



T.C
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**BURSA İLİ 36 NOLU ERTUĞRUL EĞİTİM AİLE SAĞLIĞI MERKEZİNE
BAŞVURAN YETİŞKİN KİŞİLERDE İLAÇ ALERJİSİ SIKLIĞI VE İLAÇ
ALERJİSİ HAKKINDAKİ BİLGİ VE TUTUMLARI**

Dr. Mehmet Talha ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2021



T.C
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**BURSA İLİ 36 NOLU ERTUĞRUL EĞİTİM AİLE SAĞLIĞI MERKEZİNE
BAŞVURAN YETİŞKİN KİŞİLERDE İLAÇ ALERJİSİ SIKLIĞI VE İLAÇ
ALERJİSİ HAKKINDAKİ BİLGİ VE TUTUMLARI**

Dr. Mehmet Talha ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Yeşim UNCU

Bursa-2021

İÇİNDEKİLER

TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ	V
ÖZET	VII
SUMMARY	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Sınıflandırma	3
2.1.1. İlaç alerjilerinin reaksiyonun ortaya çıkma süresine göre sınıflandırılması	5
2.1.2. İlaç alerjilerinin reaksiyon tipine göre sınıflandırılması.....	5
2.1.2.1. IgE aracılı erken reaksiyon	6
2.1.2.2. IgG ve kompleman aracılı hücre sel sitotoksosite.....	7
2.1.2.3. İmmün kompleks birikimi.....	8
2.1.2.4. T hücre aracılı geç tip reaksiyon	9
2.2. Epidemiyoloji	10
2.3. İlaç Alerjisi için Risk Faktörleri	12
2.3.1. İlaç ile ilişkili risk faktörleri	12
2.3.2. Birey ile ilişkili faktörler	13
2.4. Patogenez	14
2.5. Klinik Bulgular ve Belirtiler	16
2.5.1. İlaç alerjilerinin tehlike işaretleri	18
2.6. İlaç Alerjilerinde Tanı	20
2.6.1. Ayrıntılı Anamnez	20
2.6.2. Fizik Muayene.....	22
2.6.3. İn Vivo Testler	22
2.6.3.1. Deri testleri	22
2.6.3.1.1. Deri “prick” testi	22
2.6.3.1.2. İntradermal Deri Testi.....	23
2.6.3.1.3. Yama Testleri	23

2.6.3.2. İlaç provokasyon testi	24
2.6.4. İn Vitro Testler	25
2.6.4.1. Triptaz	26
2.6.4.2. Histamin	26
2.6.4.3. Hücresel alerjen uyarım testi (CAST)	26
2.6.4.4. İlaça Özgü İmmünoglobulin E Antikorları	27
2.6.4.5. Bazofil Aktivasyon Testi	27
2.6.4.6. Lenfosit Transformasyon Testi	28
2.7. İlaç Alerjilerinde Yönetim ve Tedavi	29
2.8. İlaç Alerjilerinin Önlenmesi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Çalışmanın Yeri ve Popülasyonu	32
3.2. Veri Toplama Yöntemi	32
3.3. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7. KAYNAKLAR	55
8. EKLER	61
EK-1: Araştırma İzni	61
EK-2: Etik Kurul Onayı	62
EK-3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	64
EK-4: Anket Formu	65
9. TEŞEKKÜR	68
10. ÖZGEÇMİŞ	69

TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: İlaç alerjilerinin reaksiyon tipine göre sınıflandırılması	6
Şekil-2: İlaç alerjisi için hastayla ilişkili ve ilaçla ilişkili risk faktörleri	12
Şekil-3: Tanıda en çok kullanılan in vitro testleri gösteren ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının genel mekanizmalarının temsili.....	25
Şekil-4: Alerjik ilaç reaksiyonlarına genel tanı yaklaşımı	31
Şekil-5: Ailede ilaç alerji öyküsü	37
Şekil-6: İlaç alerji öyküsü	39
Şekil-7: Katılımcıların ilaç alerjisi bilgi düzeyi puan dağılımları.....	46
Tablo-1: İstenmeyen ilaç reaksiyonların sınıflandırılması.....	4
Tablo-2: Gell ve Coombs'a göre ilaç reaksiyonları ve ortaya çıkan klinik tablolar.	10
Tablo-3: Alerjik İlaç Reaksiyonlarının Deri Belirtileri.....	17
Tablo-4: Alerjik ilaç reaksiyonlarında klinik bulgular	19
Tablo-5: Alerjik ilaç reaksiyonlarına sık sebep olan ilaçlar	21
Tablo-6: Katılımcıların demografik özelliklerinin dağılımı	34
Tablo-7: Kronik hastalık varlığı	35
Tablo-8: Kronik hastalık dağılımları	35
Tablo-9: Alerjik hastalık varlığı	36
Tablo-10: Alerjik hastalık dağılımı	36
Tablo-11: Ailede alerjik hastalık durumu	36
Tablo-12: Ailede alerjik hastalık öyküsü olanların yakınlık derecesi.....	37
Tablo-13: Ailede alerjik hastalık öyküsü olanların yakınlık derecesi.....	38
Tablo-14: Ailede alerjik hastalık öyküsü olanların alerji gelişen ilaç grupları	38
Tablo-15: Alerji gelişen ilaç grupları	39
Tablo-16: Alerji gelişen ilacın uygulanış yolu.....	40
Tablo-17: İlaç alerjisi ile ortaya çıkan klinik bulgular.....	41
Tablo-18: İlaç alerjisi sonrası bulgu ve belirtilerin ortaya çıkış ve devam süreleri.	42

Tablo-19: İlaç alerji öyküsü olan kişilerde ilaç alerjisine sebep olan ilacın tekrar kullanımı ile reaksiyon gelişmesi.....	42
Tablo-20: İlaç alerji öyküsü olan kişilerde tanı ve tedavinin yapılma yeri	43
Tablo-21: Prospektüs okuma sıklığı	43
Tablo-22: Alerji testi yaptırma öyküsü	43
Tablo-23: Alerji testi yaptıran kişilerin test sonuçları	44
Tablo-24: Bireylerin cinsiyetinin ilaç alerji öyküsü ile karşılaştırılması	44
Tablo-25: Alerjik hastalık öyküsü olan bireylerin ilaç alerji öyküsü ile karşılaştırılması	45
Tablo-26: Alerjik hastalık öyküsü olan bireylerin ilaç alerji öyküsü ile karşılaştırılması	45
Tablo-27: İlaç alerji öyküsü olan bireylerin prospektüs okuma davranışı	45
Tablo-28: İlaç alerjisi bilgi düzeyini ölçen sorulara verilen cevapların dağılımları	47
Tablo-29: Sosyodemografik özelliklere göre ilaç alerjisi bilgi düzeyi puanlarının değerlendirilmesi	48
Tablo-30: Eşlik eden hastalıklara göre ilaç alerjisi bilgi düzeyi puanlarının değerlendirilmesi	49
Tablo-31: İlaç alerji öyküsüne göre ilaç alerjisi bilgi düzeyi puanlarının değerlendirilmesi	50

ÖZET

Günümüzde özellikle yetişkin popülasyonda birden fazla ilaç kullanımı giderek artmaktadır. Reçete edilen ilaçların sayısı arttıkça, istenmeyen ilaç reaksiyonlarına daha sık rastlanmaktadır. Çalışmamızda, 36 No'lu Ertuğrul Eğitim Aile Sağlığı Merkezi'ne başvuran hastalarımızda ilaç alerjisi öyküsü, ilaç alerjisi hakkındaki bilgi düzeyleri ve bunları etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

Çalışmamız tek merkezli, kesitsel ve anket çalışması olarak düzenlenmiştir. Temmuz 2020 - Kasım 2020 tarihleri arasında 36 No'lu Ertuğrul Eğitim Aile Sağlığı Merkezi'ne herhangi bir nedenle poliklinik hizmeti için başvuran kesin kayıtlı, 18 yaş ve üstü 191 kişi katılımcı dahil edildi. Katılımcıların sosyodemografik bilgileri, ilaç alerji öyküsü ve ilaç alerjisi bilgi düzeyini değerlendiren anket çalışması yüz yüze görüşülerek araştırmacı tarafından dolduruldu. İlaç alerjisi hakkındaki bilgi düzeyi puanı verilen doğru yanıtlara göre 100'lük sisteme çevrilerek hesaplandı.

Çalışmamızda katılımcıların %60,2'si kadın, %31,9'u orta düzey gelire sahip iken %54,4 'ünün en az bir kronik hastalık öyküsü vardı. İlaç alerjisi öyküsü tanımlayanların oranı %14, ailesinde ilaç alerji öyküsü bulunan katılımcıların oranı %17 olarak bulundu. Katılımcıların ilaç alerji bilgi düzeyi puan ortalaması $45,26 \pm 18,82$ olarak saptandı.

Çalışmamızda katılımcılar içerisinde ilaç alerjisi öyküsü tanımlayan kişilerin sıklığı (%14) tahmin edilenden yüksek olduğu görüldü. Alerjik hastalık öyküsü veya ailesinde ilaç alerjisi olanlarda ilaç alerjisinin daha sık görüldüğü gözlemlendi. Gelir seviyesinin yüksekliği, kişinin komorbid hastalığının olması, kişinin ailesinde ilaç alerjisi öyküsünün olması ve kişinin ilaç alerjisi öyküsünün olması bilgi seviyesinin artmasına katkı sağlayan faktörlerdir.

Tahmin edilenden daha sık olan ilaç alerjisinin, hastaların poliklinik başvurusu esnasında ilaç alerjisi öyküsü hakkında daha ayrıntılı anamnez almak ve olası alerjik reaksiyonlar hakkında kişiyi bilgilendirmeye daha fazla süre ayırmak hem hastanın hem de hekimin ilaç alerjisi hakkındaki farkındalığını arttıracaktır.

Anahtar Kelimeler: İlaç alerjisi, istenmeyen ilaç reaksiyonları, risk faktörleri, bilgi düzeyi.

SUMMARY

The Frequency of Drug Allergy and Knowledge and Attitudes about Drug Allergy in Adult People who Apply to Ertugrul Education Family Health Center No 36 in Bursa Province

Nowadays, using more than one drug is increasing, especially in the adult population. As the number of prescribed drugs increases, adverse drug reactions are more common. In our study, we aimed to investigate the history of drug allergy, the level of knowledge about drug allergy and the factors affecting them in our patients who applied to Ertuğrul Education Family Health Center No.36.

Our study was organized as a single-center, cross-sectional and questionnaire study. Between July 2020 and November 2020, 191 participants, 18 years of age and over, who applied to Ertuğrul Education Family Health Center for any reason, were included. The questionnaire evaluating the sociodemographic information, drug allergy history and drug allergy knowledge level of the participants was filled in by the researcher by interviewing face to face. The knowledge level score about drug allergy was calculated by converting into a 100-point system according to the correct answers given.

In our study, 60.2% of the participants were women, 31.9% had mid-level income and 54.4% had at least one chronic disease history. The proportion of those who had a history of drug allergy was 14%, and the rate of participants with a family history of drug allergy was 17%. The drug allergy knowledge level mean score of the participants was found to be 45.26 ± 18.82 .

In our study, the frequency (14%) of people with a history of drug allergy among the participants was found to be higher than expected. It was observed that drug allergy was more common in patients with a history of

allergic disease or a family history of drug allergy. High level of income, the presence of comorbid diseases, the history of drug allergy in the person's family, and the history of drug allergy are factors that contribute to the increase in the level of knowledge.

Taking more detailed anamnesis about the drug allergy history of patients with drug allergy, which is more common than expected, and spending more time to inform the person about possible allergic reactions will increase the awareness of both the patient and the doctor about drug allergy.

Keywords: Drug allergy, adverse drug reactions, risk factors, knowledge level.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İstenmeyen ilaç reaksiyonları, zorlu ve maliyetli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Yaşam süresindeki artış; hastaneye yatışın ve çoklu ilaç kullanımını gerektiren kronik hastalıkların görülme sıklığının artmasına neden olmuştur (1). Bundan dolayı yetişkin bireyler, eşlik eden hastalıkları, daha sık ilaç kullanımı ve ilaç etkilerine duyarlılıkları nedeniyle istenmeyen ilaç reaksiyonlarına daha yatkındır.

İstenmeyen ilaç reaksiyonları, bir ilacın kötüye kullanımı veya uygulama hataları dışında tüm istenmeyen farmakolojik etkilerini içerir. Tahmin edilebilir veya öngörülemez olarak sınıflandırılabilirler. Öngörülemeyen reaksiyonlar ise ilaç intoleransı, idiosenkrazi, ilaç alerjisi ve psödoalerjik reaksiyonlar olarak alt gruplara ayrılır. İlaç alerjisi ise duyarlı bir kişide bir farmasötik ve/veya formülasyon maddesine immünolojik olarak aracılık edilen bir yanıttır.

İlaç alerjileri, tüm istenmeyen ilaç reaksiyonlarının yaklaşık üçte birini temsil eder. İstenmeyen ilaç reaksiyonları hastanede yatan hastaların %10-20'sini ve genel popülasyonun %7'sinden fazlasını etkiler (2).

Türkiye'de bazı seçilmiş gruplarda yapılan toplum tabanlı çalışmalar mevcuttur. Tıp öğrencileri arasında, Kalyoncu ve ark. ile Bavbek ve ark.'nın yaptığı iki ayrı çalışmada %2,9 ve %4,7, erkek yetişkinler üzerinde yapılan diğer çalışmada ise %3,6 oranında ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sıklığı saptanmıştır (3–5).

İlaç alerjileri, genellikle hafife alınan önemli morbidite, mortalite ve sosyoekonomik maliyetlerden sorumludur (6). İlaç alerjileri ve diğer istenmeyen ilaç reaksiyonları hastaneye başvuruların %3 ila %23'üne sebep olup, hastanede kalış sürelerini uzatan, morbidite ve mortalitede artışa neden ciddi bir durumdur (7). Farklı çalışmalarda farklı popülasyonlar, aşırı duyarlılık ilaç reaksiyonları / ilaç alerjisinin farklı tanımları, çeşitli metodolojiler ve veri analiz yöntemleri kullanıldığından, mevcut epidemiyolojik veriler dikkatle değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi ve T.C Sağlık Bakanlığı'na bağlı olarak hizmet veren 36 No'lu Ertuğrul Eğitim Aile Sağlığı Merkezi'ne herhangi bir sebeple başvuran yetişkin popülasyonun ilaç alerjisi ile ilgili verileri incelenerek, ilaç alerjisi öyküsü ile ilaç alerjisi bilgi düzeyi ve tutumları arasında ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Sınıflandırma

İstenmeyen ilaç reaksiyonu, bir ilacı, hastalığı önlemek, teşhis veya tedavi etmek için uygun dozlarda kullanıldığında ilaçlara karşı ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonlar olarak tanımlanır (8).

Klinik olarak farmakolojik etkisi göz önüne alınarak A tipi veya B tipi olarak iki grupta incelenirler.

- Tip A reaksiyonları, ilacın bilinen farmakolojik / toksik etkilerinden kaynaklanır ve aşırı doz, yan etkiler ve ilaç etkileşimlerini içerir. Genellikle dozla daha doğrudan ilişkilidir ve "tahmin edilebilir" olarak adlandırılır.
- Tip B reaksiyonlarda ise ilacın farmakolojik toksisitesinden farklı mekanizmalar aracılık eder ve doza bağımlı olmayabilir. Özellikle IgE ilişkili reaksiyonlar, farmakolojik olarak ilacın minimum etkin konsantrasyonundan çok daha düşük dozlarda meydana gelir, bu nedenle B tipi reaksiyonlar "öngörülemez" olarak adlandırılır. İstenmeyen ilaç reaksiyonlarının yaklaşık %20'si tip B'dir ve tip B reaksiyonlarının çoğunun immünolojik bir temele sahip olduğu ve dolayısıyla alerjik reaksiyonlar olacağı tahmin edilmektedir (9).

Tip A ve tip B dışında ayrıca, tip C (kronik reaksiyon), tip D (gecikmiş), tip E (tedavi sonrası), tip F (beklenmeyen tedavi başarısızlığı) ve tip G (genotoksik) istenmeyen ilaç reaksiyonları tanımlanmıştır (10).Çoklu ilaç aşırı duyarlılığı ise büyük T hücresi stimülasyonlarının bir sonucu olarak gelişen ve çeşitli ilaçlara karşı uzun süreli ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ile karakterize bir sendromdur (11).

Tablo-1: İstenmeyen ilaç reaksiyonların sınıflandırılması.

İİR Tipi	Reaksiyonun Temel Özellikleri	Örnekler	
Tip A	İİR'lerin çoğu Yaygın Tahmin edilebilir Genellikle doza bağlıdır İlacın farmakolojik reaksiyonu ile ilgili Düşük ölüm oranı	Yüksek doz	Antikoagülanlar ile hemoraji
		Yan etki	Antidepresanlara ağız kuruluğu
		Dolaylı etkiler	Hipnotik ilaçlar ile uykusuzluk
		İlaç etkileşimi	Makrolidlerin digoksin kan düzeyini artırması
Tip B	Nadir Öngörülemeyen Dozdan bağımsız İlacın farmakolojik etkisiyle ilişkisiz Yüksek ölüm oranı	İntolerans	Normal bir asetaminofen dozundan sonra gelişen karaciğer yetmezliği
		İdiyosenkrazi	Abakavir hipersensitivitesi
		İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları	Penisilin anafilaksisi
		Psödoalerji	ACE inhibitörleri kullanımı sonrası görülen öksürük
Tip C	Nadir Kümülatif doz ve uzun süreli maruziyet gerekli	NSAİİ bağlı interstisyel nefrit, papiller skleroz, nekroz	
Tip D	Zamanla ilişkili. İlaç maruziyetinden bir süre sonra görülmekte Nadir Dozla ilişkili	Kemoterapilere sekonder tümörler İlacın indüklediği doğumsal kusurlar(örn. talidomid)	
Tip E	İlacın kesilmesinden sonra kısa bir süre içerisinde oluşur. Nadir	Steroidin ani kesilmesine sekonder adrenokortikal yetmezlik	
Tip F	Yaygın Dozla ilişkili Sıklıkla ilaç etkileşimi kaynaklı	Bir enzim indükleyicisi ile kullanıldıklarında etkisiz kalan oral kontraseptifler	
Tip G	Anormal ilaç metabolizması nadir Farmakogenomik çalışmalar hala erken aşamalarda Etnik köken bazı ilaçlar için önemli	HLA B * 15: 02 pozitifliği yüksek Han Çinlileri, Taylandlılar ve Malezyalılar'da karbamazepine bağlı Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz	

İİR: İstenmeyen İlaç Reaksiyonları. **NSAİİ:** Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar

İlaç alerjisi, çeşitli mekanizmalar ve klinik prezentasyonlar ile birlikte

immünolojik aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlar yelpazesini kapsar. Dünya Alerji Örgütü (WAO) tanımına göre ilaç alerjisi, oluşumunda Ig E veya T hücre aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yer aldığı ilaç reaksiyonlarıdır (12).

İlaç alerjilerinin sınıflandırılması, birçok ilaç ve klinik durum için altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılamadığından dolayı zordur. Sık kullanılan sınıflandırmalar, reaksiyonun ortaya çıkış süresine ve reaksiyon tipine göre tanzim edilmiştir.

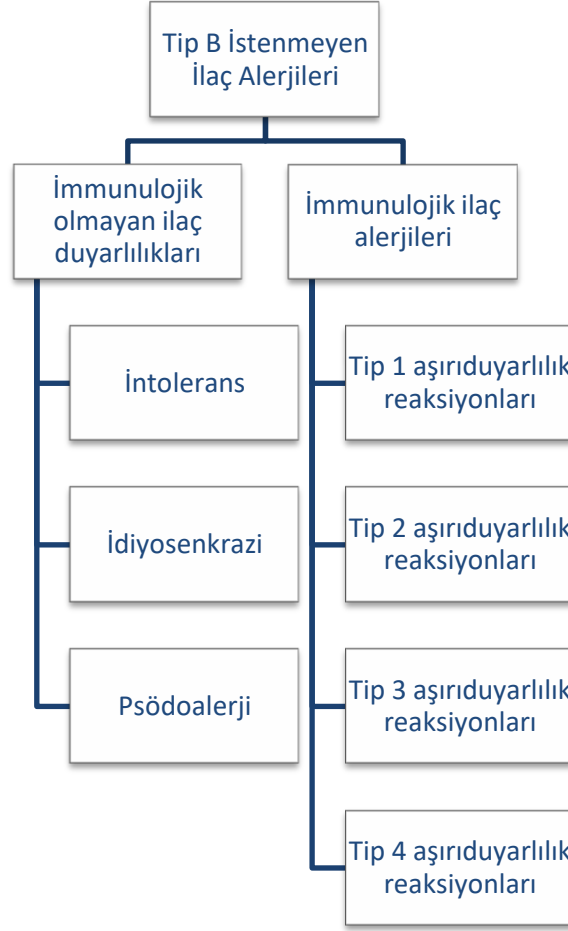
2.1.1. İlaç alerjilerinin reaksiyonun ortaya çıkma süresine göre sınıflandırılması

İlaç alerjileri ilaç alımından sonra alerjinin başlangıcına bağlı olarak “ani” veya “ani olmayan / gecikmiş” olarak sınıflandırılır (13). Ani tip ilaç alerjileri IgE aracılı bir mekanizma tarafından indüklenir ve son ilaç uygulamasından 1-6 saat sonra ortaya çıkar (14). Tipik olarak, yeni bir tedavi sürecinin uygulanmasından sonraki ilk saat içinde ortaya çıkar. Genellikle ürtiker, anjiyoödem, konjunktivit, rinit, bronkospazm, gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı) ile anafilaksi veya anafilaktik şok gibi izole semptomlar şeklinde ortaya çıkar. Bazı kılavuzlarda, ilaç alerjisi semptomları sistemik olup, IgE'ye bağımlı olmadığı ve anafilaksiyi taklit ettiğinde, "anafilaktoid" reaksiyonlar olarak adlandırılır (8).

Ani olmayan / gecikmiş tip ilaç alerjileri, ilk ilaç uygulamasından 1 saat sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Genellikle tedaviden birkaç gün sonra ortaya çıkarlar ve gecikmiş T hücrelerine bağlı bir alerjik mekanizma türü ile ilişkilendirilirler. Makülopapüler ekzantemler ve gecikmiş ürtiker, ani olmayan ilaç alerjilerin en sık görülen klinik tablolarıdır (14).

2.1.2. İlaç alerjilerinin reaksiyon tipine göre sınıflandırılması

İlaçlara karşı immun aracılı alerjik reaksiyonlar, bu reaksiyonlarda yer alan baskın bağışıklık mekanizmalarını tanımlayan Gell ve Coombs'un sınıflandırma sistemine göre sınıflandırılır (15).



Şekil-1:İlaç alerjilerinin reaksiyon tipine göre sınıflandırılması

Alerjiye sebep olan bir ilaca karşı primer duyarlılığın ardından, ikinci bir maruziyet, etkilenen T hücrelerinin ve antikörlerin, tip I'den IV'e kadar (Gell ve Coombs Sınıflandırması) karşılık gelen bir takım immün reaksiyonlara neden olur. Gözlenen ilaç alerjilerinin çoğu tip I veya IV reaksiyonlardır; tip II ve III reaksiyonlar ise daha nadirdir (15).

2.1.2.1. IgE aracılı erken reaksiyon (Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonları)

Tip I aşırı duyarlılık, akut veya anafilaktik aşırı duyarlılık olarak da bilinir. Tepkiler genellikle 30-60 dakika içinde ortaya çıkar, ancak çok hızlı (dakikalar içinde) ve anafilakside olduğu gibi dramatik olabilir. Bazı durumlarda, alerjene maruz kaldıktan ve akut reaksiyondan yaklaşık 3 veya 4 saat sonra geç başlangıçlı bir reaksiyon meydana gelebilir. Bu geç faz reaksiyonu genellikle yaklaşık 6–12 saatte zirve yapar ve yaklaşık 24 saatte

azalır. Akut reaksiyonlar; deri (ürtiker, egzama), gözler (konjunktivit), nazofarenks (alerjik rinit), ağız / boğaz / dil mukozası (anjioödem), bronkopulmoner doku (astım) ve gastrointestinal sistem (gastroenterit) gibi tek bir organı veya birden fazla organ tutulumu (anafilaksi) göstererek hafif bir kaşıntıdan ölüme kadar değişen semptomlara neden olabilir (15).

Tip I aşırı duyarlılık, dört ana aşırı duyarlılık reaksiyonundan en açık immünopatolojik mekanizmaya sahip olanıdır. Ani aşırı duyarlılığa, mast hücreleri ve bazofiller ile etkileşime giren IgE antikoları ve yanıtı güçlendiren eozinofiller, trombositler ve nötrofiller aracılık eder. IgE antikoları, mast hücreleri üzerindeki tamamlayıcı FcεRI reseptörlerine, Cε3 bölgeleri yoluyla bağlanır ve her iki antikor birleşme sahasını, tamamlayıcı alerjenik determinantlarla etkileşime girerek serbest bırakır. Bu etkileşim, hücreye bağlı antikoların çapraz bağlanmasına neden olarak mast hücrelerinin degranülasyonuna ve önceden oluşturulmuş veya yeni oluşturulacak çeşitli inflamasyon ve aşırı duyarlılık araçlarının (prostaglandin, sitokinler, lökotrienler, trombosit aktive edici faktörler, makrofaj inflamatuvar proteinler, triptaz, vb.) salınmasına yol açar (16).

Tip I alerjik reaksiyonlara neden olduğu iyi bilinen ilaçlar arasında penisilinler, sefalosporinler, kinolonlar, klorheksidin, nöromüsküler bloke edici ilaçlar, pirazolonlar gibi bazı steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), trimetoprim, sülfametoksazol, proton pompası inhibitörleri, heparin, insülin, L-asparaginaz, etanersept, kimerik insan-hayvan monoklonal antikoları bulunur (16).

2.1.2.2. IgG ve kompleman aracılı hücrel sitotoksiste (Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonları)

Enfeksiyonlara ve malign hücrelerin yok edilmesine karşı koruma sağlayan immun reaksiyonlar bazen dokulara zarar verebilir. Bu reaksiyonlar genellikle eritrosit, lökosit ve trombositlerin hücre yüzey antijenlerine yönelik IgG, IgM ve IgA antikoların oluşmasıyla karakterizedir. Reaksiyonların sonucunda ortaya çıkan doku hasarını genel olarak üç temel mekanizma oluşturur (17). İlk olarak, antikolar hücreleri doğrudan kaplayabilir veya opsonize edebilir ya da kompleman sistemini aktive edebilir, bu da daha

sonra hücreleri kaplayabilen veya opsonize edebilen aktive edilmiş kompleman bileşenlerin üretimine yol açar. Bu opsonize hücreler fagositozlanır ve antikor ile kompleman protein reseptörleri eksprese eden fagositler tarafından yok edilir. Otoimmün hemolitik anemide ve otoimmün trombositopenik purpurada altta yatan mekanizma bu yola örnektir. İkinci olarak, dokularda biriken antikorlara nötrofiller ve makrofajlar eklenir, bu da doku hasarına ve inflamasyona yol açar. Bu yola örnek ise antikor aracılı glomerülonefrittir. Üçüncü mekanizma ise, eozinofiller IgE'ye bağlı helmintlere bağlandığında ve granül bileşenlerini serbest bıraktığında ortaya çıkan, antikora bağlı hücre aracılı sitotoksitedir. Tip II reaksiyonlar da iki farklı alt tipe ayrılabilir. Tip IIa reaksiyonları, otoimmün hemolitik anemiye neden olan antikorlar tarafından üretilen sitolitik reaksiyonlarla karakterize edilirken, tip IIb reaksiyonları ise Graves hastalığında tiroid uyarıcı hormon reseptör antikorları veya kronik idiyopatik ürtikerde yüksek afiniteli mast hücre reseptörüne (FcεR1α) karşı antikorlar gibi hastalarda hücre uyarıcı antikorlarla karakterizedir (18).

İlaça bağlı tip II reaksiyonlar immünhemolitik anemi, vaskülit gibi klinik tablolarla kendini göstermektedir. Trombositopeni, ilaçların neden olduğu Tip II reaksiyonun en sık sonucudur ve sıklıkla sorumlu ilaçlar; kinin, kinidin, sülfonamid ve biyolojik ajanlardır. İmmün hemolitik anemiler ise penisilin, sefalosporin, kinidin, alfa-metil dopa gibi ilaçlarla ilişkilidir (19).

2.1.2.3. İmmün kompleks birikimi (Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonları)

Tip III aşırı duyarlılık, antijen antikor komplekslerinin oluşumu ile ortaya çıkar. IgG ve IgM antijeni bağlar ve antijen-antikor (immün) komplekslerini biriktirir. Bu kompleks, polimorfonükleer lökosit kemotaksisini etkileyen kompleman sistemini uyarır. Polimorfonükleer lökositler daha sonra dokuya zarar veren enzimleri hücreye boşaltır (20).

İlaçlara bağlı tip III reaksiyonlar serum hastalığı, serum hastalığı benzeri vaskülit ile kendini gösterebilir. Sefalosporin grubu antibiyotiklerden sefaklor serum hastalığı benzeri sendromla yakın ilişkili olduğu bulunmuştur (21).

2.1.2.4. T hücre aracılı geç tip reaksiyon (Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonları)

Tip IV reaksiyonlar, duyarlaşmış T hücrelerini içerir. Gell ve Coombs'un tanımladığı, gecikmeli tip aşırı duyarlılık olarak da adlandırılan tip IV reaksiyona, CD4 T yardımcı hücreler aracılık eder ve Th1 tipi bir yanıttır. Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonları, reaksiyon sonrasında ortaya çıkan kutanöz semptomlar, efektör hücreler ve mediatörler ile ayırt edilen, dört alt bölümden oluşur (22).

Baskın sitokin olarak IFN- γ ile monositlerin aracılık ettiği reaksiyon tip IVa olarak tanımlanır. Alerjik kontakt dermatit bu reaksiyona örnektir.

IL-4 ve IL-5 tutulumu olan eozinofillerin aracılık ettiği reaksiyon tip IVb olarak tanımlanır. Eozinofilden zengin makülopapüler eritem (MPE) ve eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS) bu grupta yer alır.

Önemli efektör moleküller olarak perforin ve granzim B ile T hücrelerinin aracılık ettiği reaksiyon tip IVc olarak tanımlanır. Stevens Johnson Sendromu (SJS), Toksik Epidermal Nekroliz (TEN), ilaca bağlı hepatit bu grupta yer alır.

IL-8 tutulumu olan nötrofillerin aracılık ettiği reaksiyon tip IVd olarak tanımlanır. İlaç kaynaklı lupus benzeri sendrom, Behçet hastalığı, püstüler psöriazis, tip IVd reaksiyonlarının örneklerindedir.

Tablo-2: Gell ve Coombs'a göre ilaç reaksiyonları ve ortaya çıkan klinik tablolar.

Reaksiyon Tipi	İmmun Yanıtın Türü	Fizyopatolojik özellikler	Klinik Semptomlar	Reaksiyonun görülme zamanı
Tip I	IgE	Mast hücre degranülasyonu	Ürtiker Anafilaksi	1-6 saat içerisinde
Tip II	IgG ve FcR	FcR'ye bağımlı hücre yıkımı	Sitopeni	Değişken
Tip III	IgG veya Kompleman veya FcR	İmmunkompleks birikimi	Vaskülit	7-21 gün sonra
Tip IVa	Th-1 (IFN-y)	Monosit aktivasyonu	Tüberkülin reaksiyonu	7-21 gün sonra
Tip IVb	Th-2 (IL-5 ve IL-4)	Eozinofilik inflamasyon	MPE DRESS	Birkaç günden haftalara
Tip IVc	CTL (perforin ve granzim B)	Hücrelerin CD4 veya CD8 aracılı öldürülmesi	SJS/TEN	1-28 gün sonra
Tip IVd	T hücreleri (IL-8)	Nötrofil infiltrasyonu ve aktivasyonu	AGEP	1-2 gün sonra

2.2. Epidemiyoloji

İstenmeyen ilaç reaksiyonları tahmin edilenden daha yaygındır ve ciddi sağlık sorunlarına sebep olur. Hastanede yatan hastaların yaklaşık %10'unda ve ayaktan başvuran hastaların ise yaklaşık %7'sinde görülür (2).

Fiszenson-Albala ve ark.'nın yaptığı, yatan hastalarda sistemik

ilaçlardan kaynaklanan kutanöz alerjik reaksiyonlarının gelişimini inceleyen 6 aylık prospektif bir çalışmada prevalans %0,3 olarak sonuçlanmıştır (23).

İtalya'da bir hastanenin acil servisinde alerjik hastalıkların görülme sıklığı üzerine yapılan, 6 yıllık bir süreyi içeren retrospektif çalışmada, yetişkin hastaların %7,5'inde ve pediatrik hastaların ise %6,1'inde alerjik ilaç reaksiyonları tanısı konulmuştur (24).

Meksika'da bir hastanede yatarak takip edilen tüm hastaları içeren 10 aylık prospektif bir kohort çalışmasında, kutanöz ilaç reaksiyonlarının prevalansı %0,7 olarak bulunmuştur (23,25).

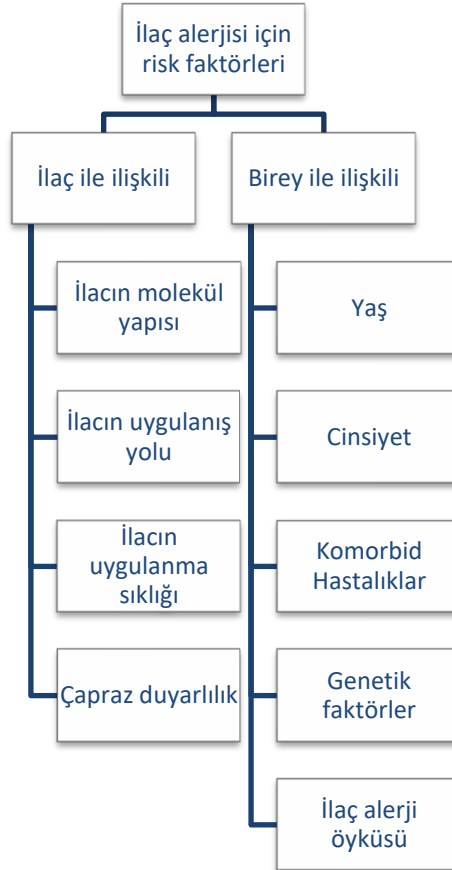
Warrington ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre alerjik reaksiyonların görülme sıklığı penisilin, sefalosporin, sülfonamid, topikal ve genel anestetikler, asetilsalisilik asit, nonsteroid antiinflamatuvar (NSAID'ler), radyoaktif kontrastlar ve terapötik monoklonal antikorların uygulanmasından sonra en yüksektir (26).

Türkiye'de 1152 erkek işçi popülasyonunu içeren, ilaçlara karşı ani tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yaygınlığı ve ilişkili risk faktörlerini değerlendirildiği anket bazlı çalışmada ilaç alerjisi prevalansı %3,6 olarak sonuçlanmıştır. İlaç alerjisi, en çok beta-laktam antibiyotiklerde (%51,2) ve ardından nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarda (NSAID'ler) (%41,5) görülmüştür. Ayrıca ailede atopi öyküsünün hem antibiyotikler hem de NSAID'ler için ilaç alerjisi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmada ilaç alerjisine sebep olan herhangi bir ilaç türünün; atopik aile öyküsü, astım, alerjik rinit ve egzama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27).

Tıp fakültesi öğrencileri arasında yapılan anket bazlı bir çalışmada bildirilen ilaç aşırı duyarlılığının ortalama prevalansı %4,7 idi. En sık alerjiye sebep olan ilaçlar beta-laktam antibiyotikler (%55) ve ardından nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (%28) idi. En sık bildirilen klinik tablolar deri (%43,3), ardından sistemik (%36,8), kardiyovasküler (%8,3) ve solunum (%8,3) sistemi semptomlarıydı. Bildirilen reaksiyonlarla anlamlı ilişkili faktörler yüksek ise kadın cinsiyeti, kişisel alerjik hastalık öyküsü ve ailede ilaç aşırı duyarlılığı öyküsüdür (4).

2.3. İlaç Alerjisi için Risk Faktörleri

İlaçla ilgili, tedavi rejimiyle ilgili ve hastayla ilişkili bazı faktörlerin, ilaç aşırı duyarlılığında önemli bir rolü olduğu tespit edilmiştir. İlacı özgü risk faktörleri arasında ilacı yapısı, uygulama yolu, tedavi süresi, ilaca tekrar tekrar maruz kalma ve çapraz duyarlılık yer alır. Bireye bağlı risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, atopi, spesifik genetik polimorfizmler yer alır (8) (Şekil-2).



Şekil-2: İlaç alerjisi için hastayla ilişkili ve ilaçla ilişkili risk faktörleri

2.3.1. İlaç ile ilişkili risk faktörleri

İlacı maruziyetin kimyasal özellikleri, miktarı ve süresi ve konakçı faktörlerin tümü, ilaç alerjisinin gelişiminde önemlidir. Proteinler ve bazı polisakkaritler gibi büyük moleküller ağırlıklı ajanlar immünojenik olabilir ve bu nedenle özellikle atopik bireylerde antikor aracılı ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarını indüklemeye olasılığı çok daha yüksektir. Öte yandan, protein

olmayan tıbbi kimyasallardaki spesifik yapısal kısımlar, ilaç aşırı duyarlılığının indüklenmesinde genellikle kritik belirleyicilerdir. Bu belirli yapıların (ör. Penisilin ve sefalosporinlerin B-laktam halkaları) nasıl metabolize edildiği çok önemlidir. Metabolik enzim yollarının (örn. Hidralazin, azatioprin) genetik polimorfizmi nedeniyle uzun süreli ilaç ve metabolit (ler) klirensi meydana gelebilir (28).

Bir ilacın parenteral ve kütanöz uygulamaları, duyarlılaşma olasılığını artırırken, oral uygulama yolu daha güvenli olabilir. Bir profilaktik antibiyotığın tek dozunu, aynı ilacın yüksek dozda uzun süreli parenteral uygulamasına kıyasla duyarlılaşma olasılığı daha düşüktür (29).

Çapraz reaksiyon, aynı kimyasal aktif grubu içeren maddelerden birine karşı alerjik reaksiyon gözleniyorsa, diğerine de alerjik reaksiyon gözlenmesi olarak tanımlanır. Daha önce aynı ilaca veya başka bir ilaca karşı alerji hikayesi olan hastalar ilaç alerjisi açısından risk taşır. Örnek olarak sülfonamide alerjik reaksiyon gösteren bir bireyin benzer yapıdaki sülfonilüre, asetazolamid, furosemid gibi kimyasallara da alerjik reaksiyon göstermesi verilebilir (30).

2.3.2. Birey ile ilişkili faktörler

Bireyle ilişkili faktörler ve eşlik eden tıbbi hastalıklar önemli risk faktörleridir. Yapılan çalışmalarda penisiline karşı alerjik reaksiyonlar çocuklarda ve yaşlı hastalarda daha az görüldüğü tespit edilmektedir (31). İmmün tepkinin olgunlaşmamışlığı ve yaşlanması bu gözlemleri açıklayabilmektedir (8). Hastanede yatan hastalarda ileri yaşın ilaç alerji gelişimi için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (32). Bunun, azalan bilişsel işlevle ilgili olabileceği düşünülmektedir (33). Prospektif bir çalışmada, kütanöz ilaç reaksiyonlarının kadınlarda, erkeklerden %35 daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (34). Başka bir çalışmada, kadınların radyokontrast maddelere alerjik reaksiyon geliştirme olasılığı erkeklerden 20 kat daha yüksek bulunmuştur (35). Yapılan diğer bir çalışmada ise kadın cinsiyet ve ileri yaş, ilaç reaksiyonları için risk faktörleri olarak rapor edilmiştir (36).

Literatürde aile öyküsü ile ilaç alerjisi arasında anlamlı ilişkiyi gösteren sınırlı veri vardır. Çalışmalar hasta geçmişine güven ve doğrulayıcı

testlerin olmaması nedeniyle sınırlıdır (37). Bunun yanı sıra 1991 yılında en az bir antibiyotiğe alerjisi olan ebeveynlerin çocukları üzerinde yapılan çalışmada, aile öyküsü pozitif olan çocukların kontrol grubuna göre antibiyotiklere karşı alerjik reaksiyon açısından 15 kat fazla risk taşıdıkları bulunmuştur (38).

Penisilamin ile tedavi edilen ve ardından ilaca bağlı nefropati geliştiren romatoid artritli hastalarda histo-uyumluluk antijenik determinantları (HLA-DR3) ile genetik bir ilişki vardır (39). Abakavire karşı alerjik reaksiyonlar, HLA B 5701 varlığıyla ilişkilendirilmiştir (40,41).

Sistemik lupus eritematöz hastalarda yapılan çalışmalarda ilaç reaksiyonlarının bu kişilerde daha sık görüldüğü gözlenmiştir, ancak altta yatan immünolojik anormalliklerin olması mı yoksa bu hastaların daha sık ilaç kullanması mı bu duruma sebep olduğu tam net değildir (42,43).

İlaç alerjisi gelişiminde kişinin atopik olması riski arttırmamaktadır (44). Fakat paradoksal olarak atopik kişilerde, radyokontrast maddeler tarafından indüklenen IgE aracılı olmayan, psödo alerjik reaksiyonlar açısından daha büyük bir riske sahip gibi görünmektedir (35).

İlaç alerjisi ile ilişkisi tanımlanmış EBV, HIV gibi viral enfeksiyonlar da reaksiyon riskini artırmaktadır (45).

2.4. Patogenez

İstenmeyen ilaç reaksiyonlarının patogeneğinde immün ve immün olmayan mekanizmalar rol oynamaktadır. İmmünolojik mekanizmalarla ortaya çıkan ilaç reaksiyonları ilaç allerjisi olarak tanımlanır ve tüm istenmeyen ilaç reaksiyonlarının % 5-10'unu oluşturur (2).

İlaçların alerjenik potansiyeli büyük ölçüde kimyasal özelliklerine bağlıdır. Moleküler boyut ve karmaşıklığındaki artışlar, immün tepki reaksiyonu gelişme riskinde artışa neden olur. Bu nedenle, heterolog antiserumlar ve rekombinant proteinler (ör. infliksimab ve etanersept), streptokinaz, L-asparaginaz ve insülin gibi yüksek moleküler ağırlıklı ilaçlar, immün reaksiyonları indükleyebilen ve aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkarabilen

tam antijenlerdir (46).

Çoğu ilaç, düşük moleküler ağırlıklı ve genellikle 1.000 daltondan az basit organik kimyasallardır. Bu tür düşük moleküler ağırlıklı ilaçların immünojenik hale gelmesi için, ilaç veya bir ilaç metabolitinin, etkili antijen işleme için kovalent bağlarla bir makromoleküler taşıyıcıya bağlanması gerekir. Tek başına immünojenik olmayan basit kimyasal (haptent), taşıyıcı makromolekül varlığında immünojenik hale gelir ve spesifik bir reaksiyona neden olur (47).

Düşük moleküler ağırlıklı bileşiklerin immünojenitesini tanımlayan başka bir model, reaktif olmayan ilaçların MHC reseptörleriyle kovalent olmayan bağlar oluşturduğu ve T hücrelerini doğrudan uyardığı farmakolojik etkileşim (p-i) modelidir (48).

Matzinger tarafından önerilen üçüncü bir model ise, antijen sunan bir hücrenin hasarlı veya stresli hücrelerden "tehlike sinyalleri" aldığı anda aktive olduğunu, böylece çoğalan ve ayrıca immünojenik yanıtı belirleyen gerekli yardımcı uyarıcı molekülleri ve sitokinleri oluşturduğunu belirten tehlike modelidir (49,50).

Önerilen diğer mekanizmalar arasında, ilacın kendi kendine peptit repertuarına bağlandığı ve konformasyonunu değiştirdiği ve daha sonra insan lökosit antijenine (HLA) ve T hücre reseptörüne (TCR) sunulan ilaca özgü bir T hücresi tepkisi olarak "değiştirilmiş peptit repertuarı" yer alır. "değiştirilmiş TCR repertuarı" modeli ise, ilacın TCR'ye bağlanıp konformasyonunu değiştirdiği ve HLA - kendi kendine peptit kompleksine bağlanmasına izin verip immun reaksiyon tepkisi ortaya çıkardığı modeldir (47).

Penisilin alerjisi, ilaç haptentasyonunun bir modeli olarak dikkat çekmiştir(51). Fakat alerjik ilaç reaksiyonlarının çoğu için ilgili ilaç haptentleri tanımlanamamıştır. İnsan IgE ve IgG'sinin sülfonamidlere yönelik çalışmaları N^4 -sulfonamidoil determinantının majör sülfonamid haptentik determinantı olduğunu belirlemiştir (52).

Bir antijenin, hipersensitivite reaksiyonlarını ortaya çıkarmak için birden çok birleşme yerine (multivalent) sahip olması gerektiği

unutulmamalıdır. Bu gereklilik, IgE ve IgG antikor moleküllerinin veya lenfositler üzerindeki antijen reseptörlerinin köprülenmesine izin verir. Serbest ilacın veya metabolitin (haptent) çok değerlikli bir haptent-taşıyıcı konjugatı oluşturmak için makromoleküler bir taşıyıcıyla konjugasyonu, bir immün tepki reaksiyonunu başlatmak ve bir aşırı duyarlılık reaksiyonunu ortaya çıkarmak için gereklidir. Tek değerlikli ligand (serbest ilaç veya metabolit), aynı reseptörler için multivalent konjugatlarla rekabet ederek tepkiyi inhibe edebilir. Bu nedenle, her birinin konsantrasyonu, alerjik ilaç reaksiyonlarının sıklığını, şiddetini ve oranını belirleyecektir. Ayrıca, haptentlerin taşıyıcı moleküllerden plazma enzimleri ile uzaklaştırılması (dehaptentasyon) bu tür reaksiyonların olasılığını etkileyecektir (53).

2.5. Klinik Bulgular ve Belirtiler

Alerjik ilaç reaksiyonları klinik olarak sıklıkla deri bulguları ile ortaya çıkar (54). Tablo 3'te deri bulguları ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir. Hastanede yatan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, ilaç alerjisi gelişen hastaların yaklaşık %96'sında deride döküntü, %30'unda ise sistemik belirtiler görülmüştür. Deri döküntülerinin reaksiyon paternleri ise, %51,2 ile ilaca bağlı ekzantem ve %12,2 ile ürtikerdir. Diğer daha şiddetli reaksiyonların oranı ise %2 ila %5'i arasında değişmiştir (25).

Tablo-3: Alerjik İlaç Reaksiyonlarının Deri Belirtileri

Klinik Bulgu ve Belirtiler	Özellikler
Gövde lokalize ekzantematöz veya morbiliform döküntü	Klasik "ilaç döküntüsü"; en yaygın
Ürtiker	IgE antikoru aracılı veya doğrudan mast hücresi uyarımı
Purpura	Vaskülit veya ilaca bağlı trombositopeni
Parmaklarda, ayak parmaklarında veya ayak tabanlarında görülen makülopapüler lezyonlar	Serum hastalığı
Mukoza tutulumlu kabarcıklı lezyonlar	Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz
Güneşe maruz kalan bölgelerde ekzematöz döküntü	Fotoalerjik reaksiyon
Soliter sınırlı eritemli kabarık lezyon	Fiks ilaç erüpsiyonu
Papüloveziküler, pullu lezyon	Kontakt dermatit

Dünya Alerji Örgütü (WAO) ilaç alerjisi patogenezindeki olası immülojik reaksiyonların antikor aracılı ya da T lenfosit aracılı olduğunu ayırt etmede yardımcı olduğu için reaksiyonların çıkış zamanına göre sınıflama yapmaktadır. İmmün mekanizmalar ile oluşan ilaç reaksiyonları ortaya çıkış süresine göre ani "immediate", hızlı "accelerated", geç "delayed" reaksiyon olarak üçe ayrılır (12). İlaç alımından yaklaşık bir saat içerisinde gelişen ani "immediate" reaksiyonlar genellikle izole ürtiker, anjiyoödem, rinit, konjunktivit, bronkospazm, gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, ishal) veya anafilaksi şeklinde bulunur ve bu da kardiyovasküler kollaps (anafilaktik şok) ile sonuçlanabilir (55). İlaç alımının üzerinden bir saatten daha fazla süre geçtikten sonra ortaya çıkan hızlı "accelerated" ve geç "delayed" reaksiyonlar ise genellikle gecikmiş ürtiker, makulopapüler döküntüler, fiks ilaç erüpsiyonu, vaskülit, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) ve simetrik ilaçla ilişkili intertriginöz ve fleksural ekzantemler (SDRIFE), büllöz

hastalıklar (TEN, SJS ve genelleşmiş büllöz sabit ilaç döküntüleri gibi) gibi değişken kutanöz semptomlarla izlenebilir (56,57). Visseral organlar tek başına veya kutanöz sendromlarla (HSS / DRESS / DiHS, vaskülit, SJS / TEN) etkilenebilir ve hepatit, böbrek yetmezliği, pnömoni, anemi, nötropeni ve trombositopeni gözlenebilir (58).

2.5.1. İlaç alerjilerinin tehlike işaretleri

Şiddetli ani tip reaksiyonları için tehlike işaretleri şunlardır;

- i. aniden ortaya çıkan yaygın kaşıntı(özellikle palmoplantar bölge ve saçlı deride),
- ii. konjunktivit ve rinitin eşlik ettiği ani 'flushing',
- iii. oral kızarıklık, özellikle farenks ve larinks ödemi,
- iv. şiddetli yaygın ürtiker,
- v. dispne ve bronkospazm,
- vi. hipotansiyon (55).

Şiddetli hızlı ve geç tip reaksiyonları için ise tehlike işaretleri şunlardır;

- Cilde ait tehlike işaretleri;
 - i. Yüzde diffüz eritematöz şişlik (sentrifasyal ödem),
 - ii. Ağrılı cilt, dokunmakla hassasiyet,
 - iii. Atipik hedef lezyonlar,
 - iv. Pozitif Nikolsky beliritisi,
 - v. Vezikülobüllöz lezyonlar, epidermal soyulma,
 - vi. Erozif stomatit, oral mukozit, birden fazla mukoza bölgesi tutulumu,
 - vii. Hemorajik nekrotizan lezyonlar.
- Sistemik tehlike işaretleri;
 - i. Yüksek ateş, halsizlik,
 - ii. Sorumlu ilacın kesilmesinden sonra semptomların devam etmesi,
 - iii. Lenfadenopati,
 - iv. Eozinofili,
 - v. Atipik lenfositoz,

- vi. Karaciğer veya böbrek fonksiyonlarında bozulma,
- vii. Artralji ve artrit,
- viii. Sitopeniler (59).

İlaça bağlı anafilaksi ve mortalite klinikte en çok korkulan durumlardandır. Romatizmal ateş profilaksisi için aylık intramüsküler benzatin penisilin enjeksiyon uygulanan hastalarda alerjik reaksiyon insidansını belirlemek için 11 ülkeden 1790 hastanın katıldığı prospektif bir uluslararası çalışmada, 32.430 enjeksiyondan sonra 1790 hastanın %3,2'sinde alerjik reaksiyon, %0,2'sinde anafilaksi, %0,05'inde ise mortalite bildirilmiştir (60).

Anafilaksi dışında SJS (%5 mortalite), TEN (%30 mortalite), multisistem organ hipersensitivite sendromu ve organ spesifik tutulumların da ilaçla ilişkili ölüme neden olabileceği akılda tutulmalıdır (61).

İlaç alerjisinin sistemik ve organa yönelik etkilerine göre klinik sınıflandırması Tablo-4'te gösterilmiştir (62).

Tablo-4: Alerjik ilaç reaksiyonlarında klinik bulgular

Organ Spesifik Reaksiyonlar	Klinik bulgular
Deri	Ekzantem, ürtiker/anjioödem, fiks ilaç erüpsiyonu, püstüller, büllöz lezyonlar, SJS, TEN, kutanöz lupus
Hematolojik	Hemolitik anemi, trombositopeni, granulositopeni
Hepatik	Hepatit, kolestatik sarılık
Pulmoner	Pnömonitis, fibrozis
Renal	İntertisyel nefrit, membranöz glomerulonefrit
Multiorgan Reaksiyonlar	
Anafilaksi	Ürtiker/anjioödem, bronkospazm, gastrointestinal semptomlar, hipotansiyon
DRESS	Deri döküntüleri, ateş, eozinofili, hepatik yetmezlik, lenfadenopati
Serum hastalığı	Ürtiker, artralji, ateş
SLE	Artralji, myalji, ateş, halsizlik
Vaskulit	Kutanöz veya visseral

SJS: Steven-Johnson sendromu. **TEN:** Toksik Epidermal Nekroliz. **DRESS:** Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç döküntüsü sendromu. **SLE:** Sistemik Lupus Eritematozus

2.6. İlaç Alerjilerinde Tanı

İlaç alerjilerinin teşhisinde hastanın geçmişi, deri testi, bazı in vitro laboratuvar testleri ve provokasyon testleri ön plandadır. Başarılı bir ilaç alerjisi teşhisi özellikle zor olabilir çünkü bu testlerin her birinin sınırlamaları ve dezavantajları vardır. Anamnez genellikle yetersiz tanımlamalardan ve hastaların aynı anda farklı ilaçlar kullanmasından dolayı yeterince güvenilir değildir; deri testi için kullanılan maddeler her zaman kusursuz ve standardize değildir; uygun laboratuvar testleri ise her istenildiğinde mevcut ve erişilebilir değildir. Aynı zamanda da laboratuvar testleri humoral veya hücre aracılı immün temelli reaksiyonları test etmek için yeterince hassas değildir. İlaç provokasyon testleri ise yeterince hassas olmamasının yanı sıra hasta için tehlikeli olabilir. Bu sınırlılıklara rağmen bu dört temel testten birden fazlasının uygulanması ve bazen teşhis sürecini daha özel testlerle desteklenmesi, genellikle doğru bir tanı elde etmede başarılıdır (16).

Akut fazda ilaç alerjisi olduğu varsayılan hastaya yaklaşım aşağıdaki adımları içerir:

- i. alınan ilaçların tam bir geçmişi (türleri, dozları, süresi),
- ii. semptomların ve belirtilerin ayrıntılı bir açıklaması (tipler, başlangıç , lokalizasyon ve evrim)
- iii. deri ve mukoza zarlarının (ağız, gözler ve cinsel organlar dahil) tam bir muayenesi
- iv. bazı laboratuvar parametrelerini kullanarak tehlike işaretlerini içeren klinik semptomları araştırılması.

Bu yaklaşım doğru tanıya, daha sonra uygun alerji testlerinin seçimini sağlayacak ve akut fazda ilacın kesilip kesilmeyeceğine karar verilmesini kolaylaştıracaktır. Tehlike belirtileri mevcutsa, şüpheli ilaçlar derhal durdurulmalıdır.

2.6.1. Ayrıntılı Anamnez

Olası ilaç alerjisi için hastaların değerlendirilmesinde en önemli husus, doktorun, açıklanamayan bir belirti veya işaretin halen uygulanmakta olan bir ilaca bağlı olabileceğine dair şüphesidir. İlaç alerjisinden

şüphelenilen durumda, anamneze başlarken, son bir ay içinde alınan tüm reçeteli ve reçetesiz ilaçların, uygulama tarihleri ve dozajı sorgulanmalıdır. İlaç alımı ile klinik semptomların başlangıcı arasındaki zamansal ilişki kritiktir. Hasta daha önce bir ilaca duyarlı hale gelmediği sürece, tedavinin başlaması ile reaksiyonun başlaması arasındaki aralık nadiren bir haftadan az veya bir aydan fazladır. Hastalara önceki ilaç maruziyetleri ve reaksiyonları sorulmalıdır (63).

İlaç alerjisi ile ilişkili morfolojik değişiklikler genellikle doğası gereği değişkendir ve genellikle ajana özgü olmamakla birlikte, reaksiyonun klinik özellikleri ilaca aşırı duyarlılık gösterebilir. Sunulan belirtilerin, alınan ilaca karşı bir reaksiyonun özellikleri olarak daha önce rapor edilip edilmediğini bilmek açıkça yararlıdır. Alerjik reaksiyonlara en sık neden olan ilaçlardan Tablo-5'te gösterilmiştir (58).

Tablo-5: Alerjik ilaç reaksiyonlarına sık sebep olan ilaçlar

Aspirin ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
Radyokontrast maddeler
β-Laktam antibiyotikler
Antihipertansif ajanlar (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, metildopa)
Sülfonamidler (antibakteriyel, hipoglisemikler, diüretikler)
Antiaritmik ilaçlar (prokainamid, kinidin)
Antitüberküloz ilaçlar (izoniazid, rifampisin)
Ağır metaller (altın tuzları)
Nitrofuranlar
Organ ekstreleri (insülin, diğer hormonlar) ^a
Antikonvülsanlar (hidantoin, karbamazepin, fenobarbital, lamotrijin)
Antiserumlar (antitoksinler, monoklonal antikorlar) ^a
Anestezik ajanlar (kas gevşeticiler, tiyopental)
Enzimler (L-asparaginaz, streptokinaz, kimopapain) ^a
Allopurinol, Aşılar (yumurta bazlı) ^a
Antipsikotik sakinleştiriciler
Lateks ^b
Cisplatin
Abacavir

a: Tam antijenler.

b: Kendi başına bir ilaç değildir, ancak sıklıkla tıbbi bir ortamda bulunur.

2.6.2. Fizik Muayene

Fizik muayene, ilaç alerji teşhisini desteklemek için daha fazla bilgi sağlar. İlk yapılması gereken ani tip alerjik reaksiyonun belirti ve semptomlarının değerlendirilmesidir çünkü bu tip, ilaç alerjilerinin yaşamı tehdit eden en ciddi şeklidir. Olası kardiyovasküler kollapsın uyarı işaretleri arasında ürtiker, laringeal veya üst hava yolu ödemi, hırıltılı solunum ve hipotansiyon yer alır. Ciddi ilaç alerji reaksiyonunu düşündüren işaretler arasında ateş, mukoz membran lezyonları, lenfadenopati, eklem hassasiyeti ve şişmesi veya anormal bir akciğer muayenesi bulunur. Deri, ilaç alerji reaksiyonlarından en sık ve belirgin şekilde etkilenen organ olduğu için detaylı bir cilt muayenesi şarttır. Çeşitli cilt lezyonları arasında ayırım yapmak önemlidir (63).

2.6.3. İn Vivo Testler

İlaç alerjilerinin tanısında kullanılan in vivo testler, deri testlerini ve ilaç provokasyon testini içerir. Bu testler klinik olarak seçilmiş vakalarda endikedir.

2.6.3.1. Deri testleri

IgE aracılı ilaç reaksiyonları için deri “prick” ve intradermal deri testleri bazı klinik durumlarda oldukça yardımcı olabilir. Antihistaminikler ve trisiklik antidepresanlar gibi kızarıklık ve kabarıklık tepkisine müdahale eden ilaçların yokluğunda testler yapılmalıdır.

2.6.3.1.1. Deri “prick” testi

Deri “prick” testi, genel olarak çok düşük bir advers reaksiyon riski taşıdığından birinci basamak olarak yapılır ve negatif sonuç alınması halinde intradermal testlere geçilir. Bu süreç, beta-laktam antibiyotikler dahil olmak üzere bir dizi farklı ilaç için iyi bir şekilde doğrulanmıştır. Bazı ilaçlar, kabarıklık ve kızarıklık yanıtı ile spesifik olmayan bir tahriş edici reaksiyona neden olabilir, bu nedenle, yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için tahriş edici olmayan bir test konsantrasyonu gereklidir. Opiatlar ve vankomisin gibi ilaçlar, doğrudan mast hücre aktivasyonuna neden olur ve bu da testi anlamsız kılar. Aynı zamanda florokinolonlar da aynı nedenle daha düşük konsantrasyonlarda test edilmelidir. Sonuçların doğru yorumlanmasını

sağlamak için pozitif (histamin) ve negatif (normal salin) kontrol deri testleri de yapılmalıdır. Antihistaminikler ve antidepresanlar gibi antihistaminik etkileri olan diğer ilaçlar yanlış negatif sonuçlara neden olabilir ve testten en az iki gün önce kesilmesi gereklidir (64).

Yabancı antiserumlar, hormonlar (ör. İnsülin), enzimler, yumurta içeren aşılarda, monoklonal antikorlar, diğer rekombinant proteinler ve lateks gibi çoklu antijenik belirleyicilere sahip yüksek moleküler ağırlıklı ajanlar ile yapılarak pozitif sonuçlanan deri testi reaksiyonları anafilaksi için risk altındaki hastaları tanımlar. Düşük moleküler ağırlıklı ilaçlarda deri testi, β -laktam antibiyotiklere karşı IgE aracılı reaksiyonların değerlendirilmesinde rol oynar ve bazı kas gevşetici maddeler, aminoglikozitler, sefalosporinler ve monobaktamlara karşı IgE antikorlarının saptanmasında kullanılır (47).

Deri prick testi, alerjen madde ile bir iğne ile cilde nüfuz ederek gerçekleştirilir; lokal bir reaksiyona sebep olarak oluşan kızarıklık ve kabarıklık yanıtı değerlendirilir.

2.6.3.1.2. İntradermal Deri Testi

Intradermal testlerin yalnızca deri "prick" testi negatif sonuç veren hastalarda yapılan testin uygulama tekniği, tüberkülin deri testi ile tamamen aynıdır. Alerjen ekstraktı 1:500 ila 1:1000 oranında, 0,02 ila 0,05 mL hacimde iğne yardımı ile cilde enjekte edilir. Kızarıklık ve kabarıklık yanıtına göre test değerlendirilir (65).

SJS, TEN, eritema multiforme veya lökositoklastik vaskülit öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Bununla birlikte, intradermal test için kullanılacak ilaç konsantrasyonları sınırlıdır. Sık kullanılan ekstratlar antibiyotikler ve nöromusküler bloke edici ajanlardır (66).

2.6.3.1.3. Yama Testleri

Yama testi, bir kişinin alerjik kontakt dermatitten şüphelenip şüphelenmediğini belirlemek için kullanılan çok spesifik bir test şeklidir. Yama testinin arkasındaki genel teori, belirli bir antijene duyarlı olan bireylerin, normal deri üzerine düşük bir antijen konsantrasyonu yerleştirildiğinde bile alerjik bir reaksiyon üretebilecekleridir (64).

Alerjen içeren bir yama, 48 saat boyunca cilde, genellikle vücut

dorsaline yerleştirilir. Test daha sonra yama çıkarıldıktan 15 ila 60 dakika sonra okunur (66).

İlaç yama testi, makülopapüler ekzantemler, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz ve fiks ilaç erüpsiyonları dahil olmak üzere belirli tipte kutanöz ilaç reaksiyonları için yararlı olabilir, ancak genellikle Stevens-Johnson sendromu veya ürtikeryal döküntüler için yararlı değildir. Test içerisindeki ekstratların konsantrasyonlarının standardizasyonunun olmaması, ilaç yama testinin klinik faydasını sınırlayabilir (8).

2.6.3.2. İlaç provokasyon testi

İlaç alerjisi için en duyarlı tanı testi ilaç provokasyon testidir (İPT). Provokasyon testi ilacın belli oranda arttırılan dozlarla ve çeşitli yollarla (oral, parenteral, konjonktival) verilmesidir (67).

Avrupa İlaç Alerji Ağı (ENDA) tarafından hazırlanan bir durum raporu, ilaç provokasyon testini gerçekleştirmek için dört ana endikasyon belirlemiştir. İlk iki endikasyon, şüpheli bir ilaçla karşılaştığında ilaç aşırı duyarlılığı reaksiyonunu düşündürmeyen hastalarda, ilaç alerjisini dışlamak ya da düşündürücü bir öyküsü olan ve yapılan diğer deri testleri negatif sonuçlanan hastalarda teşhisi pekiştirmek amacıyla yapılmasını içerir. Diğer iki endikasyon ise, kanıtlanmış ilaç alerjisi olan hastalarda, ya güvence için ilgisiz ilaçlara tolerans kanıtı sağlamak ya da yapısal olarak benzer ilaçlarla çapraz reaksiyonları dışlamak amacıyla yapılmasını içerir (67).

Beta-laktamlara karşı ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarının değerlendirilmesi için yapılan in vivo ve invitro testler negatif sonuçlansa dahi İPT'nin yapılması hala gerekli kabul edilmektedir. Bildirilen bazı vaka serilerinde, negatif deri testleri ve negatif spesifik IgE testi olan hastalara yapılan İPT, %55 pozitif sonuçlanmıştır. Aynı zamanda İPT'nin, β -laktamlar için %94 ile %98 arasında değişen yüksek oranda negatif prediktif değeri olduğu saptanmıştır (68).

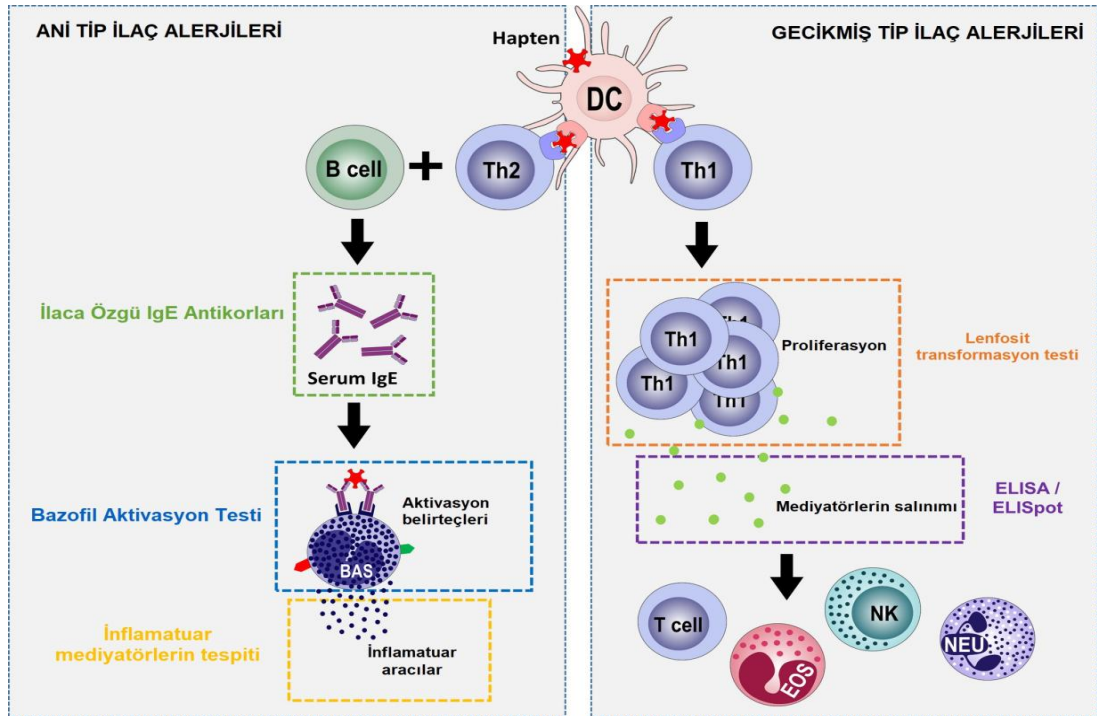
Sülfonamidler, kinolonlar ve makrolidler gibi diğer antibiyotiklerin ilaç alerji tanısında güvenilir in vivo veya in vitro testler bulunmadığından İPT kullanımı önemlidir (69). Aspirin ve NSAID ilaçlar için deri testi güvenilir olmadığından, İPT olası ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarının değerlendirilmesi

için yararlı bir araç olduğu gösterilmiştir (67,68).

2.6.4. İn Vitro Testler

İlaç alerjisi için hastaya doğrudan risk oluşturmayan in vitro test yöntemleri, in vivo test yöntemlerine göre avantaja sahiptir (47).

İlaça bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları sırasında geniş ve kimyasal olarak çeşitli biyolojik olarak aktif ajanlar salınır. Mast hücreleri ve bazofiller, tip I IgE antikor aracılı reaksiyon sırasında aktive edilen ana hücrelerdir. Histamin, triptaz enzimleri, karboksipeptidaz, kimaz ve katepsin G, serotonin, trombosit aktive edici faktör, eozinofil ve nötrofil kemotaktik faktörleri dahil olmak üzere önceden oluşturulmuş alerji araçları ile LTB4, LTC4 ve LTD gibi lökotrienler mast hücrelerinin granüllerinden salınırken; prostaglandin PGD2 ve tromboksanlar yeni sentezlenir. Th-2 hücre tepkilerini uyaran IL-4 ve IL-13 sitokinleri, IL-3, IL-5, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), tümör nekroz faktörü (TNF) ve CCL3 ve CCL5 gibi kemokinler (RANTES) de salınır. Bu kadar çeşitli fizyolojik ve farmakolojik etkileri olan geniş ve çeşitli serbest mediatörler grubundan sadece histamin, triptaz ve daha az ölçüde lökotrienler ilaç alerjilerinin tanısında kullanılabilişlerdir (16) (Şekil-3).



Şekil-3: Tanıda en çok kullanılan in vitro testleri gösteren ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının genel mekanizmalarının temsili (70)

2.6.4.1. Triptaz

Ani reaksiyonlarda ve özellikle anafilaktik epizodlarda, semptomların başlamasından 60 ila 240 dakika sonra serumdaki toplam triptaz ölçümleri yararlıdır. Triptaz seviyesindeki bir artış, semptomların başlamasından 30 dakika sonra ölçülebilir. Triptazın yarı ömrü yaklaşık 120 dakikadır. Başlangıç seviyeleriyle karşılaştırmayı mümkün kılmak için, reaksiyondan 2 gün sonra yeni bir numune alınmalıdır (71).

Bununla birlikte, serum triptazı belirleme duyarlılığı hala oldukça düşüktür ve normal değerler anafilaksiyi dışlayamaz (16).

2.6.4.2. Histamin

Ani ve diğer bazı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında histaminin varlığı ve biyolojik rolü iyi bilinmektedir. İn vitro ilaçla yüklemekten sonra lökositlerinden salınan histamin konsantrasyonları nadiren rutin olarak ölçülür. Bunun sebebi ise histaminin metiltransferaz ile hızlı metilasyonu ve diamin oksidaz ile oksidasyonu nedeniyle histaminin plazmadaki yarı ömrü kısa olmasıdır (yaklaşık 1-2 dakika). Diğer yandan özellikle anafilaksi gibi acil bir durumda reaksiyondan sonra kan numunesi almak zordur ve ciddi zaman kısıtlamaları vardır; yanlış pozitif sonuçların, kan örnekleme alınımı sırasında hücrelerin, özellikle de bazofillerin lizisi ardından olası olduğu varsayılır ve histamine yönelik testlerin genellikle teknik ve pratik eksiklikleri vardır (16).

2.6.4.3. Hücresel alerjen uyarım testi (CAST)

CAST, bazofiller üzerindeki hücresel membran markörlerinin ekspresyonunu ölçmek için uygun bir analitik tekniktir. Bu teknik ilk olarak yaklaşık 25 yıl önce perioperatif alerji teşhisi için tanımlanmıştır (72,73).

Şu anda, hücresel alerjen uyarım testi (CAST), perioperatif anafilaktik reaksiyonların teşhisi için CD63 kullanılarak bazofil aktivasyonunun akış sitometrisi ile analizi ile umut verici bir araç kullanılmaktadır (74,75). Özgünlüklerin yüksek olduğu gösterilmiştir (%93 - %100), ancak nöromusküler bloke edici ajanlardan (NMBA) kaynaklanan alerji tanısında CAST'ı değerlendiren çeşitli çalışmalarda duyarlılıkların değiştiği (%63 - %89,7) bildirilmiştir (76,77).

CAST testi, inhalasyon alerjileri, böcek zehirlerine karşı alerjiler,

yiyecekler, mesleki alerjenler ve çeşitli ilaçlar gibi çeşitli endikasyonlar ile alerji teşhisinde kullanılmıştır fakat testin etkinliği, ilaç alerjilerinin kesin tanısı için yetersiz kalmıştır.

2.6.4.4. İlaça Özgü İmmünoglobulin E Antikorları

Serumda spesifik IgE'nin saptanması, belirli bir alerjene karşı duyarlılığın kanıtını sağlar ve güvenilir bir alerjik reaksiyon öyküsü ile birlikte alerji teşhisini destekleyebilir. Bununla birlikte, birçoğunun oldukça spesifik olduğu gösterilmiş olmasına rağmen , in vivo testlere kıyasla duyarlılığı düşüktür. Duyarlılığının düşük olması, bazı klinik durumlardaki "prick" ve intradermal deri testine uygun hastaları seçmek için bir tarama aracı olarak kullanılan bu testlerin kullanımını sınırlamıştır (78).

İlaça özgü IgE, birkaç immünolojik test yöntemi kullanılarak serumda tespit edilebilir. Bunlar, radyoallergosorbent testi (RAST), enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) veya floresenzim immünolojik testi (FEIA) içerir. RAST artık büyük ölçüde ELISA ve FEIA yöntemlerinin yerini almıştır. Bu testlerde, bir taşıyıcı proteine bağlanabilen alerjen, katı fazlı bir polimer içine gömülür. Daha sonra hastanın serumu alerjenle inkübe edilir ve serumda spesifik IgE varsa, alerjene bağlanır. Sonrasında ise kullanılan yöntemle bağlı olarak bir enzim ya da radyoaktif veya floresan etiket ile etiketlenmiş anti-human IgE molekülleri kullanılarak tespit edilebilir (79).

İlaça özgü IgE testlerinde, özellikle beta-laktam antibiyotiklerde duyarlılıkla ilgili sorunlar daha belirgindir (80). Az sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmalarda, in vitro olarak penisiline özgü IgE'nin saptanması için üçüncü nesil testlerin özgüllüğünü ve duyarlılığını değerlendirmiştir. Bu çalışmalarda penisiline özgü IgE için nispeten yüksek özgüllük (%97-%100) ancak daha düşük duyarlılık (%29-%68) ile sonuçlanmıştır (78,81).

2.6.4.5. Bazofil Aktivasyon Testi

Bazofil Aktivasyon Testi (BAT), bazofillerin ilaca bağlı aktivasyonunu ölçen bir yöntemdir. CD63 veya CD203c gibi bazofil aktivasyon markörlerinin hücre yüzeyi ekspresyonundaki değişiklikler, sitometri kullanılarak ölçülebilir (82). BAT'ın kullanıldığı klinik durumlar, havadaki alerjenler (polenler, ev tozu akarı ve hayvan tüyleri), çeşitli yiyecekler ve hymenoptera zehiri dahil olmak

üzere bir dizi farklı IgE aracılı alerjiler için gösterilmiştir. BAT şu anda klinik uygulamada rutin olarak kullanılmamaktadır, ancak özellikle şüpheli sonuçların elde edildiği durumlarda, ilaç alerjisinin değerlendirilmesinde deri testlerine ve spesifik IgE testine ek olarak araştırılmıştır. Bir seferde birden fazla ilaç test edilebildiğinden, ilgili ilaçlarla potansiyel çapraz reaktiviteyi incelemek de mümkündür (83). Bununla birlikte, iyi özgüllüğe sahip olmasına rağmen, ilaç alerjilerinde BAT için bildirilen duyarlılık düşüktür.

BAT kullanımı, başta nöromuskuler bloke edici ajanlar olmak üzere, beta-laktam antibiyotikler ve NSAID'ler gibi sınırlı sayıda ilaçta incelenmiştir. Nöromuskuler bloke edici ajanlar için, bildirilen duyarlılık %36 ila %86 arasında değişir ve bildirilen özgüllük %81 ila %100 arasındadır. Beta-laktam antibiyotikler için, bildirilen duyarlılık %22 ile %55 arasında ve özgüllük %79 ile %100 arasında değişmektedir. NSAID'ler, %17 ile %70 arasında değişen duyarlılık ve %40 ile %100 arasında değişen özgüllük rapor edilmiştir (82). BAT'ın klinik kullanımı için maliyet etkinliği ve klinik karar verme üzerindeki etkisinin değerlendirildiği daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (84).

2.6.4.6. Lenfosit Transformasyon Testi

Lenfosit transformasyon testi (LTT), T hücrelerinin de dahil olduğu ani olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının veya şiddetli IgE aracılı reaksiyonların araştırılmasına yönelik bir in vitro testtir. Test, aktivasyon belirteçlerinin çoğalmasını veya ekspresyonunu değerlendirerek hücrelerin ilaca özgü uyarılmasını ölçer. LTT oldukça karmaşık bir testtir ve saf ilaç maddesi ve deneyimli personel gerektirir. Bu nedenle kullanılan merkezler sınırlıdır. Testin özgüllüğü iyidir (>%90). Duyarlılık, reaksiyonun türüne bağlıdır ve genel olarak düşüktür (yaklaşık %30). Bu test genellikle akut olaydan 1 ila 6 ay sonra yapılır. Bununla birlikte, Japonya'dan gelen veriler, büllöz deri hastalıklarında testlerin hastalığın ilk haftalarında daha sık pozitif olduğunu göstermektedir (85).

Lenfosit transformasyon testleri, hücre aracılı ilaç reaksiyonlarının retrospektif göstergeleri olarak kullanılabilir ancak bu testlerin pozitif ve negatif prediktif değerlerinin belirlenememesi ve çoğu tıp merkezinde mevcut

olmaması kullanımını sınırlandırmıştır (8).

Alerjik ilaç reaksiyonlarına genel tanı yaklaşımı Tablo-6 da özetlenmiştir.

2.7. İlaç Alerjilerinde Yönetim ve Tedavi

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları için tedavi, büyük ölçüde destekleyici ve semptomatiktir. İlk yapılması gereken şüpheli ilacın derhal kesilmesidir. Sıklıkla klinik belirtiler, ek bir tedaviye gerek kalmadan, önemli morbidite olmaksızın birkaç gün veya hafta içinde regrese olur. Reaksiyon şiddetli değilse ve birden fazla ilaç şüpheli ise ilaçların tek tek kesilmesi durumu netleştirebilir.

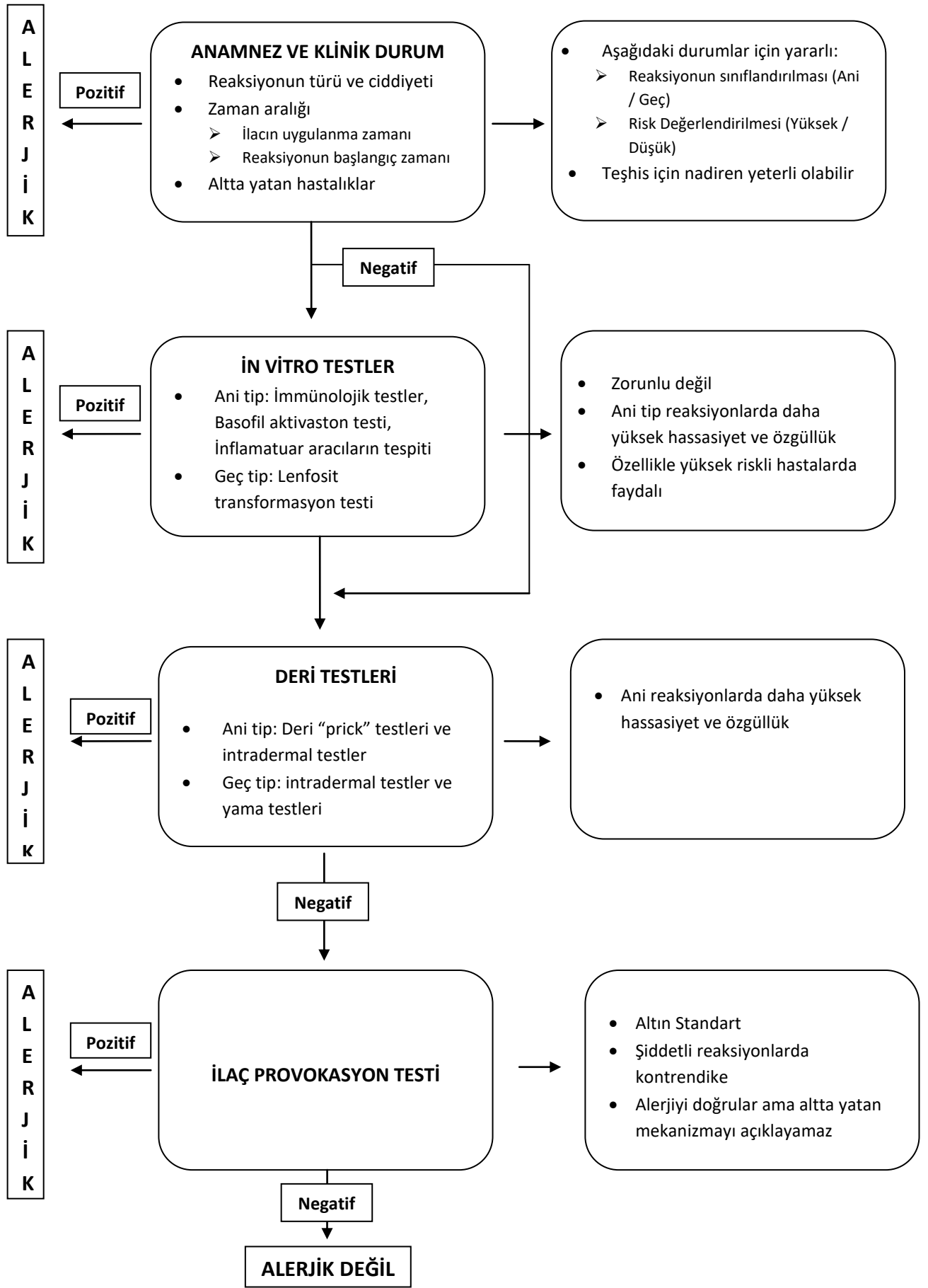
Dermatolojik semptomlar için topikal kortikosteroidler ve oral antihistaminikler kullanılabilir. Anafilaksi durumunda, tercih edilen tedavi, uyluğun lateraline intramüsküler enjeksiyonla uygulanan epinefrindir. Sistemik kortikosteroidler ise, şiddetli ilaç aşırı duyarlılığı vakalarında iyileşmeyi hızlandırabilir. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi şiddetli ilaç reaksiyonlarını ek yoğun tedaviler gerektirir. Yüksek doz steroidler ve intravenöz immünglobulin (IVIG), bu gibi klinik durumlarda kullanan tedavi modalitelerindedir (8,86).

İlaç alerjisi olan bireye, ilaç tedavisi başlanırken benzer yapısal özellikleri olan ilaçlar arasındaki çapraz reaksiyona dikkat edilmelidir. Ağızdan kullanılan ilaçlara göre parenteral ve topikal ilaçlar daha çok duyarlaştırıcıdır. Çapraz reaksiyona sebep olmayan bir ilacın bulunamaması durumunda hastaya ilaç desensitizasyonu ile uygulanır. İlaç desensitizasyonu hastanın ilaca yanıtının değiştirilmesidir, bu yol ile güvenli tedavi sağlanır. İlaç toleransı ilacın artan dozlarda uygulanmasıyla sağlanmaktadır. Fakat ilaca tolerans durumu, hasta özgül ilacı almaya devam ettiği süre boyunca geçerlidir. Duyarsızlaştırmanın başarılı olabileceği ilaçlar arasında allopurinol, ko-trimoksazol, b-laktam antibiyotikler ve sisplatin bulunur (87).

2.8. İlaç Alerjilerinin Önlenmesi

Alerjik ilaç reaksiyonlarının önlenmesinde yapılması gerekenler;

- i. ayrıntılı anamnez ile bireyin risk faktörlerinin belirlenmesi,
- ii. çapraz reaksiyona sebep olan ilaçlardan kaçınılması,
- iii. alerjik ilaç reaksiyonunu öngörebilen testlerin uygulanması,
- iv. gereksiz antibiyotik kullanılmaması,
- v. kontrendikasyon yok ise ağızdan antibiyotik kullanılması,
- vi. çoklu ilaç kullanımından kaçınılması ve
- vii. tıbbi kayıtlara alerjik ilaç reaksiyonunun işlenmesi şeklinde özetlenebilir (88).



Şekil-4: Alerjik ilaç reaksiyonlarına genel tanı yaklaşımı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yeri ve Popülasyonu

Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi ve T.C Sağlık Bakanlığı'na bağlı olarak hizmet veren 36 No'lu Ertuğrul Eğitim Aile Sağlığı Merkezi'ne başvuran yetişkin bireyler üzerinde yapılan bir anket çalışmasıdır. Çalışma için etik kurul onayı Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından verilmiştir (Tarih:24.06.2020 ve Karar No: 2020-11/8). Ayrıca Bursa İl Sağlık Müdürlüğü'nden çalışma izini alınmıştır (Tarih: 31.08.2020). Etik kurul örneği ve Bursa İl Sağlık Müdürlüğü'nden alınan izin ekte yer almaktadır (EK-1, EK-2). Çalışmaya katılan bireylerden gönüllülük ilkesine dayanan bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Örneklem seçimi; çalışmanın başlangıcında Ertuğrul Eğitim Aile Sağlığı Merkezi'ne kayıtlı toplam nüfus 2562 olarak tespit edildi ve anketin uygulanacağı kişi sayısına karar vermek için daha önce yapılan çalışmalarda belirlenen ilaç alerji görülme oranı 0,078 referans alınarak $\alpha=0,01$ anlam seviyesinde ve $d=0,05$ hata payında örneklem büyüklüğü $n=188$ olarak hesaplanmıştır.

3.2. Veri Toplama Yöntemi

Konu ile veri toplama aracının geliştirilmesi için literatür taraması yapılmış, "Avrupa İlaç Alerjisi Çalışma Grubu (European Network for Drug Allergy, ENDA) İlaç Aşırı Duyarlılık Anketi"nden (89) yararlanılarak anket formu oluşturulmuştur. Kullanılan anket formu (EK-4) ve katılımcıların doldurması için hazırlanmış olan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu EK-3'te yer almaktadır. Çalışmaya katılma kriterleri olarak 36 No'lu Ertuğrul Eğitim Aile Sağlığı Merkezi'ne kayıtlı nüfusta olmak, 18 yaşından büyük olma ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmak belirlenmiştir. Çalışmadan dışlanma

kriterleri anketi eksik doldurmak ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak olarak belirlenmiştir.

Anket formu toplamda 44 sorudan ve 3 bölümden oluşmuştur.

1.Bölüm; kişilerin sosyodemografik özelliklerinin incelendiği 5 sorudan oluşan genel bilgiler kısmıdır. Cinsiyet, yaş, meslek, öğrenim durumu ve gelir düzeyi sorgulanmıştır.

2.Bölüm; kişilerin kronik hastalıklarının ve ilaç alerji öykülerinin sorgulandığı 17 sorudan oluşan kısım.

3.Bölüm; kişilerin ilaç alerjileri hakkında bilgi düzeyi ve tutumlarının sorgulandığı 22 sorudan oluşan kısım.

Ölçekte yer alan bir sorunun, homojen yapı gösteren bir bütünü ifade edip etmediğini araştıran Cronbach's Alpha güvenilirlik analizi ölçeğimize uygulanmış olup Cronbach's Alpha değeri 0,897 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre ölçek güvenilir bulunmuştur.

Anket yüz yüze görüşme esnasında araştırmacı tarafından doldurularak uygulandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki veriler için tanımlayıcı istatistikler (frekans, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler) kullanıldı, veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınıandı. Değişkenler ki kare, Yates düzeltilmiş ki kare (Chi square test with Yates correction) ve Fisher kesin olasılık (Fisher's exact probability) testleri ile araştırıldı. Normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı olarak 0,05 alındı ve "p<0,05" olan değerler anlamlı olarak kabul edildi. Verinin istatistiksel analizi SPSS23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statics for Windows, Version23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma Temmuz 2020 – Kasım 2020 ayları arasında Ertuğrul Eğitim Aile Sağlığı Merkezi'nde yürütüldü. O dönemde başvuran 210 yetişkin bireye yüz yüze görüşme yöntemi ile anketler uygulandı. Anket sorularını cevaplamayı yarıda bırakan 19 kişi çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 191 kişinin 76'sı (%39,8) erkek, 115'i (%60,2) ise kadınlardan oluşmaktadır (Tablo-7). Katılımcıların yaş dağılımı 17-30 yaş arasında 86 (%45) kişi, 31-45 yaş arasında 36 (%18,8) kişi, 46-64 yaş aralığında 53 (%27,7) kişi ve 65 yaş üstü 16 (%8,4) kişi şeklindedir.

Çalışmaya katılan kişilerin meslek, öğrenim durumu ve gelir düzeyi dağılımı Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6: Katılımcıların demografik özelliklerinin dağılımı.

Demografik Özellikler		n=191	%
Cinsiyet	Erkek	76	39,8
	Kadın	115	60,2
Yaş	17-30	86	45
	31-45	36	18,8
	46-64	53	27,7
	65 yaş ve üstü	16	8,4
Meslek	Ev hanımı-Çalışmıyor	81	42,4
	İşçi	24	12,6
	Memur	36	18,8
	Emekli	41	21,5
	İşveren-Esnaf	9	4,7
Öğrenim Durumu	İlköğretim	45	23,6
	Lise	40	20,9
	Üniversite	106	55,5
Gelir Düzeyi	Düzenli geliri yok	61	31,9
	Asgari ücretten daha az	12	6,3
	Asgari ücret	14	7,3
	2000-5000 ₺	61	31,9
	5000 ₺ üstü	43	22,5

Çalışmaya katılan 191 kişinin 104'ü(%54), en az bir kronik hastalığının olduğunu belirtmiştir (Tablo-7).

Toplam 104 kronik hastalığı olan katılımcı arasında en çok bulunan kronik hastalık, %39,4 ile hipertansiyon olmuştur. Diğer tüm kronik hastalıkların dağılımı Tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Kronik hastalık varlığı.

Kronik Hastalık	n=191	%
Var	104	54,5
Yok	87	45,5

Tablo-8: Kronik hastalık dağılımları.

Kronik Hastalıklar	n=245 ^a	%
Hipertansiyon	41	39,4
Hipotiroidi	18	17,3
Depresyon	10	9,6
Diabetes Mellitus	21	20,2
Hiperlipidemi	17	16,3
Migren	13	12,5
B.Prostat Hiperplazisi	1	1,0
Astım	17	16,3
Kronik Rinosinusit	1	1,0
Demir Eksikliği Anemisi	19	18,3
Panik Bozukluk	8	7,7
Peptik Ülser	13	12,5
Romatoid Artrit	0	0,0
Koroner Arter Hastalığı	5	4,8
Epilepsi	1	1,0
G.Reflü Hastalığı	23	22,1
Lomber Disk Hernisi	13	12,5
Diğer	24	23,1

a: Çoklu yanıt olduğu için "n" sayısı örneklem hacmini geçmektedir.

Katılımcılardan 54 (%28,3) kişide alerjik hastalık öyküsü mevcuttu (Tablo-9). Alerji öyküsü olan kişilerin hangi alerjik hastalığa sahip oldukları sorgulandığında %50'si alerjik rinit, %25,9'u astım, %25,9'u besin alerjisi,

%15,5'i ürtiker, %12,1'i atopik dermatit, %12,1'i alerjik konjonktivit, %3,4'ü anafilaksi ve %19'u ise diğer cevabını vermiştir (Tablo-10).

Tablo-9: Alerjik hastalık varlığı.

Alerjik Hastalık	n=191	%
Var	54	28,3
Yok	137	71,7

Tablo-10: Alerjik hastalık dağılımı.

Alerjik Hastalık	n=95 ^a	%
Alerjik Rinit	29	50
Astım	15	25,9
Atopik Dermatit	7	12,1
Ürtiker	9	15,5
Besin Alerjisi	15	25,9
Alerjik Konjonktivit	7	12,1
Anafilaksi	2	3,4
Diğer	11	19,0

a: Çoklu yanıt olduğu için "n" sayısı örneklem hacmini geçmektedir.

Çalışmaya katılan kişilere sorulan alerjik hastalık öyküsü sorusunda cevap kısmında yer alan hastalıklar dikkate alınarak, kişilerin ailelerindeki alerjik hastalık durumu sorgulandığında ise %34'ü "Var", %66 ise "Yok" cevabını vermiştir (Tablo-11).

Tablo-11: Ailede alerjik hastalık durumu.

Ailede alerjik hastalık öyküsü	n=191	%
Var	65	34
Yok	126	66

Ailelerinde alerjik hastalık öyküsü olan bireylere, ailelerinde kimlerin alerjik hastalık öyküsü olduğu sorulduğunda ise %33,8'i "anne", %21,6'sı

“çocuk” %15,4 “diğer”, %20’si “kardeş”, %9,2’si ise “baba” cevabını vermiştir (Tablo-12).

Tablo-12: Ailede alerjik hastalık öyküsü olanların yakınlık derecesi.

Yakınlık derecesi	n=55	%
Anne	22	33,8
Baba	6	9,2
Kardeş	13	20
Çocuk	14	21,6
Diğer	10	15,4

Çalışmaya katılan kişilerin ailesinde ilaç alerji öyküsü sorgulandığında %17’si (33) var, %83’ü (158) ise yok cevabını vermiştir (Şekil-5).



Şekil-5: Ailede ilaç alerji öyküsü.

Ailede ilaç alerjisi öyküsü olan bireylere, ilaç alerjisi öyküsü olan yakınlarının derecesi sorgulandığında ise en çok cevap %45,5 oran ile “anne” olurken onu izleyen cevap ise %21,2 ile “baba” olmuştur (Tablo-13).

Tablo-13: Ailede alerjik hastalık öyküsü olanların yakınlık derecesi.

Yakınlık derecesi	n=33	%
Anne	15	45,5
Baba	7	21,2
Kardeş	2	6,1
Çocuk	2	6,1
Diğer	7	21,2

Ailede ilaç alerjisi öyküsü olan bireylerin hangi ilaç gruplarına karşı alerjisi olduğu sorgulandığında %56,4 ile antibiyotik, %17,9 ile antigribal ve %25,6 ile diğer ilaçlar belirtilmiştir (Tablo-14).

Tablo-14: Ailede alerjik hastalık öyküsü olanların alerji gelişen ilaç grupları.

İlaç grupları	n	%
Antibiyotik	22	66,7
Antigribal	7	21,2
Diğer	10	30,3
Toplam ^a	39 ^a	

a: Bu soruda çoklu işaretleme yapıldığı için "n" sayısı örneklem hacmini geçmektedir.

Şekil-6'da görüldüğü gibi çalışma grubunda yer alan kişilerin ilaç alerji öyküsü sorulduğunda 27 (%14) kişi var cevabını verirken, 164 (%86) ise yok demiştir.



Œekil-6: İlaç alerji yks

İlaç alerjisi öyküsü olan kiŒilere hangi ilaç gruplarına ilaç alerjisi olduğunu sorduğumuzda 19 (%70,4) kiŒi antibiyotik, 6 (%22,2) kiŒi antigribal, 7 kiŒi (%25,9) diğer Œeklinde cevaplamıŒtır (Tablo-15).

Tablo-15: Alerji geliŒen ilaç grupları.

İlaç grupları	n	%
Antibiyotik	19	70,4
Antigribal	6	22,2
Diğer	7	25,9
Toplam ^a	32 ^a	

a:çoklu yanıt olduğu için “n” sayısı örnekleme hacmini geçmektedir.

İlaç alerjisi öyküsü olan kiŒilere, alerji geliŒen ilacın uygulanıŒ yolu sorgulandığında %74,1’ ağızdan, %44,4’ ise damar / kas içine enjeksiyon ile cevabını vermiŒtir (Tablo-16).

Tablo-16: Alerji gelişen ilacın uygulanış yolu.

İlaç uygulanış yolu	n	%
Ağızdan	20	74,1
Damar/Kas içi enjeksiyon ile	12	44,4
Cilt üzerine	0	0
Diğer	0	0
Toplam ^a	32 ^a	

a:Çoklu yanıt olduğu için "n" sayısı örneklem hacmini geçmektedir.

İlaç alerjisi görüldüğü bildirilen olgularda ortaya çıkan klinik bulguların dağılımı Tablo-17'de verilmiştir. Deri bulguları olarak maküler döküntü, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem, büllöz reaksiyon, solunum sistemi bulguları olarak öksürük, nefes darlığı, hışırtı, burun akıntısı, kardiyovasküler sistem bulguları olarak taşikardi, hipotansiyon ve gastrointestinal sistem bulguları olarak bulantı, kusma, karın ağrısı ve nörolojik sistem bulguları olarak korku-panik, baygınlık hissi, uyuşma, terleme ile ilgili sorular soruldu.

Tablo-17: İlaç alerjisi ile ortaya çıkan klinik bulgular.

Klinik bulgular	n	%
Kaşıntı	14	51,9
Ürtiker	9	33,3
Anjiyoödem	3	11,1
Maküler Döküntü	12	44,4
Büllöz Reaksiyon	2	7,4
Nefes Darlığı	9	33,3
Öksürük	2	7,4
Hapşırma	2	7,4
Burun Akıntısı	1	3,7
Bulantı-Kusma	4	14,8
Karın Ağrısı	3	11,1
Taşikardi	3	11,1
Hipotansiyon	3	11,1
Korku-Panik	4	14,8
Baygınlık Hissi	5	18,5
Uyuşma	7	25,9
Terleme	5	18,5
Toplam ^a	88 ^a	

a:Çoklu yanıt olduğu için "n" sayısı örneklem hacmini geçmektedir.

İlaç alerjisi öyküsü olan kişilere, alerji sonrası oluşan bulgu ve belirtilerin ortaya çıkış süreleri ile bu bulgu ve belirtilerin ne kadar süre ile devam ettiği sorgulandığında verilen yanıtlar Tablo-18'de gösterilmiştir.

Tablo-18: İlaç alerjisi sonrası bulgu ve belirtilerin ortaya çıkış ve devam süreleri.

	Zaman	n=27	%
İlaç alerjisi sonrası bulgu ve belirtilerin ortaya çıkış süresi	30 dakika içerisinde	17	63,0
	1 ila 3 saat arasında	5	18,5
	3 ila 72 saat arasında	5	18,5
İlaç alerjisi sonrası bulgu ve belirtilerin devam etme süresi	4 saatten az	12	44,4
	1 ila 7 gün arasında	15	55,6
	7 günden fazla	0	0

İlaç alerjisi öyküsü olan kişilere, ilaç alerjisine sebep olan ilacın tekrar kullanımı sonucu, daha öncekine benzer şekilde alerjik reaksiyon gelişip gelişmediği sorulduğunda %88,9'u "Evet", %11,1'i ise "Hayır" cevabını vermiştir (Tablo-19).

Tablo-19: İlaç alerji öyküsü olan kişilerde ilaç alerjisine sebep olan ilacın tekrar kullanımı ile reaksiyon gelişmesi.

Reaksiyon durumu	n=27	%
Evet	24	88,9
Hayır	3	11,1

İlaç alerjisi öyküsü olan bireylere, ilaç alerji tanı ve tedavilerinin hangi sağlık kuruluşunda yapıldığı sorgulandığında, %33,3'ü "Acil Serviste", %29,6'sı "Devlet Hastanesinde", %22,2'si "Aile Sağlığı Merkezinde" ve %14,8'i ise "Üniversite Hastanesinde" cevabını vermiştir (Tablo-20).

Tablo-20: İlaç alerji öyküsü olan kişilerde tanı ve tedavinin yapılma yeri.

Sağlık Kurumları	n=27	%
Aile Sağlığı Merkezinde	6	22,2
Acil Serviste	9	33,3
Devlet Hastanesinde	8	29,6
Üniversite Hastanesinde	4	14,8

Çalışmaya katılan kişilere ilaç kullanmadan önce olası yan etkiler ve alerjik reaksiyonlar hakkında bilgi edinmek için ilaç prospektüsünü okuyup okumadıklarını sorulduğunda, %77'si okuduğunu, %23'ü ise okumadığını belirtti (Tablo-21).

Tablo-21: Prospektüs okuma sıklığı.

Prospektüs Okuma	n=191	%
Evet	147	77,0
Hayır	44	23,0

Çalışmaya katılan kişilere herhangi bir sebeple alerjiye yönelik deri veya kan testi yapılıp yapılmadığı sorulduğunda, %25,1'i yaptırdığını, %74,9'u ise yaptırmadığını belirtti (Tablo-22).

Tablo-22: Alerji testi yaptıрма öyküsü.

Test yaptıрма durumu	n=191	%
Evet	48	25,1
Hayır	143	74,9

Alerji testi yaptıрма öyküsü olan kişilerin test sonuçları sorgulandığında %37,5'inin bitki polenlerine, %35,4'ünün ev tozu akarına karşı alerjisi olduğunu, %35,4'ü ise herhangi bir alerji saptanmadığını belirtti (Tablo-22).

Tablo-23: Alerji testi yaptıran kişilerin test sonuçları.

Test Sonuçları	n	%
Alerji saptanmadı	17	35,4
Bitki polenleri	18	37,5
Ev tozu akarı	17	35,4
Küf, mantar sporları	8	16,7
Kedi, köpek	10	20,8
Besin	10	20,8
Lateks	4	8,3
Diğer	8	16,7
Toplam ^a	92 ^a	

a:Çoklu yanıt olduğu için "n" sayısı örneklem hacmini geçmektedir.

Alerji testi yaptıranma öyküsü olan kişilerin test sonuçları sorgulandığında %37,5'inin bitki polenlerine, %35,4'ünün ev tozu akarına karşı alerjisi olduğunu, %35,4'ü ise herhangi bir alerji saptanmadığını belirtti (Tablo-22).

Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyetleri ile ilaç alerjisi öyküsü ile arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Buna göre kadın cinsiyete sahip kişilerde ilaç alerji görülme sıklığı daha yüksektir (p=0,011) (Tablo-24).

Tablo-24: Bireylerin cinsiyetinin ilaç alerji öyküsü ile karşılaştırılması.

Cinsiyet	İlaç alerji öyküsü		p değeri
	Var	Yok	
Erkek	5	71	0,011 ^a
Kadın	22	93	

a: Ki-kare testi

Çalışmaya katılan bireylerin alerjik hastalık öykülerinin olması ile ilaç alerjisi öyküsü olması arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Buna göre alerjik hastalık öyküsü olan bireylerde ilaç alerji görülme sıklığı daha yüksektir (p<0,001) (Tablo-25).

Tablo-25: Alerjik hastalık öyküsü olan bireylerin ilaç alerji öyküsü ile karşılaştırılması.

Alerjik hastalık öyküsü	İlaç alerji öyküsü		p değeri
	Var	Yok	
Var	18	36	<0,001 ^a
Yok	9	128	

a: Ki-kare testi

Çalışmaya katılan bireylerin ailelerinde ilaç alerji öyküsü olması ile ilaç alerjisi öyküsü arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Buna göre ailesinde ilaç alerjisi öyküsü olan bireylerde ilaç alerji görülme sıklığı daha yüksektir ($p<0,001$) (Tablo-26).

Tablo-26: Alerjik hastalık öyküsü olan bireylerin ilaç alerji öyküsü ile karşılaştırılması.

Ailede İlaç Alerji Öyküsü	İlaç alerji öyküsü		p değeri
	Var	Yok	
Var	15	18	<0,001 ^a
Yok	12	146	

a: Ki-kare testi

Çalışmaya katılan bireylerden ilaç alerji öyküsü olanlar ile prospektüs okuma davranışı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,112$) (Tablo-27).

Tablo-27: İlaç alerji öyküsü olan bireylerin prospektüs okuma davranışı.

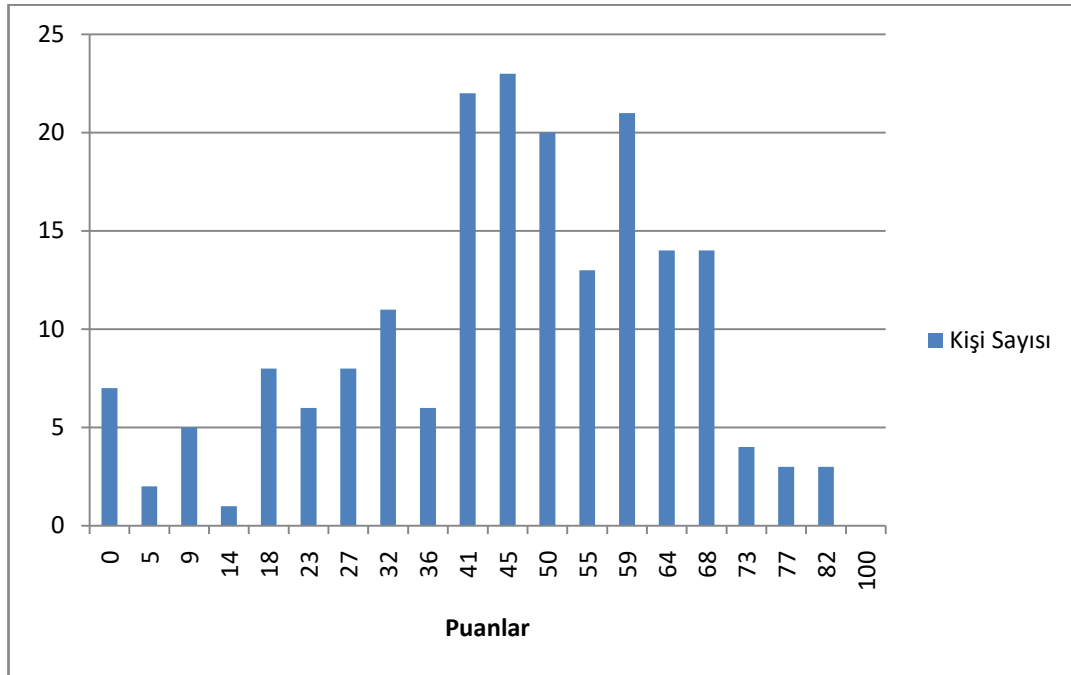
İlaç alerji öyküsü	İlaç prospektüsü okuma		p değeri
	Evet	Hayır	
Var	24	3	0,112 ^a
Yok	123	41	

a: Ki-kare testi

Anketimizin son bölümünde katılımcıların ilaç alerjisi hakkındaki bilgi düzeyini ölçmeyi amaçlayan öncüller bulunmaktadır.

İlaç alerjisi hakkındaki bilgi düzeyini ölçmeyi amaçlayan ifadeler verilen cevaplar doğrultusunda “İlaç alerjisi bilgi düzeyi puanı” hesaplanmıştır. Sorulara verilen doğru cevaplar “1 puan”, yanlış cevaplar ise “0 puan” kabul edilerek tüm cevaplar toplanmış ve 0-22 arasında değişen bir puan elde edilmiştir. Ardından bu puan standart hale getirilmek amacıyla 100'lük sisteme çevrilmiştir.

Elde edilen ilaç alerjisi genel bilgi düzeyi puanları 0 ile 100 arasında değişmekte olup, katılımcıların ortalama $45,26 \pm 18,82$ puan aldıkları saptanmıştır. Katılımcıların ilaç alerjisi bilgi düzeyini ölçen sorulara verdikleri cevaplar Tablo-28'de, puan dağılımları ise Şekil-8'de gösterilmiştir.



Şekil-7: Katılımcıların ilaç alerjisi bilgi düzeyi puan dağılımları.

Katılımcıların en çok doğru bildiği soru, %80,63 ile “İlaç alerjisi tedavisinde ilk yapılacak olan, alerjiye sebep olan ilacın kesilmesidir” sorusudur. Sonrasında %80,10 ile “İlaç alerjisi olan bireyin ilacı aldıktan sonra ortaya çıkan bulguları herkeste aynıdır” sorusu gelmektedir. En az bilinen soru ise %11,52 ile “İlaç testi size etkili ve güvenli bir ilaç bulmak için yapılır” olmuştur.

Tablo-28: İlaç alerjisi bilgi düzeyini ölçen sorulara verilen cevapların dağılımları.

İlaç alerjisi hakkında bilgi düzeyi soruları	Katılıyorum		Katılmıyorum		Fikrim yok	
	n	%	n	%	n	%
İlaç alerjisi tamamen iyileşebilir.	65	34,03	74*	38,74*	52	27,23
Sadece belli ilaçlar ilaç alerjisi yapar.	97	50,79	67	35,08	27	14,14
İlaç alerjisi olan bireyin ilacı aldıktan sonra ortaya çıkan bulguları herkeste aynıdır.	17	8,90	153	80,10	21	10,99
Alerjik ilaç reaksiyonu gelişme riski, ilacın yüksek dozlarda kullanımı sonrasında artmıştır.	93	48,69	51	26,70	47	24,61
Alerjinin ilaç içtikten ne kadar süre sonra ortaya çıktığı önemlidir.	124	64,92	18	9,42	49	25,65
İlaç alerjisi ilacı aldıktan günler sonra ortaya çıkabilir.	99	51,83	51	26,70	41	21,47
Uzun süreli ve sık ilaç kullanımı ilaç alerjisi gelişimi için risk oluşturur.	103	53,93	46	24,08	42	21,99
İlaç kullanıldıktan sonra ortaya çıkan tüm reaksiyonlar alerjiktir.	28	14,66	123	64,40	40	20,94
Antibiyotik alerjisi olduktan sonra ağrı kesici de içilmemelidir.	50	26,18	79	41,36	62	32,46
İlacın uygulanış yolu(ağızdan,kas veya damar içine) alerji gelişiminde önemli değildir.	45	23,56	94	49,21	52	27,23
İlacın kimyasal yapısının komplike yada basit olmasının ilaç alerjisi ile ilişkisi yoktur.	32	16,75	95	49,74	64	33,51
Ailesel genetik yatkınlık, ilaç alerjisi riskini artırmaz.	27	14,14	123	64,40	41	21,47
Kişinin ek hastalık/hastalıklarının olması, ilaç alerjisi gelişme riskini artırabilir.	133	69,63	24	12,57	34	17,80
İlaç alerjisi, ilacı kullanmadan önce öngörülebilir/bilinebilir.	68	35,60	80	41,88	43	22,51
Belirli bir cilt testi veya kan testi ile hangi ilaçlara alerjinizin olduğunu tayin eden tarama testi vardır.	103	53,93	29	15,18	59	30,89
Her ilacı kullanmadan önce ilaç alerji testi yaptırılmalıdır.	57	29,84	84	43,98	50	26,18
İlaç testinin yapılması için alerji gelişen ilacın ne olduğu bilinmelidir.	128	67,02	15	7,85	48	25,13
İlaç testi size etkili ve güvenli bir ilaç bulmak için yapılır.	126	65,97	22	11,52	43	22,51
İlaç testi sırasında hafiften ciddiye kadar değişen alerjik tepkiler olabilir.	136	71,20	12	6,28	43	22,51
İlaç testi negatif çıkan kişiler günler, aylar,yıllar sonra aynı ilacı kullandığında alerjik reaksiyon oluşabilir.	126	65,97	10	5,24	55	28,80
İlaç alerjisi tedavi edilebilir bir hastalıktır.	90	47,12	48	25,13	53	27,75
İlaç alerjisi tedavisinde ilk yapılacak olan, alerjiye sebep olan ilacın kesilmesidir.	65	80,63	11	5,76	26	13,61

*Doğru cevaplar tabloda kalın ve italik olarak verilmiştir.

Sosyodemografik özelliklere göre ilaç alerjisi bilgi düzeyi puanları Tablo-29'da gösterildi. Cinsiyet ile ilaç alerjisi bilgi düzeyi puanı ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,166$). Yaş ile ilaç alerjisi bilgi düzeyi puanı ilişkisi incelendiğinde ise 65 yaş ve üstü gruba karşılık diğer yaş gruplarının ilaç alerjisi bilgi düzeyi puanı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,01$). Gelir düzeyi ile ilaç alerjisi bilgi puanı düzeyi arasında da anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p<0,001$).

Tablo-29: Sosyodemografik özelliklere göre ilaç alerjisi bilgi düzeyi puanlarının değerlendirilmesi.

Sosyodemografik özellikler		n=191	İlaç alerjisi bilgi düzeyi puanı		p değeri
			Min-Maks (Medyan)	Ort±SS	
Cinsiyet	Erkek	76	0-77 (45.45)	42.88±18.84	0,166 ^b
	Kadın	115	0-82 (50.00)	46.84±18.73	
Yaş	17-30 yaş	86	0-82 (45.45)	45.93±15.14	0,01 ^a
	31-45 yaş	36	0-82 (45.45)	44.82±22.19	
	46-64 yaş	53	0-73 (54.55)	50.43±16.94	
	65 yaş ve üstü	16	0-68 (22.73)	25.57±23.11	
Gelir Düzeyi	Düzenli gelir yok	61	9-82(40.91)	41.33+16.29	<0,001 ^a
	< Asgari ücret	12	0-68(45.45)	39.49+21.40	
	Asgari Ücret	14	0-77(45.45)	46.75+19.80	
	2000-5000 TL	6	27-64(45.45)	46.21+8.84	
	5000 TL>	43	0-82(59,09)	53.28+16.37	

a: Kruskal Wallis testi

b: Mann Whitney U testi

Katılımcıların komorbid hastalık öyküsü ile ilaç alerjisi bilgi düzeyi puanları analiz edildi (Tablo-30). Komorbid hastalık öyküsü ile ilaç bilgi düzeyi puanı ilişkisi incelendiğinde, herhangi bir hastalık tanısı almış olanların ilaç alerjisi bilgi düzeyi puanı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,024$). Alerjik hastalık öyküsü ile ilaç bilgi düzeyi puanı ilişkisi ise anlamlı bir ilişki göstermedi ($p=0,640$).

Tablo-30: Eşlik eden hastalıklara göre ilaç alerjisi bilgi düzeyi puanlarının değerlendirilmesi.

Eşlik eden hastalık öyküsü		n=191	İlaç alerjisi bilgi düzeyi puanı		p değeri
			Min-Maks (Medyan)	Ort±SS	
Tanı konulmuş ek hastalık öyküsü	Var	104	0-82 (50.00)	42.16±18.95	0,024 ^a
	Yok	87	0-82 (45.45)	47.86±18.29	
Tanı konulmuş alerjik hastalık öyküsü	Var	54	0-82 (45.45)	44.46±20.02	0,640 ^a
	Yok	137	9-77 (45.45)	47.31±15.35	

a:Mann Whitney U testi

Katılımcıların ilaç alerjisi öyküsü ile ilaç alerjisi bilgi düzeyi puanları analiz edilip Tablo-31’de gösterildi. Ailesinde ilaç alerjisi öyküsü ile ilaç bilgi düzeyi puanı ilişkisi incelendiğinde, ailesinde ilaç alerjisi öyküsü olanların, ilaç alerjisi bilgi düzeyi puanı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,041$). Kişinin kendisinde ilaç alerji öyküsü ile ilaç bilgi düzeyi puanı ilişkisi karşılaştırıldığında ise ilaç alerji öyküsü olanların, ilaç alerjisi bilgi düzeyi puanı anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edildi ($p=0,033$).

Tablo-31: İlaç alerji öyküsüne göre ilaç alerjisi bilgi düzeyi puanlarının değerlendirilmesi.

İlaç alerji öyküsü		n=191	İlaç alerjisi bilgi düzeyi puanı		p değeri
			Min-Maks (Medyan)	Ort±SS	
Ailede ilaç alerji öyküsü	Var	33	18-82 (50,00)	52,07±14,33	0,041 ^a
	Yok	158	0-82 (45,45)	43,84±19,37	
İlaç alerji öyküsü	Var	27	18-77 (50,00)	52,19±16,06	0,033 ^a
	Yok	167	0-82 (45,45)	44,12±19,04	

a:Mann Whitney U testi

Katılımcılar içerisinde ilaç alerjisi öyküsü olanlardan, teşhis ve tedavisinin yapıldığı sağlık kuruluşu ile ilaç alerji bilgi düzeyi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,607).

Katılımcıların ilaç prospektüs okuma durumu ile ilaç alerji bilgi düzeyi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,622).

Katılımcıların herhangi bir nedenle alerji testi yaptıranlar ile ilaç alerji bilgi düzeyi puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,097).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, 36 No'lu Ertuğrul Eğitim Aile Sağlığı Merkezi'ne başvuran hastalarımızda ilaç alerjisi öyküsü, ilaç alerjisi hakkındaki bilgi düzeyleri ve bunları etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

Katılımcılar arasında ilaç alerjisi öyküsü olanların oranı %14 olarak bulunmuştur. Literatürde yayınlanan çalışmalarda yetişkin popülasyonda ilaç alerjisi sıklığı yatan hastalarda %10 iken, poliklinik başvurularında %7 oranında görülmektedir (61). Dantonio, C ve ark.'nın (24) yaptığı çalışmada ise acil servis başvurularında ilaç alerjilerin görülme oranı %7,5 bulunmuştur. E.Gomes ve ark.'nın (36) yetişkin popülasyonda yaptığı anket tabanlı çalışmada ise ilaç alerjisi görülme sıklığı %7,8 oranında bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalardan, erkek işçi popülasyonu üzerinde yapılan anket bazlı çalışmada ilaç alerjisi prevalansı %3,6 olarak sonuçlanmıştır (5). Tıp fakültesi öğrencileri arasında yapılan anket bazlı başka bir çalışmada ise ilaç alerji görülme oranı %4,7 bulunmuştur (4).

Çalışmamızda ilaç alerji oranının literatürden fazla olması araştırmanın katılımcıların beyanına dayalı anket ile yapılmış olması, hekim kayıtları ile doğrulanmamış olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

İlaç alerjisi öyküsü tanımlayan kişilere, tanı ve tedavilerinin nerede yapıldığı sorulduğunda %33,3'ü acil servis, %29,6'sı ikinci basamak sağlık kurumlarından "devlet hastaneleri", %22,2'si birinci basamak sağlık kurumlarından "aile sağlığı merkezi" ve %14,8'i ise üçüncü basamak sağlık kurumlarından "üniversite hastanesi" cevabını vermiştir. İlaç alerji tanılarının doğrulanması, gelecekte herhangi bir sebeple uygulanması planlanan tedavilerin planlanması açısından oldukça önemlidir. Hasta anamnezi ile tanı arasında uyumsuzluklar literatürde başka çalışmalarda da yer almıştır. Albin S. ve ark.'nın (90) yaptığı çalışmada, penisilin ilaç alerjisi öyküsü tarif eden hastaların %80'den fazlasının penisilin deri testine negatif yanıt verdiğini göstermiştir. Artan ilaç kullanımı ile eş zamanlı fitoterapik ekstratların

tedavide kullanılması tek başına ilaç alerjilerinin tanısını zorlaştırır. Bu yüzden ilaç alerjisi tanısının doğrulanması için ileri tetkiklere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda ilaç alerjisi öyküsü tarif eden kişilerin %55,5'inin tanısının aile sağlığı merkezi ve acil servislerde konulduğu ve ileri tetkik yapılmadığı için eksik veya yanlış ilaç alerjisi teşhisi olabilir.

Çalışmamızda bulunan ilaç alerjisi sıklığı, Türkiye'de yapılan çalışmalarda bildirilen oranlardan daha yüksek saptanmıştır. Bu farklılık, ilaç alerjilerinin kadın cinsiyette ve ileri yaşta daha sık görülmesi ve yapılan çalışmalarda hedeflenen örneklem gruplarının farklı olmasından kaynaklı olabilir.

Yapılan çalışmalarda alerjik ilaç reaksiyonları kadın cinsiyette daha fazla görülmektedir (63). Bigby ve ark.'nın (34) ilaç sürveyans programı kapsamında yaptığı çalışmada, kutanöz ilaç reaksiyonlarının kadınlarda, erkeklerden %35 daha fazla görüldüğü gösterilmiştir. Enright ve ark.'nın (35) radyokontrast maddelere karşı alerji gelişiminde risk faktörlerini araştıran bir çalışmada, kadınların radyokontrast maddelere alerjik reaksiyon geliştirme olasılığı erkeklerden 20 kat daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da literatürle paralel olarak, cinsiyet ile ilaç alerjisi öyküsü olan kişiler karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,011$).

Yüksek yaşın ilaç alerjisi için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ganeva ve ark.'nın (32) dermatoloji kliniğinde yatan hastalarda yaptığı çalışmada, ileri yaşın ilaç alerji gelişimi için bir risk faktörü olduğunu belirlenmiştir. Çalışmamızda yaş grupları arasında ilaç alerjisi öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,098$).

Literatürde ilaç alerjisi ile ailede ilaç alerji öyküsü arasında anlamlı ilişkiyi gösteren veriler değişkendir. M.Fazlollahi ve ark.'nın (91) yaptığı çalışmada ailede ilaç alerjisi öyküsünün ilaç alerjisi tanısı ile anlamlı ilişkisinin olmadığını saptanmış iken Attaway ve ark. (38) ailede ilaç alerji öyküsü olanların kontrol grubuna göre ilaç alerjisi açısından 15 kat fazla risk taşıdığını saptamıştır. Çalışmamızda ise kişinin ilaç alerjisi ile ailedeki ilaç alerjisi öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,001$).

Katılımcıların ilaç alerjisi konusundaki bilgi düzeylerini ölçmeye

yönelik hazırladığımız ankette aldıkları puan ortalaması 100 üzerinden 45,26 olarak bulundu.

İlaç alerjisi kadınlarda daha sık görülen bir problem olmakla birlikte, cinsiyet ile ilaç alerjisi bilgi düzeyi puanı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,166$).

Narumol ve ark'nın (92) yaptığı bir çalışmada yüksek gelir ile ilaç alerjisi bilgi düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda da yüksek gelir düzeyine sahip bireyler ilaç alerji bilgi sorularından anlamlı düzeyde yüksek puan almışlardır ($p<0,001$).

Çalışmamızda katılımcılardan en az bir tane komorbid hastalığı bulunanların ilaç alerjisi bilgi düzeyi puanı, komorbid hastalığı olmayan kişilere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,024$). Kişilerin ek hastalıklarının olması ilaç kullanma oranını arttırdığı için ilaç alerjisi ile ilgili bilgilerinin fazla olması beklenen bir bulgudur. Ancak benzer şekilde farkındalığın yüksek olmasını beklediğimiz alerjik hastalık öyküsü olan grupta anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,640$). Alerjik hastalık öyküsü olan kişilerin eksik veya yetersiz bilgilendirilmiş olması bu duruma sebep olmuş olabilir.

Ayrıca, ailesinde ilaç alerji öyküsü olan katılımcıların ilaç alerjisi bilgi düzeyi anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,041$). Bu da beklenen bir bulgudur ve sebebi ise olası alerjik ilaç reaksiyonlarına tanık olmuş olmanın ve / veya bu konu hakkında ailenin bilgilendirilmiş olması etkili olmuş olabilir. Kişinin kendisinde ilaç alerjisi tanımladığı durumda, ilaç alerji bilgi düzeyi puanının alerji öyküsü olmayanlara göre yine yüksek olduğunu görmekteyiz ($p=0,033$). İlaç alerjisi ömür boyu devam eden klinik bir durum olduğundan dolayı kişinin bu konu hakkında devam eden bilgi arayışı vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bursa İli 36 No'lu Ertuğrul Eğitim Aile Sağlığı Merkezi'ne başvuran yetişkinlerde ilaç alerjisi öyküsü, ilaç alerjisi hakkındaki bilgi düzeyleri ve bunları etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda; katılımcılar içerisinde ilaç alerjisi öyküsü tanımlayan kişilerin sıklığı tahmin edilenden yüksek olduğu görüldü. Ailesinde ilaç alerjisi öyküsü ve kişinin kendisinde alerjik hastalık öyküsü olan kişilerde ilaç alerjisi daha sık görüldüğü gözlemlendi. Gelir seviyesinin yüksekliği, kişinin herhangi bir kronik hastalığının olması, kişinin ailesinde ilaç alerjisi öyküsünün olması ve kişinin kendisinde ilaç alerjisi öyküsünün olması bilgi seviyesinin artmasına katkı sağlayan faktörler olarak saptandı.

İlaç alerjisi bilgi düzeyini ölçtüğümüz soruları tek tek incelediğimiz zaman, bazı sorulara verilen yanlış cevapların ve yetersiz bilginin bu konuda toplumda bilgilendirmeye ihtiyacın olduğunu göstermektedir. Hastaların ilk başvuru yeri olan aile sağlığı merkezlerine bu konuda büyük görevler düşmektedir. Aile hekimlerine başvuran kişilerin bütüncül bir yaklaşım ile değerlendirilmesi; bireyin sağlık durumlarını, psikososyal çevresini, kronik hastalıklarını ve yeni gelişen sağlık sorunlarını bir bütün olarak ele alması, aldıkları tedavileri ve kullandıkları ilaçları düzenli takip etmesi ve hastalarına akılcı ilaç kullanımı ile ilaç alerjileri hakkında danışmanlık vermesini gerektirmektedir. Ayrıntılı anamnez ile olası alerjik reaksiyonlar hakkında kişiyi bilgilendirmeye daha fazla süre ayırmak hem hastanın hem de hekimin ilaç alerjisi ile ilgili farkındalığının artmasını sağlayacaktır. Bununla birlikte ilaç alerji testlerinden mahrum olan birinci basamak kuruluşlarında, ilaç alerji tanısını kesinleştirmeye yönelik "İlaç Alerjisinde Uluslararası (ICON) Uzlaşma Raporu"nda önerilen "EAACI-DAIG/ENDA" anketinin uygulanması hem tanı yönünden hem de kişinin ilaç alerji bilgi düzeyini arttırarak faydalı olacaktır. Gerekli durumlarda ilaç alerji tanısını kesinleştirmek için gerekli konsültasyonların planlanması ilaç alerjisi şüphesi kişilerin ilaç alerjisi ile ilgili bilgi düzeyini olumlu yönde etkileyecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Trumic E, Pranjić N, Begić L, Becić F. Prevalence of Polypharmacy and Drug Interaction Among Hospitalized Patients: Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care. *Mater Sociomed.* 2012;24(2):68-70.
2. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005:309–16.
3. Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in Turkish university students in Ankara. *Allergol Immunopathol.* 1996;24(4):152–7.
4. Bavbek S, Erkeköl FÖ, Çelik GE, Gonullu I, Misirligil Z. Self-reported prevalence of hypersensitivity reactions against drugs among medical students: Does awareness cause any difference? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(2):154–61.
5. Kurt E, Demir AU, Çadirci Ö. Immediate type drug hypersensitivity reactions and associated risk factors in an adult Turkish men population. *Iran J Allergy, Asthma Immunol.* 2010;9(4):245–50.
6. Classen DC. Adverse Drug Events in Hospitalized Patients Excess Length of Stay, Extra Costs, and Attributable Mortality. *J Am Med Assoc.* 1997;277(4):301-305.
7. Hajar ER, Hanlon JT, Artz MB, et al. Adverse drug reaction risk factors in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2003;1(2):82–9.
8. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125-8.
9. Uetrecht J, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions: Current concepts. *Pharmacol Rev.* 2013:779–808.
10. Rohilla A, Yadav S. Rohilla and Yadav Adverse drug reactions: An Overview. *Int J Pharmacol Res.* 2013;3(1):10–2.
11. Pichler WJ, Srinoulprasert Y, Yun J, Hausmann O. Multiple Drug Hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;172(3):129–38.
12. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832–6.
13. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy.* 2009;64(2):12-9.
14. Bircher AJ, Scherer Hofmeier K. Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012:263–4.
15. Rajan T V. The Gell – Coombs classification of hypersensitivity reactions : a re-interpretation. 2003;24(7):376–9.
16. Baldo BA, Pham NH. Drug allergy: Clinical aspects, diagnosis, mechanisms,

- structure-activity relationships. Springer New York; 2013:411–7.
17. Adkinson N, Bochner B, Busse W, et al. Middleton's Allergy Principles and Practice. 7th Edition. Mosby Elsevier; 2009:262-8.
 18. Uzzaman A, Cho SH. Classification of hypersensitivity reactions. Vol. 33, Allergy and Asthma Proceedings. 2012:96–9.
 19. Leung DYM, Sampson HA, Geha R, Szefer SJ. Pediatric Allergy: Principles and Practice Expert Consult: Second Edition. Elsevier. 2010:425–89.
 20. Pichler WJ, Adam J, Watkins S, et al. Drug Hypersensitivity: How Drugs Stimulate T Cells via Pharmacological Interaction with Immune Receptors. International Archives of Allergy and Immunology. 2015:13–24.
 21. Cefaclor-associated serum sickness-like reaction. Canadian Medical Association journal. 1996;913–20.
 22. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlochik M. Immunobiology - NCBI Bookshelf. 2001.
 23. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Make E, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. Br J Dermatol; 2003:1018–22.
 24. D'Antonio CD, Galimberti M, Barbone B, et al. Suspected acute allergic reactions: Analysis of admissions to the emergency department of the AOU maggiore della carità hospital in Novara from 2003 to 2007. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2008;40(4):122–9.
 25. Hernandez-Salazar A, de Leon-Rosales SP, Rangel-Frausto S, et al. Epidemiology of Adverse Cutaneous Drug Reactions. A Prospective Study in Hospitalized Patients. Arch Med Res. 2006;37(7):899–902.
 26. Warrington R, Silviu-Dan F, Wong T. Drug allergy. Allergy, Asthma Clin Immunol. 2018;14:60-7.
 27. Kurt E, Ugur Demir A, Çadirci Ö. Immediate Type Drug Hypersensitivity Reactions and Associated Risk Factors in an Adult Turkish Men Population. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2010:71-85.
 28. Adams LE, Mongey AB. Role of genetic factors in drug-related autoimmunity. Lupus. 1994:443–7.
 29. Adkinson NF. Risk factors for drug allergy. J Allergy Clin Immunol. 1984;74:567–72.
 30. Romano A, Gaeta F, Poves MFA, Valluzzi RL. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. Curr Allergy Asthma Rep. 2016:1–12.
 31. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. Bull World Health Organ. 1968;38(2):159–88.
 32. Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R, Tzvetanova Y, Hristakieva E. A prospective study of adverse drug reactions in a dermatology department. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2007;29(2):107–12.
 33. Onder G, Gambassi G, Scales CJ, et al. Adverse drug reactions and

- cognitive function among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(5):371–7.
34. Bigby M. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA J Am Med Assoc*. 1986;256(24):3358–63.
 35. Enright T, Chua-Lim A, Duda E, Lim DT. The role of a documented allergic profile as a risk factor for radiographic contrast media reaction. *Ann Allergy*. 1989;62(4):302–5.
 36. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, et al. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(10):1597–601.
 37. Kurtz KM, Beatty TL, Adkinson NF. Evidence for familial aggregation of immunologic drug reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(1 I):184–5.
 38. Attaway NJ, Jasin HM, Sullivan TJ. Familial drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87:227.
 39. Stein HB, Patterson AC, Offer RC, et al. Adverse effects of D-penicillamine in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1980;92(1):24–9.
 40. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*. 2002;359(9312):1121–2.
 41. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358(6):568–79.
 42. Petri M, Allbritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: A case-control study. *J Rheumatol*. 1992;19(2):265–9.
 43. Pope J, Jerome D, Fenlon D, Krizova A, Ouimet J. Frequency of adverse drug reactions in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30:4–15.
 44. Adkinson NF, Essayan D, Gruchalla R, et al. Task force report: Future research needs for the prevention and management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:3–8.
 45. Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, et al. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy*. 1990;45(3):236–9.
 46. Meng X, Ariza A, Waddington J, Park K, Naisbitt D. Immunological Mechanisms of Drug Hypersensitivity. *Curr Pharm Des*. 2017;22(45):6734–47.
 47. Grammer L, Greenberger P. *Patterson's Allergic Diseases*. 8th Edition. Wolter Kluwer; 2018.
 48. Pichler WJ. The p-i Concept: Pharmacological Interaction of Drugs With Immune Receptors. *World Allergy Organ J*. 2008;1(6):96–102.
 49. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annual Review of Immunology*. 1994:991–1045.
 50. Séguin B, Uetrecht J. The danger hypothesis applied to idiosyncratic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*; 2003:235–42.

51. Levine BB. Immunologic Mechanisms of Penicillin Allergy. *N Engl J Med.* 1966;275(20):1115–25.
52. Carrington DM, Earl HS, Sullivan TJ. Studies of human IgE to a sulfonamide determinant. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79(3):442–7.
53. TJ Sullivan. Dehaptentation of albumin substituted with benzylpenicillin G determinants. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81:222–244.
54. Schnyder B. Approach to the Patient with Drug Allergy. *Med Clin North Am;* 2010:665–79.
55. Limsuwan T, Demoly P. Acute Symptoms of Drug Hypersensitivity (Urticaria, Angioedema, Anaphylaxis, Anaphylactic Shock). *Med Clin North Am;* 2010:691–710.
56. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: Clinical pattern, diagnostics and therapy. *Journal of the German Society of Dermatology.* 2009:142–62.
57. Pirmohamed M, Friedmann PS, Molokhia M, et al. Phenotype standardization for immune-mediated drug-induced skin injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):896–901.
58. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(4):420–37.
59. Pichler WJ. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Annals of Internal Medicine.* 2003:12-19.
60. International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet.* 1991;337(8753):1308–10.
61. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2005:309–16.
62. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology.* Springer Berlin Heidelberg; 2008.
63. Riedl MA, Casillas AM. Adverse Drug Reactions: Types and Treatment Options . *American Family Physician.* 2003:5-9.
64. Rive CM, Bourke J, Phillips EJ. Testing for drug hypersensitivity syndromes. *Clin Biochem Rev.* 2013;34(1):15–38.
65. Dolen WK. Skin testing and immunoassays for allergen-specific IgE. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2001:229–39.
66. Turlas K, Burman D. Allergy Testing. Vol. 43, *Prim Care.* 2016. 2016:363–74.
67. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: General considerations. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2003:854–63.
68. Rerkpattanapipat T, Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011:299–304.

69. Bousquet P-J, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, et al. Provocation Tests in Diagnosing Drug Hypersensitivity. *Curr Pharm Des.* 2008;14(27):2792–802.
70. Ariza A, Mayorga C, Bogas G, et al. Advances and novel developments in drug hypersensitivity diagnosis. *Allergy.* 2020;75(12):3112–23.
71. Kaliner M, Dyer J, Merlin S, et al. Increased urine histamine and contrast media reactions. *Invest Radiol.* 1984;19(2):116–8.
72. Sainte-Laudy J, Vallon C, Guerin JC. Diagnosis of latex allergy: Comparison of histamine release and flow cytometric analysis of basophil activation. *Inflamm Res.* 1996:3–18.
73. Sainte-Laudy J, Sabbah A, Vallon C, Guerin JC. Analysis of anti-IgE and allergen induced human basophil activation by flow cytometry. Comparison with histamine release. *Inflamm Res.* 1998;47(10):401–8.
74. Abuaf N, Rajoely B, Ghazouani E, et al. Validation of a flow cytometric assay detecting in vitro basophil activation for the diagnosis of muscle relaxant allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(2):411–8.
75. Sudheer PS, Hall JE, Read GF, Rowbottom AW, Williams PE. Flow cytometric investigation of peri-anaesthetic anaphylaxis using CD63 and CD203c. *Anaesthesia.* 2005;60(3):251–6.
76. Monneret G, Benoit Y, Debard AL, et al. Monitoring of basophil activation using CD63 and CCR3 in allergy to muscle relaxant drugs. *Clin Immunol.* 2002;102(2):192–9.
77. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, et al. Flow-assisted diagnostic management of anaphylaxis from rocuronium bromide. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2006;61(8):935–9.
78. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate β -lactam allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2007;62(1):47–52.
79. Gómez E, Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Immunologic evaluation of drug allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012;4(5):251-63.
80. Mayorga C, Sanz M, Gamboa P, et al. In vitro diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;2(2):103–109.
81. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System™ RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2001;56(9):862–70.
82. Leysen J, Sabato V, Verweij MM, et al. The basophil activation test in the diagnosis of immediate drug hypersensitivity. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011:349–55.
83. Hausmann O V., Gentinetta T, Bridts CH, Ebo DG. The Basophil Activation Test in Immediate-Type Drug Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009:555–66.
84. Santos AF, Lack G. Basophil activation test: Food challenge in a test tube or

- specialist research tool?. Clin Transl Allergy. 2016:17-28.
85. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: Dependence on its timing and the type of drug eruption. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2007;62(12):1439–44.
 86. Craven NM. Management of toxic epidermal necrolysis. Hosp Med. 2000;61(11):778–81.
 87. Stevenson DD. Aspirin and NSAID sensitivity. Immunol Allergy Clin North Am. 2004:491–505.
 88. Yazıcıoğlu PDM. İlaç Alerjisi. Klinik Tıp Pediatri Dergisi. 2017;8-19.
 89. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: Questionnaire. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 1999;54(9):999–1003.
 90. Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. Allergy Asthma Proc. 2014;35(6):467–74.
 91. Fazlollahi MR, Bidad K, Shokouhi R, et al. Frequency and risk factors of penicillin and amoxicillin allergy in suspected patients with drug allergy. Arch Iran Med. 2017;20(1):34–7.
 92. Jarernsiripornkul N, Chaipichit N, Chumworathayi P, Krska J. Management for improving patients' knowledge and understanding about drug allergy. Pharm Pract. 2015;13:41–6.

8. EKLER

EK-1: Araştırma İzni.



T.C.
BURSA VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü



Sayı : 72873149-604.02
Konu : Araştırma İzin Talebi (Dr. M.Talha ARSLAN)

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA
(Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığı)

İlgi : Dr MEHMET TALHA ARSLAN'ın 24/07/2020 tarihli dilekçesi. :

Bursa Uludağ Üniversiteniz Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olan Dr.Mehmet Talha ARSLAN'ın ilgili dilekçesiyle; Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığını yürüten Prof.Dr.Yeşim UNCU'nun koordinatörlüğünde; **“Bursa İli 36 No.lu Ertuğrul Eğitim Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Yetişkin Kişilerde İlaç Allerjisi Sıklığı ve İlaç Allerjisi Hakkındaki Bilgi ve Tutumları”** konulu çalışmayı Müdürlüğümüze bağlı Ertuğrul 36 No.lu Eğitim Aile Sağlığı Merkezinde anket uygulaması olarak yapmak için izin istediği anlaşılmıştır.

Buna göre; Bursa Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı Araştırma Taleplerini Değerlendirme Komisyonu tarafından yapılan değerlendirme sonucunda; Söz konusu çalışmanın yapılmasına, çalışmaya ait sonuç raporunun bir nüshasının Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'ne iletilmek üzere iki nüsha olarak Başkanlığımıza gönderilmesi hususlarında çalışmacıya bilgi verilmesine karar verilmiştir.

Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır.
Dr. Esmâ KUZHAN
Müdür a.
Halk Sağlığı Hizmetleri
Başkanı

Ek: Araştırma İzin Talebi (Dr. Mehmet Talha ARSLAN) Komisyon Oluru.

Ahmet paşa Mah.Fevzi Çakmak Cad.no:53 Osmangazi/BURSA

Telefon: Faks No: 02242240092

e-Posta: zeynep.kusat@saglik.gov.tr İnternet Adresi: Z.KUŞAT

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden 40ea969f-0cc2-4948-9658-876b87a89ad8 kodu ile erişebilirsiniz.
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilgi için: Zeynep KUŞAT

HEMŞİRE

Telefon No: (0 224) 808 30 22

EK-2: Etik Kurul Onayı.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bursa İli 36 Nolu Ertuğrul Eğitim Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Kişilerde İlaç Alerjisi Sıklığı ve İlaç Alerjisi Hakkındaki Bilgi ve Tutumları
-----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2011-KAEK-26
	AÇIK ADRESİ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası Kat.1 Görükle Kampüsü Nilüfer/ Bursa
	TELEFON	0.224. 295 00 20
	FAKS	0.224. 295 00 29
	E-POSTA	uukaek@uludag.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Yeşim Uncu
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	Araş.Gör.Dr.Mehmet Talha Arslan
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD
	DESTEKLEYİCİ	-
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Anket çalışması
	ARAŞTIRMANIN YAPILIŞ AMACI	Uzmanlık tez çalışması
	ARAŞTIRMANIN BAŞLAMA TARİHİ/ SÜRESİ	15.07.2020 / 4 ay
	GÖNÜLLÜ/DOSYA SAYISI	200
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı			Tarihi	Dili
	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR İÇİN BAŞVURU FORMU			15.06.2020	Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			15.06.2020	Türkçe
	Anket Formu			-	Türkçe

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU	<input checked="" type="checkbox"/> Tarih: 15.06.2020
	ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU	<input checked="" type="checkbox"/> Tarih: 15.06.2020
	PROSPEKTİF ÖZELLİKLI GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA TAAHHÜTNAME Sİ	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ ÖZET RAPORU	<input checked="" type="checkbox"/> Tarih: 15.06.2020
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/> Araştırma ilk başvuru ön yazısı (15.06.2020), sorumlu araştırmacı özgeçmiş, araştırmacı tarafından imzalanmış Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, literatür	

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bursa İli 36 Nolu Ertuğrul Eğitim Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Kişilerde İlaç Alerjisi Sıklığı ve İlaç Alerjisi Hakkındaki Bilgi ve Tutumları
-----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020-11/8	Tarih: 24 Haziran 2020
	<p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak değerlendirildi.</p> <p>1-Araştırmanın yapılmasının uygun olduğuna,</p> <p>2-Araştırmanın yürütülmesi sırasında Etik kurul kaşesi bulunan "Onam" formlarının kullanılması ve bu formun çalışmaya katılan gönüllülere çalışma hakkında sözlü bilgi verilmesi sonrasında eksiksiz bir şekilde doldurulmasına,</p> <p>3-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesine,</p> <p>4-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</p>	

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI	Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU
ÜYELER	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr.Elif BAŞAĞAN MOĞOL Başkan Yardımcısı	Anesteziyoloji	U.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.	E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr.M.Sertaç YILMAZ Üye	Farmakoloji	U.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji AD.	E	K	E	H	E	H	
Doç.Dr.Alpaslan TÜRKKAN Üye	Halk Sağlığı	U.Ü.T.F. Halk Sağlığı AD.	E	K	E	H	E	H	
Doç.Dr.Pınar VURAL Üye	Psikiyatri	U.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E	K	E	H	E	H	
Doç.Dr.Hilal ÖZKAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E	K	E	H	E	H	
Doç.Dr.Hasan ARI Üye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği	E	K	E	H	E	H	
Doç.Dr.Kağan HUYSAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E	K	E	H	E	H	
Doktor Öğretim Üyesi Çiğdem Mine YILMAZ Üye	Hukuk	U.Ü.Hukuk Fakültesi	E	K	E	H	E	H	
Doktor Öğretim Üyesi Engin SAĞDİLEK Üye	Biyofizik	U.Ü.T.F. Biyofizik AD.	E	K	E	H	E	H	
Doktor Öğretim Üyesi Sezer ERER Kafa Üye	Tıp Tarihi ve Etik	U.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	K	E	H	E	H	
Selen MİĞAL Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbest Meslek	E	K	E	H	E	H	


*:Toplantıda Bulunma

EK-3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.

	ÜTİP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (ANKET ARAŞTIRMALARI İÇİN)		
	Dok.Kodu : FR-HYH-22	İlk Yay.Tarihi : 04 Ocak 2010	Sayfa : 1 / 1
Rev. No : 02	Rev.Tarihi : 26 Şubat 2014		

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Sizi Prof. Dr. Yeşim UNCU tarafından yürütülen "Bursa İli 36 nolu Ertuğrul Eğitim Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Yetişkin Kişilerde İlaç Alerjisi Sıklığı ve İlaç Alerjisi Hakkındaki Bilgi ve Tutumları" başlıklı ankete dayalı bir **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz ve/veya yakınlarınız ile tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Bu anket çalışmasına katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama hakkına sahipsiniz. **Anketi yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **anket formlarındaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır


Araştırma Sorumlusu
(Adı, Soyadı-Ünvanı-İmza)
Prof.Dr. Yeşim UNCU

Araştırmanın Amacı:

(Anket çalışmasının amacı, çalışmaya katılmayı kabul edecek olan gönüllünün anlayacağı bir dilde anlatılmalıdır)

Planlanan bu araştırma ile advers ilaç reaksiyonların bir alt başlığı olan Tip B öngörülemeden ilaç reaksiyonları içerisinde yer alan "ilaç alerji"lerinin, Ertuğrul Eğitim Aile Sağlığı Merkezi'ne başvuran popülasyondaki sıklığı ve ilaç ilişkili alerjik reaksiyonlarda kişilerin bilgi düzeyi ve tutumlarını saptamak amaçlanmaktadır.

İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:

Anketimiz başlıca 3 bölümden ve 44 sorudan oluşmaktadır. İlk bölümde katılımcıların genel sosyo-demografik bilgiler ile ilgili 5 soru bulunmakta, ikinci bölümde eşlik eden hastalıklar ve ilaç alerji öykü durumuna yönelik 17 soru, üçüncü bölümde ise ilaç alerjisi hakkında bilgi düzeyi ve tutumlarını saptamaya yönelik 22 soru yer almaktadır. Elde edilecek verilerin analizinde SPSS 23 programı kullanılacaktır. Araştırmada doğru ve güvenilir bir sonuca ulaşabilmek açısından anket sorularının tam olarak cevaplanması çok önemlidir; istenen bilgilerin anket üzerinde eksik girilmesi geçersiz olmasına neden olacağından dolayı tüm önermelerin yanıtlanması gerekmektedir. Anketin doldurulması yaklaşık 10 dakika almaktadır.

Araştırmanın Süresi: 4 ay

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 200

Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler):Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Araştırmaya Katılan Araştırmacılar:

Prof. Dr. Yeşim UNCU / Araş.Gör.Dr. M.Talha ARSLAN

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır
Tarih : 24.06.2020
Karar No : 2020-14/87

Çalışmanın adı: Bursa İli 36 nolu Ertuğrul Eğitim Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Yetişkin Kişilerde İlaç Alerjisi Sıklığı ve İlaç Alerjisi Hakkındaki Bilgi ve Tutumları
Tarih: 15/06/2020

EK-4: Anket Formu.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

Bursa İli 36 nolu Ertuğrul Eğitim Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Yetişkin Kişilerde İlaç Alerjisi Sıklığı ve İlaç Alerjisi Hakkındaki Bilgi ve Tutumları Anket Formu

(A) SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER			
1.Cinsiyeti:	(1)Erkek	(2)Kadın	
2.Yaşı:	(1)17-30	(2)31-45	(3)46-64 (4)65 yaş ve üstü
3.Mesleği:	(1)İşsiz-Ev hanımı	(2)İşçi	(3)Memur
	(4)Emekli	(5)İşveren-Esnaf	
4.Öğrenim Durumu:	(1)Okuryazar değil	(2)İlkokul	(3)Ortaokul
	(4)Lise	(5)Üniversite	
5.Gelir Düzeyi:	(1)Düzenli gelir yok	()Asgari ücretten daha az	
	(4)Asgari ücret	(5)2000-5000	(6)5000 üstü

(B) EŞLİK EDEN HASTALIKLAR VE İLAÇ ALERJİ ÖYKÜ DURUMU	
6.Tanı konulmuş hastalığınız var mı?	(1)Yok (2)Var ise işaretleyiniz. (1)Hipertansiyon (2)Hipotiroidi (3)Depresyon (4)Diabetes Mellitus (5)Hiperlipidemi (6)Migren (7)Benign Prostat Hiperplazisi (8)Astm (9)Kronik Rinosinüzit (10)Demir Eksikliği Anemisi (11)Panik Bozukluk (12)Peptik Ülser (13)Romatoid Artrit (14)Koroner Arter Hastalığı (15)Epilepsi (16)G.Reflü Hastalığı (17)Lomber Disk Hernisi (18)Diğer (belirtiniz){.....}
7.Tanı konulmuş alerjik hastalığınız var mı?	(1)Yok (2)Var ise işaretleyiniz. (1)Alerjik Rinit (2)Astm (3)Atopik Dermatit (4)Ürtiker (5)Besin Alerjisi (6)Alerjik Konjonktivit (7)Anafilaksi (8)Diğer (belirtiniz){.....}
8.Ailenizde yukarıda sayılan alerjik hastalıklardan biri var mı? Var ise hastalığı ve kimde olduğunu belirtiniz.	(1)Yok (2)Var (belirtiniz){.....}

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır
Tarih : 24.06.2020
Karar No : 2020-11/8

9.Ailenizde ilaç alerjisi öyküsü olan birey var mı? Cevabınız "Yok" ise 12. soruya geçiniz.	(1)Yok (2)Var
10.Var ise yakınlık derecesi nedir?	(1)Anne (2)Baba (3)Kardeş
11.Ailenizde ilaç alerjisi öyküsü olan birey hangi ilaç grubu/gruplarına duyarlıdır?	(1)Antibiyotik (2)Antigribal (3)Diğer(belirtiniz)(.....)
12.Daha önce size ilaç alerjisi tanısı konuldu mu? Cevabınız "Hayır" ise 20. soruya geçiniz.	(1)Evet (2)Hayır
13.İlaç alerjisine sebep olan ilaç grubunun ya da gruplarının ismi nedir?	(1)Antibiyotik (2)Antigribal (3)Diğer(belirtiniz)(.....)
14.İlaç alerjisine sebep olan ilacın uygulanış yolu nedir?	(1)Ağızdan (2)Damar/Kas içi enjeksiyon ile (3)Cilt üzerine (4)Diğer
15.İlaç alerjisine sebep olan ilacın kullanımı sonrası hangi bulgu ve belirtiler ortaya çıktı?	(1)Kaşıntı (2)Ürtiker (3)Anjiyoödem (4)Maküler Döküntü (5)Büllöz Reaksiyon (6)Fiks İlaç Erüpsiyonu (7)Nefes Darlığı (8)Öksürük (9)Hapşırma (10)Burun Akıntısı (11)Bulantı-Kusma (12)Karın Ağrısı (13)Taşikardi (14)Hipotansiyon (15)Korku-Panik (16)Baygınlık Hissi (17)Uyuşma (18)Terleme
16.İlaç alerjisine sebep olan ilacın kullanımı ile oluşan bulgu ve belirtiler ne kadar süre sonra ortaya çıktı?	(1)30 dakika içerisinde (2)1 ila 3 saat arasında (3)3 ila 72 saat arasında (4)72 saat sonrasında
17.İlaç alerjisine sebep olan ilacın kullanımı ile oluşan bulgu ve belirtiler ne kadar süre devam etti?	(1)4 saatten az (2)1 ila 7 gün arasında (3)7 günden fazla
18.İlaç alerjisine sebep olan ilacın tekrar kullanımı sonucu benzer bulgu ve belirtiler ortaya çıktı mı?	(1)Evet (2)Hayır
19.İlaç alerjisi durumunda teşhis ve tedaviniz nerede yapıldı?	(1)Aile Sağlığı Merkezinde (2)Acil Serviste (3)Devlet Hastanesinde (4)Üniversite Hastanesinde
20.İlaç kullanırken olası yan etkiler ve alerjik reaksiyonlar hakkında bilgi edinmek için ilaç prospektüsünü okur musunuz?	(1)Evet (2)Hayır
21.Daha önce hiç alerji testi(allerji deri testi veya allerji kan testi) yaptırdınız mı?(Hayır ise .. soruya geçiniz.)	(1)Evet (2)Hayır
22.Alerji testi yapıldıysa nelere karşı alerji saptandı?	(1)Alerji saptanmadı (2)Bitki polenleri (3)Ev tozu akarı (4)Küf, mantar sporları (5)Kedi, köpek (6)Besin (7)Lateks (kauçuk maddeler ile) (8)Diğer (belirtiniz)(.....)

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır
Tarih : 24.06.2020
Karar No : 2020-11/8

(C) İLAÇ ALERJİSİ HAKKINDA BİLGİ DÜZEYİ VE TUTUMLARI			
	Katılıyorum	Katılmıyorum	Fikrim Yok
23.İlaç alerjisi tamamen iyileşebilir.			
24.Sadece belli ilaçlar ilaç alerjisi yapar.			
25.İlaç alerjisi olan bireyin ilacı aldıktan sonra ortaya çıkan bulguları herkeste aynıdır.			
26.Alerjik ilaç reaksiyonu gelişme riski, ilacın yüksek dozlarda kullanımı sonrasında artmıştır.			
27.Alerjinin ilaç içtikten ne kadar süre sonra ortaya çıktığı önemlidir.			
28.İlaç alerjisi ilacı aldıktan günler sonra ortaya çıkabilir.			
29.Uzun süreli ve sık ilaç kullanımı ilaç alerjisi gelişimi için risk oluşturur.			
30.İlaç kullanıldıktan sonra ortaya çıkan tüm reaksiyonlar alerjiktir.			
31.Antibiyotik alerjisi olduktan sonra ağrı kesici de içilmemelidir.			
32.İlacın uygulanış yolu (ağızdan,kas veya damar içine) alerji gelişiminde önemli değildir.			
33.İlacın kimyasal yapısının komplike yada basit olmasının ilaç alerjisi ile ilişkisi yoktur.			
34.Ailesel genetik yatkınlık, ilaç alerjisi riskini artırmaz.			
35.Kişinin ek hastalık/hastalıklarının olması, ilaç alerjisi gelişme riskini artırabilir.			
36.İlaç alerjisi, ilacı kullanmadan önce öngörülebilir/bilinebilir.			
37.Belirli bir cilt testi veya kan testi ile hangi ilaçlara alerjinizin olduğunu tayin eden tarama testi vardır.			
38.Her ilacı kullanmadan önce ilaç alerji testi yaptırılmalıdır.			
39.İlaç testinin yapılması için alerji gelişen ilacın ne olduğu bilinmelidir.			
40.İlaç testi size etkili ve güvenli bir ilaç bulmak için yapılır.			
41.İlaç testi sırasında hafiften ciddiye kadar değişen alerjik tepkiler olabilir.			
42.İlaç testi negatif çıkan kişiler günler, aylar,yıllar sonra aynı ilacı kullandığında alerjik reaksiyon oluşabilir.			
43.İlaç alerjisi tedavi edilebilir bir hastalıktır.			
44.İlaç alerjisi tedavisinde ilk yapılacak olan, alerjiye sebep olan ilacın kesilmesidir.			

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır
Tarih : 24.06.2020
Karar No : 2020-11/8



9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda gördüğüm başta tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Yeşim UNCU olmak üzere öğrenim hayatım boyunca üzerimde emeği olan hocalarım Prof. Dr. Alis ÖZÇAKIR, Prof. Dr. Züleyha ALPER'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca dostluklarından mutluluk duyduğum Dr. Hüseyin SERİNÇAY, Dr. Fatih KARACİF ve Dr. Muzaffer Ö. DÖNMEZ'e,

Asistanlık süresi boyunca beraber gülüp beraber üzüldüğüm, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Zor çalışma dönemimde bana her zaman destek olan, varlıklarıyla her zaman yanımda hissettiğim, sevgilerini ve yardımlarını asla esirgemeyen canım annem, babam, kardeşim ve tüm aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

10. ÖZGEÇMİŞ

24.06.1994 tarihinde Kayseri’de doğdum. İlköğretim eğitimimi Bilecik’te, lise eğitimimi Refik Arslan Öztürk Fen Lisesi’nde tamamladıktan sonra 2011 senesi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde başladığım tıp eğitimimi 2017 senesinde tamamladım. Bursa 18 Nolu Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonu’nda başladığım mecburi hizmet görevimi yaklaşık 1 ay sürdürdükten sonra 2018’de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Aile Hekimliği Anabilim Dalında asistan hekimlik görevime başladım.