gereken bir diğer husus, yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların ortaya çıkabilmesidir. Provokasyon testlerinde yanlış pozitif sonuçlar; hastada mevcut psikojenik semptomların varlığı, önceden bulunan deri lezyonlarının (örneğin kronik ürtiker) test sırasında reaksiyonla karışması, altta yatan hastalık bulgularının test ilacı ile tetiklenmesi veya alevlenmesi ve nadiren de kişinin kendine zarar verici davranışları gibi etkenlerden kaynaklanabilir. Yanlış negatif sonuçlar ise genellikle testten önce kullanılan anti-alerjik tedavilerin reaksiyonu baskılaması, reaksiyonun ortaya çıkmasında rol oynayan kofaktörlerin (örn. eş zamanlı ilaçlar, viral enfeksiyon, fiziksel aktivite, ışık maruziyeti) test sırasında bulunmaması, uygulanan dozun

yetersizliği, gözlem süresinin kısa olması, reaksiyondan sonra geçen sürenin uygun olmaması veya test sırasında kısmi bir desensitizasyon gelişmesi ile ilişkilidir (59).

Geriatrik yaş grubunda alerjik hastalıkların prevalansı, tanı yöntemleri, klinik seyri ve tedavi yaklaşımlarına ilişkin literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu tez çalışmasının amacı, geriatrik popülasyonda görülen İHR'nin demografik özellikler ve komorbiditeler ile ilişkisini incelemektir. Bu kapsamda, hastanemiz Erişkin İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Polikliniğine ilaç hipersensitivitesi şüphesi ile başvuran geriatrik hastaların klinik ve demografik özellikleri, alerji tariflenen şüpheli ajanları, eşlik eden hastalıkları, ilaç provokasyon testi sonuçları ve reaksiyon oranları sistematik olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, geriatrik popülasyonda gözlenebilecek olası farklılıkların ortaya konulabilmesi amacıyla, elde edilen veriler 65 yaş altı genç popülasyondan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılaştırılarak erişkin yaş grupları ile İHR'de olası farklılıkların saptanması amaçlanmıştır.

3. MATERYAL ve METOT

Bu çalışma, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Erişkin Alerji ve İmmünoloji Kliniği'nde retrospektif olarak yürütülmüştür. Çalışmanın amacı, 65 yaş ve üzeri bireylerde ilaç hipersensitivite reaksiyonları (İHR) ile komorbid hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemek ve demografik özellikleri değerlendirmektir. Bu çalışma tek merkezli, kesitsel, non-randomize bir retrospektif çalışmadır.

Araştırmaya, Haziran 2020-Kasım 2025 tarihleri arasında kliniğe İHR şüphesi ile başvuran ve ilaç provokasyon testi (İPT) uygulanan 65 yaş ve üzeri hastalar ile erişkin yaş grupları ile olası farklılıkları saptamak amacıyla 65 yaş altı hastalar dahil edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre <65 yaşındaki hastalar erişkin hasta olduğundan kontrol grubu olarak tanımlanırken, 65 yaş ve üzerindeki hastalar ise geriatrik hasta grubunu oluşturdukları için vaka grubu olarak tanımlandı. Hastanemizin medikal veri tabanından alınan verilerle, tüm hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenmiş ve araştırılan veriler tıbbi dosyadan kaydedilmiştir. Her iki grupta da 100'er hasta yer almıştır. Bu hastaların yaş, kimlik bilgileri, bilinen komorbiditeleri, düzenli kullandığı ilaçları, psikiyatrik hastalık öyküsü, sigara öyküsü, kronik pruritus öyküsü, bilinen ilaç alerji öyküsü, Charlson komorbidite indeksi (CCI), İHR tariflediği ajan, İHR bulguları, alerjik reaksiyon tipi, İHR tariflenen ajanla eş zamanlı ilaç kullanımı, uygulanan provokasyon testleri, provokasyon testi sonuçları incelenmiştir. Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), ilk olarak 1987 yılında Charlson ve arkadaşları tarafından geliştirilen, hastalarda mevcut ek hastalıkların mortalite üzerindeki etkisini ölçmeye yönelik bir skorlama sistemidir. İndeks, klinik uygulamalarda sık kullanılan prognostik araçlardan biridir ve 17 farklı komorbid durumu kapsar. Bu durumlar arasında miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, serebrovasküler olaylar, demans, kronik akciğer hastalıkları, romatolojik bozukluklar, peptik ülser, karaciğer hastalığı (hafif veya ileri evre), diyabet (komplikasyonsuz ya da komplikasyon gelişmiş), hemipleji/parapleji, kronik böbrek yetmezliği, hematolojik maligniteler (lösemi, lenfoma), solid tümörler (lokalize veya metastatik) ve AIDS yer alır. Her komorbidite, mortaliteye katkısı ile orantılı olarak farklı ağırlık puanlarıyla değerlendirilir ve toplam skor, hastanın uzun dönem sağkalım tahmininde kullanılır (61). Çalışmamızda CCI kullanarak geriatrik ve erişkin yaş gruplarında komorbid hastalıkların ciddiyetini belirleyerek İHR ilişkisi de araştırıldı.

Çalışma, tez yazım kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış olup, etik kurallar çerçevesinde yürütülmüştür. Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi 7 Mart 2025 tarihli 2025-52 numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Kurul ve EPK onayı ekte sunulmuştur.

Onay tarihinden itibaren 15 gün sonra veri toplama sürecine başlanmıştır. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Çalışmamıza dahil edilip edilmeme kriterleri aşağıda detaylı bir şekilde gösterilmiştir.

3.1. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 18-65 yaş aralığında ve 65 yaş üstünde olmak
- İlaç hipersensitivite reaksiyonu tariflediği ilaçla aynı gruptan ajan ile ilaç provokasyon testi uygulanmış olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü ve onam formu imzalamış olmak

3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- 18 yaş altında olmak
- İlaç provokasyon testi yapılmamış olması
- Reaksiyon tariflenen ilaç grubundan farklı gruptan bir ilaçla provokasyon testi yapılması
- Eksik veya yetersiz klinik veri bulunması
- Çalışmaya katılmaya gönüllü ve onam formu imzalamamış olması

3.3. ÇALIŞMANIN GÜÇ ANALİZİ

Gruplar arasında %15 fark beklentisi, alfa hatası 0.05 ve çalışma gücü %80 kabul edilerek yapılan hesaplama sonucunda örneklem büyüklüğü 156 olarak belirlenmiş, her grupta en az 78 hasta bulunması gerektiği saptanmıştır. Güç analizi sonucuna göre de çalışmamıza 100 geriatrik hasta ile 65 yaş altı 100 hasta dahil edilmiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada toplanan veriler dijital bir veri bankasında biriktirildikten sonra uygun istatistik programı ile (IBM SPSS V.27) analiz edildi. Grafiklerin tasarlanmasında Graphpad Prism versiyon 9 kullanıldı. Verilerin tanımlaması yapılarak, kategorik veriler yüzde ve frekans değeri olarak gösterildi. Numerik verilerde ise dağılım analizi yapıldı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama ±Standart Deviyasyon (SD) şeklinde tanımlanırken, normal dağılıma uymayan veriler ortanca ve çeyrekler arası açıklık (IQR) şeklinde tanımlandı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. Numerik verilerden normal

dağılıma uyanlarda t-test ve ANOVA, normal dağılıma uymayanlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bağımlı değişkenin bağımsız değişken üzerindeki etki gücünün hesaplanmasında çoklu regresyon analizi uygulandı. Çalışmada saptanan verilerden p değeri 0,05'in altında olanlar anlamlı kabul edildi

4. BULGULAR

Çalışmaya 100 tane erişkin (kontrol) ve 100 geriatrik (vaka) hasta dahil edildi. Dahil edilen hastaların tümü şüpheli ajan kullanımı sonrası tip 1 hipersensitivite reaksiyonu tariflemekteydi. Geriatrik grubun yaş ortalaması 69,6±4,51yıl olarak saptanırken, 81'i (%81) kadındı. Kontrol grubu yaş ortalaması 43,66±12,42, 78'i (%78) kadındı. Kontrol ve vaka grubu arasında cinsiyet dağılımda anlamlı farklılık görülmedi. Vaka grubunda 68 (%68) kişide komorbid hastalık saptanırken, kontrol grubunda 58 (%58) kişide görüldü (p=0,143). Vaka grubunda en sık görülen komorbid hastalık 36 (%36) kişi ile hipertansiyon olarak saptanırken, ikinci sırada 21 (%21) kişi ile diyabet olarak saptandı, kontrol grubunda ise sık görülen komorbid hastalık 21 (%21) kişi ile hipertansiyon olarak saptanırken, ikinci sırada 16 (%16) kişi ile Astım-KOAH saptandı. Tablo 4'te Kontrol ve Vaka gruplarının tanımlayıcı özellikleri yer almaktadır.

Tablo 4. Tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

	Kontrol (n=100)	**Vaka (n=100)**	**p**
Yaş (ort±SD)	43,66±12,42	69,6±4,51	<0,001
Cinsiyet (n, %)			
Kadın	78 (%78)	81 (%81)	0,599
Erkek	22 (%22)	19 (%19)	
Komorbidite (n, %)	58 (%58)	68 (%68)	0,143
Hipertansiyon (n, %)	21 (%21)	36 (%36)	0,019
Diyabet (n, %)	13 (%13)	21 (%21)	0,132
Astım-KOAH (n, %)	16 (%16)	15 (%15)	0,845
Serebrovasküler olay (n, %)	0	2 (%2)	0,155
Benign prostat hiperplazisi (n, %)	0	4 (%4)	0,043
Koroner arter hastalığı (n, %)	9 (%9)	14 (%14)	0,268
Hipertiroidi (n, %)	7 (%7)	6 (%6)	0,774
Diğer (n, %)	16 (%16)	26 (%26)	0,089
Psikiyatrik hastalık (n, %)	3 (%3)	3 (%3)	-
Düzenli kullandığı ilaç (n, %)	47 (%47)	60 (%60)	0,065

Kısaltmalar: ***KOAH***: Kronik obstruktif akciğer hastalığı; ***n:*** Hasta; ***ort:*** Ortalama

Kontrol grubunun 1'inde (%1) ve vaka grubunun 7'sinde (%7) daha önceden bilinen ilaç alerjisi öyküsü vardı ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı.(p=0,030). Ayrıca yine vaka

grubunda kronik pruritusa sahip olma, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,045). Tablo 5'te vaka ve kontrol grubunun ilaç alerjisi ve pruritis öyküsü yer almaktadır.

Tablo 5. Vaka ve kontrol grubunun ilaç alerjisi öyküsü ve pruritis öyküsü karşılaştırması

	Kontrol (n=100)	**Vaka (n=100)**	**p**
Bilinen ilaç alerjisi öyküsü (n, %)	1 (%1)	7 (%7)	***0,030***
Kronik pruritus öyküsü (n, %)	0	4 (%4)	***0,045***

Vaka grubunun CCI puan ortanca değeri 3 (1) iken, kontrol grubunun 0,9 (1) olarak saptandı ve vaka grubunda anlamlı ölçüde yüksek saptandı (p<0,001). Tablo 6'da CCI karşılaştırması yer almaktadır.

Tablo 6. CCI karşılaştırması

	Kontrol (n=100)	**Vaka (n=100)**	**p**
CCI puanı (ortanca, IQR)	0,9 (1)	3 (1)	***<0,001***
CCI (ortanca, IQR)	98 (2)	77 (13)	***<0,001***

Vaka grubunda ilaç hipersensitivite reaksiyonuna neden olan en sık ilaç grubu 48 (%48) kişi ile antibiyotikler olarak saptanırken, ikinci sırada 34 (%34) kişi ile NSAİİ olarak saptandı, kontrol grubunda ise en sık ilaç 41 (%41) kişi ile antibiyotikler ve ikinci sırada 39 (%39) kişi ile NSAİİ olarak saptandı. İlaç dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmedi (p=0,528). Vaka grubunda en sık tariflenen İHR bulgusu 49 (%49) kişi ile ürtiker olarak saptanırken ikinci sırada 30 (%30) kişi ile anjiyoödem olarak saptandı, kontrol grubunda ise en sık saptanan bulgu 50 (%50) kişi ürtiker iken ikinci sırada 28 (%28) kişi ile anjiyoödem saptandı. Tablo 7'de alerji etkenleri ve semptomlar gösterilmektedir.

Tablo 7. Kontrol ve vaka grubunun alerjiye neden olan ilaçlar ve reaksiyon sırasında gözlenen semptomları

	Kontrol (n=100)	**Vaka (n=100)**	**p**
İlaç Grubu (n, %)			
Antibiyotik	41 (%41)	48 (%48)	
NSAİİ	39 (%39)	34 (%34)	0,528
Antibiyotik±NSAİİ	15 (%15)	15 (%15)	
Diğer	5 (%5)	3 (%3)	
Reaksiyon sırasında gözlenen bulgular			
Anafilaksi (n, %)	11 (%11)	16 (%16)	0,301
Anjiyoödem (n, %)	28 (%28)	30 (%30)	0,755
Ürtiker (n, %)	50 (%50)	49 (%49)	0,888
Dispne (n, %)	7 (%7)	8 (%8)	0,788
Bulantı-kusma (n, %)	3 (%3)	9(%9)	0,074
Nörolojik (n, %)	1 (%1)	10 (%10)	0,005
İHR tariflediği ajanla eş zamanlı ek ilaç kullanımı (n, %)	2 (%2)	2 (%2)	-

Kısaltmalar: n:Hasta; ***NSAİİ:*** Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar

Vaka hastalarının 97'sinde (%97) oral provakasyon testi uygulanırken, kontrol grubunun da 97'sinde (%97) oral provakasyon testi uygulandı. Provokasyon testi sonucu reaksiyon gelişimi incelendiğinde vaka grubunda 3 (%3) kişide görülürken, kontrol grubunda 2 (%2) kişide reaksiyon gözlendi. Provokasyon testi sonrası reaksiyon gelişimi bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p=0,651). Tablo 8'de alerji testleri ve sonuçlarının karşılaştırması yer almaktadır.

Tablo 8. Alerji testleri ve karşılaştırması

	Kontrol (n=100)	**Vaka (n=100)**	**p**
Provokasyon testi türü (n, %) Oral İntramusküler Subkutan	 97 (%97) 2 (%2) 1 (%1)	 97 (%97) 2 (%2) 1 (%1)	 -
Reaksiyon gelişimi (n, %)	2 (%2)	3 (%3)	0,651
Reaksiyon sırasında görülen semptomlar (n, %) Ürtiker Kusma Dispne	 2 (%100) 0 0	 2 (%50) 1 (%25) 1 (%25)	 0,472
Reaksiyon tipi (n, %) Tip 1 Yan etki	 2 (%100) 0	 3 (%75) 1 (%25)	 0,439

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların düzenli kullandığı ilaçlar arasında karşılaştırmada tüm ilaç grupları arasında kontrol ve vaka katılımcılarında anlamlı fark görülmedi. Tablo 9'da ilaç gruplarına göre karşılaştırma yer almaktadır.

Tablo 9. İlaç gruplarına göre karşılaştırma

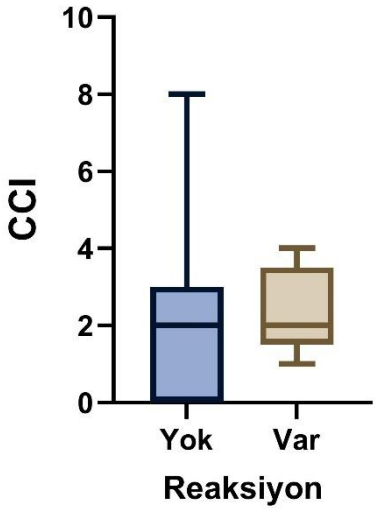
İlaçlar (n, %)	Kontrol (n=100)	Vaka (n=100)	p-Değeri
Antihipertansif	14 (%14)	24 (%24)	0,071
Antidiyabetik	8 (%8)	15 (%15)	0,121
Betabloker	4 (%4)	10 (%10)	0,096
NSAİİ	8 (%8)	5 (%5)	0,390
Diğer	35 (%35)	48 (%48)	0,062

İlaç gruplarının reaksiyon gelişimi üzerine etkisi için yapılan analizde, Antihipertansif, Antidiyabetik, beta-bloker, NSAİİ ve diğer değişkenlerinin hiçbiri, bağımlı değişken olan reaksiyon gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir (Tablo 10).

Tablo 10. İlaç gruplarının reaksiyon gelişimi üzerine etkisi için çoklu regresyon analizi

Model	B	Standart Hata	Beta	t	p-Değeri
Antihipertansif	39	33	98	1.178	,240
Antidiyabetik	4	41	7	86	,932
Beta-bloker	-28	45	-46	-628	,531
NSAİİ	-34	47	-53	-726	,469
Diğer	-3	23	-10	-133	,894

Reaksiyon gelişen ve gelişmeyen katılımcılar arasında CCI puanı yönünden analiz yapıldığında, reaksiyon gelişmeyen katılımcıların ortanca değeri 2 (3) iken, gelişen katılımcıların ortanca değeri 2 (2) olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p=0,181). Şekil 1'de reaksiyon durumuna göre CCI puanı karşılaştırması yer almaktadır.



Şekil 1. Reaksiyon durumuna göre CCI puanı

Geriatrik hastaların ilaç kullanımları değerlendirildi. Antibiyotik kullanan 15 (%16,9) hasta anjiyoödem görülürken, NSAİİ ilaç kullanan 28 (%38,4), Antibiyotik ve NSAİİ ilaç kullanan 12 (%40) ve diğer ilaç kullanan 3 (%37,5) görüldü. Anjiyoödem

görülme sıklığı hem NSAİİ hem de antibiyotik birlikte kullanan hastalarda daha fazla saptandı (p=0,009). Tablo 11'de ilaç gruplarına göre semptomlar gösterilmektedir.

Tablo 11. İlaç grubuna göre görülen semptomlar

Reaksiyon türü (n, %)	Antibiyotik	NSAİİ	Antibiyotik + NSAİİ	Diğer	p
Anafilaksi	16 (%18)	6 (%8,2)	3 (%13,3)	1 (%12,5)	0,351
Anjiyoödem	15 (%16,9)	28 (%38,4)	12 (%40)	3 (%37,5)	***0,009***
Ürtiker	47 (%52,8)	37 (%50,7)	11 (%36,7)	4 (%50)	0,492
Dispne	3 (%3,4)	8 (%11)	3 (%10)	1 (%12,5)	0,261
Bulantı Kusma	7 (%7,9)	2 (%2,7)	3 (%10)	9	0,350
Nörolojik	8 (%9)	2 (%2,7)	1 (%3,3)	0	0,273

Kısaltmalar: n:Hasta; ***NSAİİ:*** Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda geriatrik hastalarda ilaç hipersensitivite reaksiyonları, neden olan ajanlar, bulguları, yapılan test sonuçları incelendi. Geriatrik grubun %68'inde komorbid durum gözlendi ve erişkin hastalara göre anlamlı ölçüde daha sık alerji öyküsü gözlenirken, CCI puanları anlamlı ölçüde yüksek saptandı. Hipersensitivite gözlenen ilaç grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmezken, antibiyotiklerde anjiyoödem gelişimi diğer ilaçlara göre anlamlı ölçüde düşük saptandı. Ancak geriatrik grupla erişkin grup karşılaştırıldığında komorbid hastalığa sahip olmanın ilaç alerjisi gelişimi üzerine etki göstermediği ve ilaç provokasyon testlerinin geriatrik hasta gruplarında da güvenli bir şekilde yapılabildiği saptandı.

Yaşlılarda aşırı duyarlılık reaksiyonları, bağışıklık sistemindeki yaşa bağlı değişikliklerden önemli ölçüde etkilenir, bu da genellikle geriatrik yaş grubundaki hastalarda İHR'nin ne sıklıkta ve nasıl seyredebileceğine dair farklı sonuçlara neden olmaktadır (62, 63). Örneğin, Kore'den alınan ulusal sağlık verilerinde kanıtlandığı gibi, geriatrik hastalarda görülen İHR'nin önemli bir kısmı, acil veya yoğun bakım gerektirecek kadar şiddetli olabileceği gösterilmiştir (64). Diğer 65 yaş üstü hastalarda iyotlu kontrast maddeye aşırı duyarlılığa odaklanan bir çalışmada ise reaksiyondan en çok etkilenen yaş grubu 70-74 yaşında tespit edilmişken; bu hastalarda klinik tabloyu zorlaştırabilecek aktif neoplazi ve kronik böbrek yetmezliği gibi önemli komorbiditeler varlığı dikkat çekmiştir (62). Buna karşın diğer bir çalışmada ise, iyopromide karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının, kontrast ilaçlarına karşı İHR'nin yetişkinlere kıyasla geriatrik hastalarda daha az sıklıkta olduğunu ve iyopromide hipersensitivitesinin daha düşük bir risk olduğunu bulunmuştur (65). Literatürde görüldüğü gibi geriatrik hastalarda İHR'nin nasıl ve ne sıklıkta seyredebileceği konusunda veriler karmaşıktır. Ayrıca, yaşlı nüfus sıklıkla polifarmasiye maruz kalmaktadır ve bu da özellikle antibiyotiklere ve kardiyovasküler ilaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları riskini artırır (63, 66). Anafilaksi, daha az yaygın olmasına rağmen, yaşlılarda önemli bir risk teşkil eder ve New York'tan yapılan bir çalışmada gözlemlendiği gibi anafilaksi için hastaneye yatış oranları zamanla artmaktadır. Genel olarak, bu çalışmalar yaşlılarda aşırı duyarlılık reaksiyonlarını yönetmenin karmaşıklığını vurgulayarak komorbiditeler, polifarmasi ve yaşa bağlı bağışıklık değişikliklerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir. Bizim de yapmış olduğumuz bu çalışmamızda geriatrik vakalarda kontrol vakalarına göre 7 kat daha fazla alerji öyküsü görülürken, kronik pruritus

öyküsünün anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülmektedir. Literatürde belirtildiği gibi geriatrik hastalarda aşırı duyarlılık karmaşık bir süreç ile seyretmekte ve yaşla birlikte artış göstermektedir.

NSAİİ hipersensitivitesi ve kontakt alerjiler üzerine yapılan çalışmalarda kadınların çoğunluğu oluşturduğu saptanmış olup, kadınlarda aşırı duyarlılık reaksiyonlarının daha yüksek prevalansı cinsiyet farklılıkları açısından belirgindir (67, 68). Bizim çalışmamızda da hem geriatrik hem de erişkin yaş grubunda ilaç alerjisi öyküsü ile başvuran hastalar literatürle uygun şekilde daha çok kadın hastalardan oluşmaktaydı.

Charlson Komorbidite Endeksi (CCI), immünoterapi alan hastalarda, cerrahi girişim geçirenler veya kronik hastalık tanısı almış olanlar da dahil olmak üzere, çeşitli komorbiditeleri bulunan hastalarda, mortalite ve olumsuz klinik sonuçları öngörmek amacıyla yaygın olarak kullanılan bir araçtır. İmmünoterapi alan kanser hastalarında aşırı duyarlılık reaksiyonları, özellikle immünoterapiye bağlı advers olaylar (IRAE'ler) bağlamında değerlendirildiğinde CCI, malign melanom hastalarında etkili bulunmamış olsa da akciğer ve renal hücreli kanser hastalarında bu reaksiyonları öngörme potansiyeli göstermiştir (69). Yüksek CCI skorunun inme ve kalp yetmezliği gibi advers olaylarla ilişkili olduğu; geriatrik popülasyonda ve kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda mortalite ve morbiditeyi öngörmede doğrulandığı için, CCI'nin kullanım alanı onkolojinin ötesine uzanır (70-72). Son evre kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, yüksek CCI skorunun daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; bu bulgu, CCI'nin kronik durumların yönetimindeki daha geniş etkilerini gösterir (73). Ayrıca, CCI cerrahi hastalarda postoperatif komplikasyonlar ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu gibi durumları öngörmede daha yüksek doğruluk sağlamak amacıyla yaş faktörü eklenerek uyarlanmıştır (74, 75). Endeksin tahmin gücü, yüksek bir CCI skorunun tekrarlayan kolonik divertiküler kanama ile bağlantılı olduğu gastrointestinal durumlarda da belirgindir (76). Çalışmamızda geriatrik hastalarda CCI puanı anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş; ancak reaksiyon gösteren ve göstermeyenler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, geriatrik yaş grubunda komorbidite varlığının ne ilaç alerjisi gelişimini ne de oral provokasyon sırasında reaksiyon gelişimi riskini artırmadığını göstermektedir. Literatürde de görüldüğü gibi komorbid durumlardan saptanan mortalite öngörücü bir faktör olan CCI'nin hipersensitivite reaksiyonlarının etkilemediği görülmektedir. Ancak bu durumu daha iyi açıklayabilmek için çok merkezli daha çok hastanın dahil edilebildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Antibiyotiklere ve NSAİİ'lere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları, prevalansları ve potansiyel şiddetleri nedeniyle önemli klinik endişelerdir. Antibiyotikler, özellikle beta-laktamlar, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının en yaygın nedenidir ve NSAİİ'ler en sık ikinci neden olarak yakından takip etmektedir (77, 78). Çoklu ilaç aşırı duyarlılığı (MDHS), birbirinden kimyasal olarak ilişkisiz en az iki ilaca karşı doğrulanmış aşırı duyarlılık ile tanımlanır. Bu durum, optimal birinci basamak tedavilerin reçete edilmesini güçleştirerek terapötik yönetimde önemli zorluklara yol açar. Tunus'ta yapılan bir çalışmada, antibiyotikler MDHS vakalarının % 80'inde rol oynarken, NSAİİ'lerin %6' sını oluşturduğu saptanmıştır (79). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, hipersensitivite reaksiyonlarının en sık görüldüğü ilaç grupları antibiyotikler ve NSAİİ'ler olarak saptanmıştır. Ayrıca hem erişkin hem de geriatrik yaş gruplarında bu ilaçların en sık İHR'ye neden olduğu görülmüş, gruplar arası ilaç dağılımında anlamlı farklılık bulunmamıştır. NSAİİ aşırı duyarlılığı, NSAİİ ile şiddetlenen solunum yolu hastalığı, NSAİİ ile şiddetlenen kutanöz hastalık ve NSAİİ kaynaklı ürtiker/anjiyoödem dahil olmak üzere çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir (80, 81). Bu reaksiyonlara, COX-1 inhibisyonuna bağlı çapraz intolerans gibi spesifik olmayan immünolojik mekanizmalar veya IgE veya T-hücre yanıtlarını içeren spesifik immünolojik mekanizmalar aracılık edebilir (81). NSAİİ aşırı duyarlılığının klinik görünümü genellikle ürtiker ve anjiyoödem gibi cilt reaksiyonlarını ve bazı durumlarda anafilaksi gibi daha şiddetli reaksiyonları içerir (82). Anafilaksi, anjiyoödem ve ürtiker dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları, potansiyel şiddetleri ve çeşitli tetikleyicileri nedeniyle önemli klinik endişelerdir. Anafilaksi, ürtiker ve anjiyoödem gibi semptomlarla karakterize, genellikle epinefrin ile acil tedavi gerektiren akut, potansiyel olarak ölümcül bir sistemik hipersensitivite reaksiyonudur (83). Streptokinaz ve alteplaz gibi fibrinolitik ajanlar, anafilaksi dahil olmak üzere tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarını da indükleyebilir, ancak bu olaylar nispeten nadirdir (84). Çalışmamızda ilaç grupları ile saptanan hipersensitivite durumları arasındaki ilişki üzerine yapılan karşılaştırmada, anafilaksi, ürtiker, dispne, bulantı ve kusma ve nörolojik bulguların ilaç grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermediği görülürken, anjiyoödem bulgusunun antibiyotik ile ortaya çıkan hipersensitivite reaksiyonlarında anlamlı ölçüde daha düşük görüldüğü saptanmaktadır. Literatürde de belirtildiği üzere, her ilaç grubunun etki mekanizmasına bağlı olarak hipersensitivite reaksiyonlarını tetikleyen çeşitli patofizyolojik süreçler tanımlanmaktadır. Bu tetikleyiciler, ortaya çıkan semptomların klinik spektrumunu şekillendirmekte olup, bazı

durumlarda farklı ilaçlar arasında çapraz reaksiyonlar da gözlenebilmektedir. Bizim de çalışmamızda yine literatür ile uyumlu olarak İHR ile başvuran hastalarda istatistiksel anlamlı olarak görülen semptom anjiyoödem olduğu görüldü. Özellikle de hem NSAİİ hem de antibiyotik birlikte kullanan hastalarda anjiyoödem gelişme sıklığı daha fazla idi.

Beta-bloker kullanan bireylerde aşırı duyarlılık reaksiyonları, hafif cilt reaksiyonlarından şiddetli anafilaktik yanıtlara kadar çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. Beta-bloker tedavisi, akut anafilaksinin hem şiddetini hem de olasılıkla insidansını artırabilmektedir. Beta-bloker alerjileri nadir görülse de ürtiker ve kontakt dermatit vakaları belgelenmiştir. Örneğin, birinci nesil beta bloker olan propranolol kullanan bir hastada ürtiker vakası bildirildi ve daha iyi toleransa sahip ikinci nesil bir beta bloker olan bisoprolol'e geçilerek çözülmüştür (85). Benzer şekilde, glokom için beta bloker içeren göz damlası kullanan hastalarda kontakt dermatit gözlenmiştir. Metipranolol, levobunolol ve timolol yaygın suçlanan ajanlar olmuştur (86). Ayrıca beta-blöker kullanımı sırasında en çok korkulan komplikasyon, özellikle anafilaksi geçiren hastalarda tedavide adrenalin etkinliğinin azalmasıdır. Çünkü beta blökerler adrenerjik reseptörleri bloke ettiğinden adrenalin etkisini azaltabilir. Bu nedenle de beta blöker kullanan hastalarda OPT yapılırken beta blöker kullanımına ara verilmesine dair çelişkili bilgiler bulunaktadır. Yaptığımız çalışmamızda da hem geriatrik hem de erişkin grubunda benzer oranda beta bloker kullanımı görülürken, yapılan çoklu regresyon analizinde reaksiyon gelişimi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmektedir. Ayrıca reaksiyon yaşayan hastalarda tedavi yanıtsızlığı gelişmediği görülmüştür. Beta bloker kullanımının OPT öncesinde kesilmeden de yapılabileceğini düşündürtse de çalışmamızda anafilaksi reaksiyonu görülmediğinden net yorum yapabilmek mümkün olamamıştır. Bu nedenle çok merkezli daha fazla sayıda hastanın katıldığı çalışmalarla bulgumuzun desteklenmesi gerekmektedir.

5.1. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları, retrospektif olması ve verilerin hasta dosyalarından elde edilmesidir. Hasta dosyaları elektronik sağlık kayıtlarına dayandırılmış olmakla birlikte, bu verilerin halen standardizasyon ve özgül ICD kodları açısından yetersizliği önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır. Ayrıca hasta sayısının görece düşük olması da çalışmamızın diğer kısıtlı yönlerinden biridir. Bunun yanı sıra, hastaların sosyokültürel düzeyleri, kognitif durumları ve İHR' ye neden olan ajan ile semptomlarını doğru ifade etme

becerileri de değerlendirmeyi etkileyebilecek faktörlerdir. Bu nedenle olguların seçiminde, mümkün olduğunca net ve güvenilir anamnez sağlayan hastaların dahil edilmesine özen gösterilmiştir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri literatürle uyumlu bulunmuştur. Çalışmaya alınan geriatrik hastaların yaş ortalaması 68,6±4,51yıl olup, %81'inin kadın olduğu ve %68'inde komorbid durumların eşlik ettiği saptanmıştır. Geriatrik grupta en sık görülen komorbid hastalık 36 (%36) kişi ile hipertansiyon olarak saptanırken, ikinci sırada 21 (%21) kişi ile diyabet olarak saptandı, kontrol grubunda ise sık görülen komorbid hastalık 21 (%21) kişi ile hipertansiyon olarak saptanırken, ikinci sırada 16 (%16) kişi ile Astım-KOAH olarak saptandı.

Geriatrik popülasyonda alerji öyküsü anlamlı ölçüde daha sık gözlenmiş, CCI puanlarının ise genç gruba göre belirgin olarak yüksek olduğu bulunmuştur. İlaç grupları arasında hipersensitivite açısından anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte, antibiyotiğe bağlı anjiyoödem gelişim oranı diğer ilaç gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Hem geriatrik hem erişkin grubunda en sık alerjiye neden olan ilaç grupları başta antibiyotikler sonrasında NSAİİ'ler olup, yaş grupları arasında ilaç dağılımları açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,528).

Çalışmamızda geriatrik vakalarda kontrol grubuna kıyasla yaklaşık 7 kat daha fazla alerji öyküsü ve anlamlı derecede daha yüksek oranda kronik pruritus saptanmıştır. Literatürle benzer şekilde, geriatrik popülasyonda aşırı duyarlılık karmaşık bir süreç olup, yaşla birlikte artış göstermektedir.

Son olarak, uygulanan ilaç provokasyon testi sonrası reaksiyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında CCI puanları açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p=0,181). Çalışmamızda ilaç provokasyon testlerinde reaksiyon gelişme oranı geriatrik grupta 3 (%3) kişi , kontrol grubunda 2 (%2) kişi olarak bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,651). Bu veriler, geriatrik populasyonda ilaç provokasyon testlerinin genç popülasyona göre anlamlı düzeyde ek risk taşımadığını ve düşük reaksiyon oranları nedeniyle klinik pratikte güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Dünya Sağlık, Ö. *Yaşlanma ve Sağlık*. 14.02.2024 Erişim Tarihi: 2025; Erişim Adresi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageingandhealth.
2. Birleşmiş, M. *Dünya Nüfusunun Yaşlanması 2019*. 14.02.2024 Erişim Tarihi: 2025; Erişim Adresi: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2019_worldpopulationageing_report.pdf.
3. Ventura, M.T., N. Scichilone, M. Gelardi, V. Patella, and E. Ridolo, *Management of allergic disease in the elderly: key considerations, recommendations and emerging therapies.* Expert Rev Clin Immunol, 2015. **11**(11): p. 1219-28.
4. Doğan, A., E. Ceceli, M. Okumuş, N. Gökkaya, Y.G. Kutsal, and P. Borman, *Fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniklerine başvuran geriatrik hastaların özellikleri: Çok merkezli tanımlayıcı araştırma.* 2011.
5. Türkbeyler, İ., Z.A. Öztürk, M. Göl, A. Abiyev, B. Kaya, and S. Atakur, *Geriatri Nedir? Geriatri mi Yaşlıların Sağlığı ve Hastalıkları mı?* Eur J Geriatric Gerontol, 2019. **1**(2): p. 51-55. 10.4274/ejgg.galenos.2019.92
6. Buckinx, F., Y. Rolland, J.Y. Reginster, C. Ricour, J. Petermans, and O. Bruyere, *Burden of frailty in the elderly population: perspectives for a public health challenge.* Arch Public Health, 2015. **73**(1): p. 19. 10.1186/s13690-015-0068-x
7. Nicita-Mauro, V., C. Lo Balbo, A. Mento, C. Nicita-Mauro, G. Maltese, and G. Basile, *Smoking, aging and the centenarians.* Exp Gerontol, 2008. **43**: p. 95-101.
8. Franceschi, C., M. Bonafè, S. Valensin, F. Olivieri, M. De Luca, and E. Ottaviani, *Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence.* Ann N Y Acad Sci, 2000. **908**: p. 244-54.
9. Ventura, M.T., N. Scichilone, and R. Paganelli, *Allergic diseases in the elderly: biological characteristics and main immunological and non-immunological mechanisms.* Clin Mol Allergy, 2017. **15**(2). 10.1186/s12948-017-0059-2
10. Cardona, V., M. Guilarte, O. Luengo, M. Labrador-Horrillo, A. Sala-Cunill, and T. Garriga, *Allergic diseases in the elderly.* Clin Transl Allergy, 2011. **1**(1): p. 11.
11. D'amato, G., H.J. Chong-Neto, O.P. Monge Ortega, C. Vitale, I. Ansotegui, N. Rosario, et al., *The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens.* Allergy, 2020. **75**: p. 2219-2228. 10.1111/all.14125
12. Poncet, P., H. Sénéchal, and D. Charpin, *Update on pollen-food allergy syndrome.* Expert Rev Clin Immunol, 2020. **16**: p. 561–578. 10.1080/1744666X.2020.1764663
13. Spolidoro, G.C.I., Y.T. Amera, M.M. Ali, S. Nyassi, D. Lisik, A. Ioannidou, et al., *Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis.* Allergy, 2023. **78**: p. 351–368. 10.1111/all.15486
14. Bartha, I., N. Almulhem, and A.F. Santos, *Feast for thought: A comprehensive review of food allergy 2021–2023.* J Allergy Clin Immunol, 2024. **153**: p. 576–594. 10.1016/j.jaci.2023.11.025
15. Alska, E., A. Doligalska, K. Napiórkowska-Baran, M. Dolina, K. Osińska, A. Pilichowicz, et al., *Global Burden of Allergies: Mechanisms of Development, Challenges in Diagnosis, and Treatment.* Life (Basel), 2025. **15**(6): p. 878. 10.3390/life15060878

16. Tanno, L.K., M.A. Calderon, H.E. Smith, M. Sanchez-Borges, A. Sheikh, and P. Demoly, *Dissemination of definitions and concepts of allergic and hypersensitivity conditions.* World Allergy Organ J, 2016. **9**: p. 24. 10.1186/s40413-016-0120-1
17. Johansson, S.G., T. Bieber, R. Dahl, P.S. Friedmann, B.Q. Lanier, R.F. Lockey, et al., *Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003.* J Allergy Clin Immunol, 2004. **113**: p. 832–836. 10.1016/j.jaci.2003.12.333
18. Jutel, M., I. Agache, M. Zemelka-Wiacek, M. Akdis, T. Chivato, S. del Giacco, et al., *Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper.* Allergy, 2023. **78**: p. 2851–2874. 10.1111/all.15983
19. Marwa, K. and N.P. Kondamudi, *Type IV Hypersensitivity Reaction*. 2024, StatPearls Publishing.
20. Laumonnier, Y., R. Korkmaz, A.A. Nowacka, and J. Köhl, *Complement-mediated immune mechanisms in allergy.* Eur J Immunol, 2023. **53**(e2249979). 10.1002/eji.202249979
21. Pratap, K., A.C. Taki, E.B. Johnston, A.L. Lopata, and S.D. Kamath, *A Comprehensive Review on Natural Bioactive Compounds and Probiotics as Potential Therapeutics in Food Allergy Treatment.* Front Immunol, 2020. **11**: p. 996. 10.3389/fimmu.2020.00996
22. Lloyd, C.M. and D.S. Robinson, *Allergen-induced airway remodelling.* Eur Respir J, 2007. **29**(5): p. 1020-32. 10.1183/09031936.00150305
23. Wang, J., Y. Zhou, H. Zhang, L. Hu, J. Liu, L. Wang, et al., *Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions.* Signal Transduct Target Ther, 2023. **8**: p. 138. 10.1038/s41392-023-01362-7
24. Xu, C.J., O. Gruzieva, C. Qi, A. Esplugues, U. Gehring, A. Bergström, et al., *Shared DNA methylation signatures in childhood allergy: The MeDALL study.* J Allergy Clin Immunol, 2021. **147**: p. 1031–1040. 10.1016/j.jaci.2020.08.026
25. Ciaccio, C.E. and D. Gentile, *Effects of tobacco smoke exposure in childhood on atopic diseases.* Curr Allergy Asthma Rep, 2013. **13**(6): p. 687-92.
26. Guarnieri, M. and J.R. Balmes, *Outdoor air pollution and asthma.* Lancet, 2014. **383**(9928): p. 1581-92.
27. Carlisle, A. and J.A. Lieberman, *Getting in Shape: Updates in Exercise Anaphylaxis.* Curr Allergy Asthma Rep, 2024. **24**: p. 631–638. 10.1007/s11882-024-01140-5
28. Small, P., S. Frenkiel, A. Becker, P. Boisvert, J. Bouchard, and S. Carr, *The Canadian Rhinitis Working Group: Rhinitis. A practical and comprehensive approach to assessment and therapy.* J Otolaryngol, 2007. **36**(S1): p. S5–27.
29. Bousquet, J., H.J. Schünemann, A. Togias, C. Bachert, M. Erhola, and P.W. Hellings, *Next generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence.* J Allergy Clin Immunol, 2020. **145**(1): p. 70-80.e3.
30. Dykewicz, M.S. and D.L. Hamilos, *Rhinitis and sinusitis.* J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**: p. S103-115.
31. Nyenhuis, S.M. and S.K. Mathur, *Rhinitis in older adults.* Curr Allergy Asthma Rep, 2013. **13**(2): p. 171-7.
32. Department of Veterans, A. and D. Department of, *VA/DOD Clinical Practice Guideline for the Primary Care Management of Asthma*. 2025,

https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/asthma/Asthma-CPG_2025-Guideline_final_20250528.pdf
33. Yuan, L., J. Tao, J. Wang, W. She, Y. Zou, R. Li, et al., *Global, regional, national burden of asthma from 1990 to 2021, with projections of incidence to 2050: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021.* EClinicalMedicine, 2025. **80**: p. 103051. 10.1016/j.eclinm.2024.103051
34. Reed, C.E., *The natural history of asthma in adults: the problem of irreversibility.* J Allergy Clin Immunol, 1999. **103**(4): p. 539-47.
35. Zuberbier, T. and vd, *The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria.* Allergy, 2022. **77**(3): p. 734-766. 10.1111/all.15090
36. Sabroe, R.A., *Acute urticaria.* Immunol Allergy Clin North Am, 2014. **34**(1): p. 11-21. 10.1016/j.iac.2013.07.010
37. Kocatürk Göncü, E. and vd, *The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria-2016.* TURKDERM, 2016. **50**(3): p. 82-98. 10.4274/turkderm.22438
38. Ou, Y., X. Shao, J. Zhang, and J. Chen, *Global, regional, and national burden of older adult atopic dermatitis in 204 countries and territories worldwide.* Front Public Health, 2025. **13**: p. 1569119. 10.3389/fpubh.2025.1569119
39. Cao, T., H.L. Tey, and G. Yosipovitch, *Chronic Pruritus in the Geriatric Population.* Dermatol Clin, 2018. **36**(3): p. 199-211.
40. Chung, B.Y., J.Y. Um, J.C. Kim, S.Y. Kang, C.W. Park, and H.O. Kim, *Pathophysiology and Treatment of Pruritus in Elderly.* Int J Mol Sci, 2020. **22**(1): p. 174. 10.3390/ijms22010174
41. Ständer, S., E. Weisshaar, T. Mettang, J.C. Szepietowski, E. Carstens, and A. Ikoma, *Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch.* Acta Derm Venereol, 2007. **87**(4): p. 291-4.
42. Milgrom, H. and H. Huang, *Allergic disorders at a venerable age: a mini-review.* Gerontol, 2014. **60**: p. 99–107.
43. Ventura, M.T., E. Boni, L. Taborda-Barata, H. Blain, and J. Bousquet, *Anaphylaxis in elderly people.* Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2022. **22**(6): p. 435-440. 10.1097/ACI.0000000000000855
44. Jerschow, E., R.Y. Lin, M.M. Scaperotti, and A.P. McGinn, *Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: temporal patterns and demographic associations.* J Allergy Clin Immunol, 2014. **134**(6): p. 1318.e7–1328.e7.
45. Turner, P.J., M.H. Gowland, and V. Sharma, *Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data.* J Allergy Clin Immunol, 2015. **135**(4): p. 956.e1–963.e1.
46. Arroyo, A.C., L.B. Robinson, and R.E. Cash, *Trends in emergency department visits and hospitalizations for acute allergic reactions and anaphylaxis among US older adults: 2006–2014.* J Allergy Clin Immunol Pract, 2021. **9**(7): p. 2831.e8–2843.e8.
47. Novembre, E., *Fatal food anaphylaxis in adults and children.* Ital J Pediatr, 2024. **50**(1): p. 40.
48. Onder, G., C. Pedone, and F. Landi, *Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: results of Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA).* J Am Geriatr Soc, 2002. **50**(12): p. 33–52.

49. Goldberg, R.M., J. Mabee, L. Chan, and S. Wong, *Drug-drug and drug-disease interactions in the emergency department: analysis of a high-risk population.* Am J Emerg Med, 1996. **14**(5): p. 447–50.
50. Ventura, M.T., E. Boni, and R. Cecere, *Yaşlılarda ilaçlara karşı gelişen advers reaksiyonlarda aşırı duyarlılığın önemi.* Clin Mol Allergy, 2018. **16**(7). 10.1186/s12948-018-0083-x
51. Doña, I., M.J. Torres, G. Celik, E. Phillips, L.K. Tanno, and M. Castells, *Changing patterns in the epidemiology of drug allergy.* Allergy, 2024. **79**(3): p. 613-628. 10.1111/all.15970
52. Demoly, P. and D. Hillaire-Buys, *Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions.* Immunol Allergy Clin North Am, 2004. **24**(3): p. 345-356.
53. Johansson, S.G., J.O. Hourihane, and J. Bousquet, *A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACInomenclature task force.* Allergy, 2001. **56**(9): p. 813-824. 10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x
54. Khan, D.A. and J.A. Bernstein, *Drug allergy: A 2022 practice parameter update.* Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2022. **150**(6): p. 1333-1393.
55. Brockow, K., G. Wurpts, A. Trautmann, W. Pfützner, R. Treudler, A.J. Bircher, et al., *Guideline for allergological diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in cooperation with the German Dermatological Society (DDG), the Association of German Allergologists (ÄDA), the German Society for Pediatric Allergology (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the German Society for Pneumology (DGP), the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, the Austrian Society of Allergology and Immunology (ÖGAI), the Austrian Society of Dermatology and Venereology (ÖGDV), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), and the German Documentation Center for Severe Skin Reactions (dZh).* Allergol Select, 2023. **7**: p. 122-139. 10.5414/ALX02422E
56. Jeimy, S., T. Wong, and M. Ben-Shoshan, *İlaç alerjisi.* Allerji Astım Kliniği İmmünol, 2024. **20**(S3): p. 78. 10.1186/s13223-024-00936-1
57. Uter, W.J., J. Geier, and A. Schnuch, *Good clinical practice in patch testing: readings beyond day 2 are necessary: a confirmatory analysis. Members of the Information Network of Departments of Dermatology.* Am J Contact Dermat, 1996. **7**(4): p. 231-7.
58. Jonker, M.J. and D.P. Bruynzeel, *The outcome of an additional patch-test reading on days 6 or 7.* Contact Dermatitis, 2000. **42**(6): p. 330-5.
59. Aberer, W., A. Bircher, A. Romano, M. Blanca, P. Campi, J. Fernandez, et al., *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations.* Allergy, 2003. **58**: p. 854-863. 10.1034/j.1398-9995.2003.00345.x
60. Toogood, J.H., *Beta-blocker therapy and the risk of anaphylaxis.* CMAJ, 1987. **136**(9): p. 929-33.
61. Charlson, M.E., P. Pompei, K.L. Ales, and C.R. MacKenzie, *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.* J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-83. 10.1016/0021-9681(87)90171-8
62. Aziza Ibn Hadj, H., B. Philippe, E. Collet, and C. Leleu, *Les réactions d'hypersensibilité aux produits de contraste iodé chez le sujet âgé.* Revue Francaise D Allergologie, 2023. **63**(3): p. 103493-103493. 10.1016/j.reval.2023.103493

63. Zohra, C., K. Kasraoui, I. Hannachi, C. Amel, R. Klii, R. Haifa Ben, et al., *Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé.* La Tunisie médicale, 2024. **102**: p. 682-689. 10.62438/tunismed.v102i10.4970
64. JaeEun, H., Y. Young Min, and L. Sukhyang, *Epidemiology of drug hypersensitivity reactions using 6-year national health insurance claim data from Korea.* International Journal of Clinical Pharmacy, 2018. **40**(5): p. 1359-1371. 10.1007/S11096-018-0625-9
65. *Risk of Hypersensitivity Reactions to Iopromide in Children and Elderly: An Analysis of 132,850 Patients From 4 Observational Studies and Pharmacovigilance Covering >288 Million Administrations.* Investigative Radiology, 2022. **57**(5): p. 318-326.
66. Lagassy, M., P. Carvalho, J. Patrick, and T. Florence, *Toxidermies du sujet âgé en service de dermatologie, une étude descriptive.* 2022. **62**(3): p. 319-320. 10.1016/j.reval.2022.02.074
67. Dominik, N. and P. Györgyi, *Contact Allergy in the Elderly: A Study of 600 Patients.* Reproductive and developmental Biology, 2022. **12**(8): p. 1228-1228. 10.3390/life12081228
68. Selda, A., U. Ruxandra, B. Rama, P. Ionela-Andreea, C. Sabina Loredana, and S. Luiza, *Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: does age matter?* Archive of Clinical Cases, 2022. **9**(2): p. 80-88. 10.22551/2022.35.0902.10208
69. Onur, İ.D., M. Emel, S. Elif, Ö. Tuğba, D. Ayşe Ocak, and I. Mevlude, *Evaluating the effectiveness of the Charlson Comorbidity Index in predicting immune checkpoint inhibitor-related adverse events.* Immunotherapy, 2024. 10.2217/imt-2023-0270
70. Dinberu, S.S., D.-G. Xenia, and B. Julie, *Charlson Comorbidity Index as a predictor of repeated hospital admission and mortality among older women diagnosed with cardiovascular disease.* Aging Clinical and Experimental Research, 2021. **33**(10): p. 1-6. 10.1007/S40520-021-01805-2
71. Laure de, D., *L'indice de co-morbidité de Charlson.* 2009. **2**(3): p. 159-160. 10.1684/AGE.2009.0059
72. Moonki, J., Y. Pil Sung, K. Tae Young, S. Jung Hoon, J. Eunsun, Y. Hee Tae, et al., *Multimorbidity in atrial fibrillation for clinical implications using the Charlson Comorbidity Index.* International Journal of Cardiology, 2023: p. 131605-131605. 10.1016/j.ijcard.2023.131605
73. Nitoi Luciana, C., *Charlson comorbidity index andquality of life in chronic dialysedpatients.* Paripex Indian Journal Of Research, 2019: p. 1-3. 10.36106/PARIPEX/3709572
74. Sampada, D., R. Fasal, J. Dipin, D. Adarsh, and B. Satheesan, *Age-adjusted charlson comorbidity index and 30-day morbidity in pelvic surgeries.* South Asian Journal of Cancer, 2018. **7**(4): p. 240-243. 10.4103/SAJC.SAJC_241_17
75. *Novel Use Of Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) As A Risk Stratification Tool For Development Of Postoperative SARS-COV-2 Infection In Surgical Patients.* 2022. **33**(4): p. 622-627.
76. *High Charlson comorbidity index scores are associated with recurrent colon diverticular bleeding*. 2022.
77. Fatemeh, C., *[Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs].* Tidsskrift for Den Norske Laegeforening, 2012. **132**(17): p. 1961-1963. 10.4045/TIDSSKR.11.0850

78. Mario, S.-B., C.-F. Fernan, C.-H. Arnaldo, and G.-A. Luis, *Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Update.* Pharmaceuticals, 2010. **3**(1): p. 10-18. 10.3390/PH3010010
79. Myriam, M.-G., *Hypersensibilité médicamenteuse multiple chez des patients ayant une allergie aux antibiotiques.* 2022. **77**(5): p. 549-559. 10.1016/j.therap.2021.12.017
80. Pamir, Ç., K. Reşat, B. Suna, G. Aslı, Ü. Derya, D. Semra, et al., *Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in adults.* Allergologia Et Immunopathologia, 2023. 10.15586/aei.v51i5.946
81. Inmaculada, D., B. Esther, B.-L. Natalia, M.J. Torres, D.F. Tahia, M. Cristobalina, et al., *Trends in hypersensitivity drug reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity.* Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, 2014. **24**(3): p. 143.
82. Sánchez-Borges, M., F. Caballero-Fonseca, A. Capriles-Hulett, and L. González-Aveledo, *Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Update.* 2010. **3**: p. 10-18. 10.3390/ph3010010
83. Abrams, E.M., W. Alqurashi, D.A. Fischer, T.K. Vander Leek, and A.K. Ellis, *Anaphylaxis.* Allergy Asthma Clin Immunol, 2024. **20**(Suppl 3): p. 62. 10.1186/s13223-024-00926-3
84. Duangmee, K., P. Boonmuang, W. Santimaleeworagun, and H. Prasitdumrong, *Urticaria, angioedema, and type I hypersensitivity reactions associated with fibrinolytic agents.* Asian Pac J Allergy Immunol, 2022. **40**(4): p. 379-385. 10.12932/ap-050619-0574
85. González-Bravo, L., M.J. Sánchez-González, J. Barbarroja-Escudero, J. Monjo-Paz, D. Matas-Dominguez, and M. Alvarez-Mon, *Immediate Reaction to Propranolol: An Extremely Rare but Important Condition. A Case Report.* Curr Drug Saf, 2024. **19**(2): p. 303-305. 10.2174/1574886318666230417103423
86. *Hipersensibilidad tipo IV por timolol.* Revista Alergia México, 2021. **67**(3): p. 293-296. 10.29262/ram.v67i3.799