

Erken Tip İlaç Alerjisi Sıklığının ve Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Sakarya Bölgesinden Retrospektif bir Çalışma

Evaluation of Prevalence of Early Type Drug Allergy and Test Results: A Retrospective Study from Sakarya Region

Kadriye Terzioğlu¹, Özgür Sancar², Hasan Çetin Ekerbiçer²,
Raziye Tülümen Öztürk³

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Erişkin Alerji ve İmmünoloji Birimi, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Halk Sağlığı A.D, Sakarya

³ Bursa Devlet Hastanesi, Erişkin Alerji ve İmmünoloji Birimi, Bursa

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kadriye Terzioğlu

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Erişkin Alerji ve İmmünoloji Birimi, Sakarya

T: +90 533 652 53 59 E-mail: dr.kadriyete@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 27.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 11.12.2018

Öz

| | |
|--------------------|---|
| Amaç | İlaçlarla ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gerçek sıklığına ait veriler sınırlıdır. Dünyada ve ülkemizin çeşitli bölgelerinden ilaç alerji sıklığını ve ilaç alerji dağılımını bildiren çeşitli yayınlar yapılmıştır. Bu çalışmada Sakarya bölgesindeki bir erişkin alerji ve immünoloji polikliniğine ilaç alerjisi nedeni ile başvuran hastaların ilaç alerjisi dağılımının, ilaç alerji test sonuçlarının ve alternatif olarak güvenle kullanabildikleri ilaçların dağılımının araştırılması amaçlandı. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2018, 8(4):759-765) |
| Gereç ve Yöntemler | Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Alerji ve İmmünoloji Polikliniğine 2016-2018 yılları arasında ilaç alerji şikayeti ile başvuran 213 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Tanımlayıcı tipte olan çalışmaya tip 1 ilaç alerjisi olan 108 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, reaksiyona neden olan şüpheli ilaç(lar), deri testi ve oral provokasyon testi sonuçları, placebo ile semptom oranları, alternatif olarak güvenle kullanabildikleri ilaç verileri incelendi. |
| Bulgular | İlaç alerjisi ile başvuran 213 hastanın 105'inde cox-1 aracılı nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) alerjisi mevcuttu. Geri kalan erken tip 1 ilaç alerjisi olan 108 hastanın verileri incelendi. Kadın/erkek oranı 96 (%88,9)/ 12 (%11,1), yaş ortalaması 44,1 ± 12,1 standart sapma idi. Öyküye dayalı ilaç alerji dağılımı penisilin %55, sefalosporin %46,7, analjezikler %38 oranlarında bulundu. 38 hastaya 53 şüpheli ilaç ile, 80 hastaya 105 alternatif ilaç ile test yapıldı. Şüpheli ilaç ile yapılan testlerde 17 (%44,7) hastada pozitiflik saptandı. Alternatif amaçla yapılan testlerde %11,4 oranında pozitiflik saptandı. |
| Sonuç | İlaç alerjisi nedeni ile başvuran hastaların tanılmal testler ile değerlendirilmesi sonucunda gerçekte büyük bir kısmında ilaç alerjisi olmadığı saptanmaktadır. Bu sebeple ilaç alerjisinde öyküye dayalı ilaçların direkt yasaklanmasının doğru olmadığı ve alternatif ilaç seçiminde muhakkak öncesinde testlerin yapılması gerektiği sonucuna varılabilir. |
| Anahtar Kelimeler | İlaç alerjisi; hipersensitivite; tip 1 ilaç reaksiyonu; ilaç provokasyon testi; anafilaksi |

Abstract

| | |
|-----------------------|---|
| Objective | Data on real life frequency of drug induced hypersensitivity reactions are scarce. There are several publications from different countries around the world and also from our country regarding the frequency of drug induced allergy and distribution of related drugs. The aim of this study was to investigate the distribution of drug allergy, drug allergy test results, and the distribution of drugs that they could safely use in patients admitted to an adult allergy and immunology clinic in Sakarya region due to drug allergy. (<i>Sakarya Med J</i> 2018, 8(4):759-765). |
| Materials and Methods | The files of 213 patients who were admitted to Allergy and Immunology Outpatient Clinic at Sakarya University Training and Research Hospital with initial diagnosis of drug allergy between 2016-2018 were retrospectively analyzed. Research is a descriptive study. 108 patients were included in the study. Age, sex, suspected drug(s) causing the reaction, skin test and oral provocation test results, symptom rates with placebo, and alternative safe drugs for patients were examined. |
| Results | Of the 213 patients presenting with suspected drug allergy, 105 had an allergy to COX-1 mediated non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The data of 108 patients with early type 1 drug allergy were examined. 96 of the patients were female (88,9%), and the mean age was 44 ± 12. 55% of the patients had a history of an allergy with penicillin, 46,7% with cephalosporin and 38% with analgesics. 38 patients were tested with 53 suspected drugs and 80 patients were tested with 105 alternative drugs. In drug provocation test, 17 (44,7%) patients had positive test with suspected drug, and 11,4% of patients had positive test with alternative drugs. |
| Conclusion | Most of the patients who were evaluated for drug allergy eventually does not have a true drug allergy. Thus, suspected drugs should not be restricted permanently based solely on anamnesis and drug provocation tests should be performed prior to permanent prohibition of a drug and also for an alternative drug selection. |
| Keywords | Drug allergy; hypersensitivity; type 1 drug reaction; drug provocation test; anaphylaxis |

Giriş

İlaç alerjisi immunolojik mekanizma ile ortaya çıkan ilaç hipersensitivite reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Tıbbın ilerlemesi, yeni keşfedilen birçok ilacın tıpta kullanıma girmesi ve artan ilaç kullanımı ile ilaç reaksiyonlarının daha fazla gözlenmesi hekimler için ciddi problemler oluşturmaya başlamıştır.

İlaç hipersensitivite reaksiyonları erken ve geç tip olarak sınıflandırılmaktadır. Erken tip ilaç alerjisi ilk 1-6 saat içinde gözlenmekte, IgE aracılı Tip 1 reaksiyondur ve en sık ürtiker anjioödem olarak karşımıza çıkmaktadır. İlacı bağı anafilaksi de bu grupta değerlendirilmektedir. Geç tip ilaç alerjisi ise ilk 24 saatten sonra gözlenen reaksiyonlar olup, Tip 4 reaksiyon şeklinde ortaya çıkar. İlaç erüpsiyonları, toksik epidermal nekrolizis ve Stevens Johnson Sendromu bu gruba örnek verilebilir.¹⁻³ En sık ilaç alerjisine neden olan ilaçlar arasında beta-laktam grubu antibiyotikler ve analjezikler bulunmaktadır. Yaygın kullanılan bu ilaçların alerjik reaksiyonları hafif klinik tablodan, ölümcül klinik tablolara kadar değişkenlik gösterebilmektedir.⁴

İlaçlarla ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gerçek sıklığına ait veriler sınırlıdır.⁵ Bunun bir çok sebebi vardır; araştırmaların belli bir seçilmiş grubu ve özel reaksiyonları kapsamaması, tanının sıklıkla hasta öyküsüne dayanması, tanısız testlerin kullanılmaması, enfeksiyon nedenli döküntülerin ve ilaç yan etkilerinin ilaç alerjisi olarak bildirilmesi sayılabilir.⁶ Yapılan araştırmalarda hastanede yatan hastaların %15,1'inde istenmeyen ilaç reaksiyonlarının geliştiği ve bunların %6,7 'sinin ciddi reaksiyonlar olduğu bildirilmiştir.⁷

İlaç alerjilerinde hekimler için en büyük sorunlardan biri, ilaç alerjisi ile başvuran hastaların anamnezinde aynı anda birden çok ilaç kullanım öyküsü olması nedeniyle sorumlu ilacı saptamada ki zorluktur. Hastadan alınan ayrıntılı anamnez, tanısız amaçlı yapılan deri prick testi, intradermal test (İDT) ve oral provokasyon testleri (OPT) ile sorumlu ilaç saptanabilmektedir.⁸ İlaç alerjisi ile başvuran hastalarda alerjiye sebep olan ilacın saptanması ve sorumlu olan ilacın yasaklanarak kullanılabileceği alternatif ilacın tespit edilmesi, hastanın sonrasında alacağı tedavilerin düzenlenmesinde kendisi ve hekimler için oldukça önemlidir.⁹

Dünyada ve ülkemizde ilaç alerjisine dair çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Bu doğrultuda ilaç alerji rehberleri güncellenmekte ve hastaya yaklaşım konusunda daha veriye ulaşılmaktadır. Bu amaçla European Network for Drug Allergy (ENDA) kılavuzu en sık başvuru kaynağıdır.¹⁰

Bu çalışmada Sakarya bölgesinde ilaç alerjisi nedeni ile erişkin alerji ve immunoloji polikliniğine başvuran hastaların ilaç alerji dağılımının, ilaç alerji test sonuçlarının ve alternatif olarak güvenle kullanabildikleri ilaçların dağılımının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler:

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Alerji ve İmmunoloji Polikliniğine 2016-2018 yılları arasında ilaç alerjisi şikayeti ile başvuran hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Araştırma tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. Çalışma, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylandı.

Hastaların alınan ayrıntılı anamnezinde şüpheli ilaç kullanım öyküsünün olması, yapılan muayene-

sinde klinik ve laboratuvar bulgularının alerjik tablo ile uyumlu olması, var olan tabloyu açıklayacak diğer etiyolojik faktörlerin dışlanmasına dikkat edilerek ilaç alerji tanısı doğrulanan hastalar değerlendirilmeye alındı. Çalışmaya 18 yaş üstü ve belirtilen tarihler arasında polikliniğe başvuranlardan sadece Tip 1 reaksiyon şeklinde ilaç alerjisi olan 108 hasta dahil edildi. Tip 1 aracılı olmayan, cox-1 aracılı nonsteroid antienflamatuvar (NSAİİ) ilaç alerjisi olan 105 hasta çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, anamnez, reaksiyona neden olan şüpheli ilaç(lar), deri test ve oral provokasyon test sonuçları, plasebo ile semptom oranları, tanısı doğrulanan ve alternatif olarak güvenle kullanabildikleri ilaç(lar) ile ilgili veriler toplandı. Tanımlayıcı istatistikler; sayı, yüzde ve ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. p değerinin istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05'in altı olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın güç analizi post-hoc olarak yapılmıştır. Anaflaksi öyküsü, çoklu ilaç anamnezi, tüm ilaç anamnezi ve hangi ilaca karşı reaksiyon geliştiğini bilip bilme durumlarının plasebo sonuçları ile aralarındaki ilişkiyi incelemek için Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı.

Deri test ve oral provokasyon test uygulama protokolü;

Hasta dosyalarında yer alan deri testleri ENDA kılavuzu doğrultusunda yapıldı. Pozitif kontrol olarak histamin (10 mg/mL), negatif kontrol olarak ise %0,09'luk steril salin kullanılmıştır. Hasta anamnezine dayanarak şüphelenilen ilaç ile veya alternatif bir ilaç kullanarak yapılan deri prick testinin negatif sonuç vermesi durumunda İDT yapılmıştır. 20 dakika sonra test bölgesinde bakılan ödem çapının, negatif kontrole göre 3 mm'nin üzerinde saptanması halinde test pozitif kabul edilmiştir. Deri testi pozitif saptanan hastalara o ilaca alerjisi var kabul edilerek OPT uygulanmadı.

Deri testleri negatif olduğu durumda ve hayatı tehdit edici anafilaksi öyküsü yok ise OPT ile teste devam edildi. Anksiyetesi olan hastalara test öncesi plasebo verilerek başlandı. Tüm OPT hastane şartlarında ve acil müdahale imkanları sağlandıktan sonra gerçekleştirildi. OPT öncesi hastanın vital bulguları ve pefmetre değerleri kaydedildi. Öncesinde anafilaksi öyküsü olan hastalara damar yolu açıldı. Oral uygulamada önce ilacın 1/4'ü verildi. 40 dakika sonra herhangi bir semptom yok ise geri kalan 3/4'ü verildi. İntravenöz veya subkutan provokasyonlarda önce ilacın 1/10 'u verilerek teste başlandı, sonrasında artan dozlarda alması gerekli doza ulaşıldı. Semptom ve PEF değerlerinde değişkenlik olmaması durumunda test negatif kabul edildi ve ilacı güvenle alabileceği doğrulandı.^{6,11,12}

İlaç grupları aşağıdaki şekilde ayrıldı;

- Antibiyotikler: Penisilin, Sefalosporin, Makrolid, Kinolon, Metranidazol, diğerleri (Linkozamidler, Aminoglikozitler)
- Analjezikler: Parasetamol, cox2 inhibitörleri ve diğer grup analjezikler
- GIS etkili ilaçlar: Proton pompa inhibitörleri, H2 blokerler, Metpamid
- Vitaminler: B12, Fe, D vit
- Diğer ilaçlar: Metilprednizolon, inhaler ilaçlar, Feniramin Maleat ,Monural, Betaserc Metformin, Bisakodil, Essitalopram, Hiyasin n Butilbromür vs..

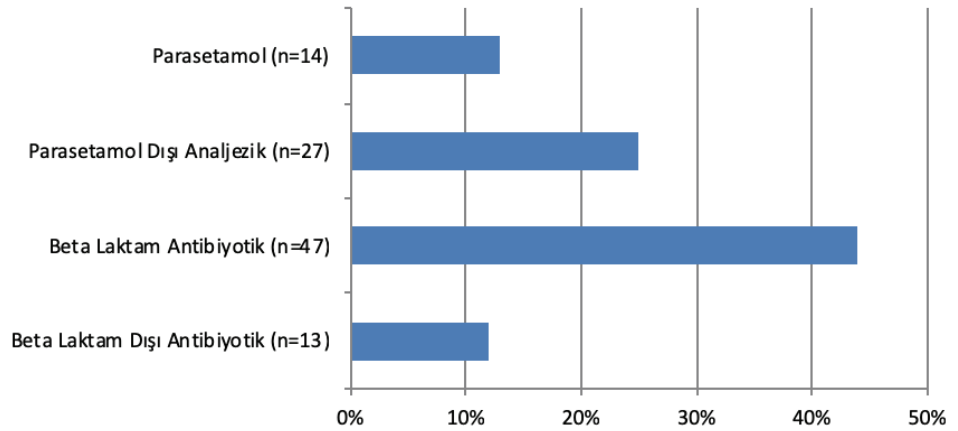
Bulgular:

Verileri çalışmaya dahil edilen 108 hastanın kadın/erkek oranı 96 (%88,9)/12 (%11,1), yaş ortalaması $44,1 \pm 12,1$ SS idi.

Hastaların anamnezleri değerlendirildiğinde 27 (%25) hastada anafilaksi kliniği, 63 (%58,3) hastada aynı anda birden çok ilaç alımı ile alerji gelişme öyküsü, 45 (%41,7) hastada tek ilaç alımı ile alerji gelişme öyküsü mevcuttu. Hastaların 21'i (%19,4) hangi ilaca alerjisinin olduğunu bilmediğini, 8'i (%7,4) tüm ilaçlara alerjisi olduğunu, 77'si (%71,3) birden fazla kere ilaç alerjisi yaşadığını bildirdi.

Hastaların anamnezleri şüpheli ilaçlar üzerinden değerlendirildiğinde; hastaların 60'ında (%55) bir veya birden fazla antibiyotik ile alerji öyküsü mevcuttu. Şüpheli antibiyotik öyküsü verenlerin 47'sinde (%78) penisilin veya sefalosporin grubundan en az birine karşı alerji şüphesi mevcuttu. Antibiyotik alerjisi olduğundan şüphelenilen 60 kişi; %55'i penisilin grubuna, %46,7'si sefalosporin grubuna, %20,0'si kinolon grubuna, %13,3'ü makrolid grubuna, %5,0'i metranidazol grubuna ve %1,7'si diğer grup antibiyotiklere karşı alerji şüphesi şeklinde dağılmaktaydı.

Hastaların 41'inde (38%) analjezik kullanımına bağlı alerji öyküsü mevcuttu. Bunların %34,1'inde parasetamol karşı alerji şüphesi öne çıkıyordu. 108 hastanın 81'inde (%75) ise en az bir antibiyotik ve bir analjezik ile alerji öyküsü mevcuttu (Şekil 1).



Şekil 1. Alerji öykülerinin bazı ilaç türlerine göre dağılımı ("n" ifadesi ilaç alerji şüpheli kişi sayısını, "%" ifadesi ilaç alerji şüpheli kişilerin 108 hasta içindeki oranını belirtmektedir. [Bazı kişilerde 1'den fazla ilaca karşı alerji öyküsü mevcuttu.]

Diğer şüpheli ilaçların dağılımı ise; 7 (%6,5) hastada gastrointestinal sisteme etkili ilaçlar, 6 hastada (%5,6) vitamin preparatları, 15 (%13,9) hastada ise diğer gruplardan ilaçlar şeklindeydi.

İlaç alerjisi ile başvuran hastalara alerji tanısının doğrulanması için şüpheli ilaçlarla alerji testleri yapıldı. 38 hastaya 53 şüpheli ilaç ile yapılan testlerin sonucunda, 14 ilaç ile deri testi pozitifliği, 4 ilaç ile opt pozitifliği saptanarak toplamda 17 kişide 18 ilaç alerjisi saptandı. Tanısı doğrulanan ilaçların dağılımı; 7 antibiyotik (4 B-laktan grubu, 3 makrolid grubu), 6 analjezik (3 parasetamol grubu, 3 metamizol grubu), 1 metil prednisolon, 2 feniramin maleat, 2 ranitidin olarak bulundu. Opt pozitifliği ile tanısı doğrulanan ilaçların dağılımı ise; 1 klaritromisin, 1 parasetamol, 2 feniramin maleat idi. İlaç alerjisi ile başvuran hastaların güvenle kullanabilecekleri alternatif ilaçları saptamak amacı ile 80 hastaya toplamda 105 alternatif ilaç ile test yapıldı. Bunun 71'i antibiyotik (41 klaritromisin, 13 B-laktam grubu, 17 kinolon), 26'sı analjezik (10 parasetamol, 2 asetilsalisilik asit, 1 NSAİD, 13 cox-2 grubu), 8'i diğer gruptan ilaçlardan oluşuyordu. 80 hastanın 49'una (%61,3) deri testleri ve

OPT, 31'ine (%38,7) sadece OPT yapıldı. 105 alternatif ilacın kullanıldığı testlerin sonucunda hastaların %11,4'ünde pozitiflik saptandı. 8 hastada deri testinin 4 hastada OPT 'nin pozitif bulunduğu ilaçların 11'i antibiyotik (kinolon 1, klaritromisin 5, penisilin 1, sefalosporin 4) ve 1'i parasetamol idi.

Plasebo sadece 35 hastaya uygulandı, 12 (%34,3) hastada plasebo ile reaksiyon gözlemlendi. Yapılan Fisher kesin ki-kare testinde plaseboda reaksiyon gözlenen kişiler ile anafilaksi ve anamnezde verilen öyküler arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Bkz. Tablo 1).

| | Plasebo Yanıtı(+) | Plasebo yanıtı (-) | P değeri* | Power (%) |
|------------------------|-------------------|--------------------|-----------|-----------|
| Anafilaksi Öyküsü(+) | 4(57,1%) | 3(42,9%) | 0,200 | 28,93 |
| Anafilaksi Öyküsü(-) | 8(28,6%) | 20(71,4%) | | |
| Çoklu İlaç Anamnezi(+) | 9(36,0%) | 16(64,0%) | 1,000 | 4,78 |
| Çoklu İlaç Anamnezi(-) | 3(30,0%) | 7(70,0%) | | |
| Tüm ilaç Anamnezi(+) | 3(60,0%) | 2(40,0%) | 0,313 | 25,21 |
| Tüm ilaç Anamnezi(-) | 9(30,0%) | 21(70,0%) | | |
| İlacı Biliyor** | 9(39,1%) | 14(60,9%) | 0,476 | 12,74 |
| İlacı Bilmiyor** | 3(25,0%) | 9(75,0%) | | |

* Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı
** Hangi ilaca karşı reaksiyon geliştiğini biliyor, hangi ilaca karşı reaksiyon geliştiğini bilmiyor

Tartışma:

Çalışmada Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi, alerji ve immünoloji polikliniğine 2016-2018 yılları arasında erken tip ilaç alerjisi nedeni ile başvuran 108 hasta değerlendirildi.

Hastanın verileri incelendiğinde kadın/erkek oranı 96 (%88,9)/ 12 (%11,1), yaş ortalaması 44,1 ± 12,1 SS idi. Çalışmada öyküye dayalı B-laktam antibiyotik alerji oranları penisilin %55, sefalosporin %46,7, analjezikler %38 şeklindeydi. Alternatif amaçla yapılan testlerde %11,4 oranında pozitiflik saptandı. Plasebo uygulanan 35 hastanın %34,3'ünde plasebo ile reaksiyon gözlemlendi.

İlaç alerjisinin kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görüldüğünü destekleyen birçok yayın mevcuttur ve genelde 2:1 oranında bildirilmektedir.¹³ Dona I. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 6 yıl içinde ilaç alerjisi ile başvuran 4460 hastayı incelemiş ve kadın /erkek oranı 2880 (%64,58) / 1580 (%35,42) ile 2:1 oranında, yaş ortalamasını ise 43.71 (15,82) saptamışlardır.¹⁴ Bu çalışmada da ise kadın/erkek oranı 96 (%88,9)/ 12 (%11,1) ile büyük bir oranın kadınlardan oluştuğu bulundu. Yaş ortalaması ise 44,1± (12,1) benzer şekilde bulundu. Kadın cinsiyet ilaç alerjisi için artmış risk faktörü olmasına rağmen bu çalışmada 9:1 gibi çok yüksek oranda bulunması dikkat çekici bir noktadır.

İlaç aşırı duyarlılığına en sık neden olan ilaçlar antibiyotikler ve NSAİİ'lerdir. Türkiye'den yapılan bir çalışmada öyküye dayalı B-laktam antibiyotik alerji oranı %51,2 ve NSAİİ oranı % 41,5 bulunmuştur.¹⁵ Bu çalışmada da bu oranlar penisilin %55, sefalosporin %46,7, analjezikler %38 ile benzer şekilde bulunmuştur. Tanısal testler sonucunda ise hastaların %6,5 'inde antibiyotik alerjisi,

%2,8'inde ise analjezik alerjisi saptandı.

Çalışmada 38 hastaya 53 şüpheli ilaç ile, 80 hastaya 105 alternatif ilaç ile test yapıldı. Şüpheli ilaç ile yapılan testlerde 17 (%44,7) hastada pozitiflik saptandı. Alternatif amaçla yapılan testlerde %11,4 oranında pozitiflik saptandı. Türkiye'de üç merkezin katıldığı, Çelik GE ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alternatif ilaç testlerinde bu çalışma ile benzer şekilde %11,7 oranında pozitiflik saptamışlardır.¹⁶ Fakat tanısız amaçlı yapılan testlerde %27 pozitiflik ile bu çalışmadan daha düşük oranda ilaç tanısı doğrulanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda ilaç alerjisinde öyküye dayalı ilaçların direkt yasaklanmasının doğru olmadığı ve alternatif ilaç seçiminde muhakkak öncesinde testlerin yapılması gerektiği sonucuna varılabilir.

Plasebo, anksiyetesi olduğu düşünülen 35 hastaya test öncesinde uygulandı, Plasebo uygulanan hastaların % 34,3'ünde plasebo ile reaksiyon gözlemlendi. Hastaların ilaç alerjisini bir kere bile deneyimlemeleri hastalarda psikolojik kalıcı etkileri olduğunu göstermektedir. Hastaların verdikleri öykü ile karşılaştırıldığında anafaksi, çoklu ilaç anamnezi ve tüm ilaç anamnezi pozitif kişilerde negatif kişilere oranla daha yüksek oranda plaseboya yanıt pozitifliği saptandı. Fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Araştırma kayıtlardan yapıldığı için güç analizi post-hoc olarak yapılmıştır. Post-hoc güç analizinin düşük çıkması nedeniyle aynı karşılaştırmanın ileriki çalışmalarda daha yüksek sayıda hasta büyüklüğüyle ve mümkünse tüm hastalara plasebo uygulanmış olarak yapılması daha uygundur.

İlaç alerjisinde ayrıntılı alınan anamnez doğrultusunda şüpheli ilacın saptanması ve gerekli tanısız testlerin uygulanması esastır.¹⁷ Çalışmada ilaç alerjisi nedeni ile başvuran hastaların %58 'i aynı anda birden fazla ilaç alımı ile, %19,4 'ü hangi ilaca alerjisi olduğunu bilmeyerek, %7,4'ü tüm ilaçlara alerjisi olduğunu bildirerek başvurdu. Tüm bu belirsizlikler ilaç alerjisini değerlendirmede zorluklar yaratmakta ve ilaç alerji tanı konma oranlarını düşürmektedir. Hastaların %71,3 'ü birden fazla kere ilaç alerjisi yaşadığı halde daha öncesinde tanısız amaçlı doktor başvurularının olmaması hasta ve hekimlerin bu konuda doğru yaklaşımda bulunamadıklarını göstermektedir.

Sonuç olarak hastaların ilaç alerjisi yaşadığında öykünün doğru alınması, ilaç isimlerinin kaydedilmesi, alerji uzmanlarına yönlendirilerek tanısız ve alternatif ilaç testlerinin yapılması hastaların mükerreler yaşadıkları ilaç alerjilerinin önüne geçilip ilaç kullanımı konusunda anksiyeteleri azaltılabilir. Bununla birlikte gereksiz ilaç kısıtlamalarının önüne geçilebilir.

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Reprt of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6
2. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D, Drug hypersensitivity reactions: Pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin N Am* 2010;94:645-64
3. Celik GE, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug allergy. Middleton's Allergy Principles and Practice 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014:1274-95
4. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:305-10
5. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005
6. Çelik GE. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım Ulusal Rehber. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2014; 1-6
7. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;15:2791200-5
8. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenerberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69(4):420-37.
9. Gelincik A, Özşeker ZF, Çolakoğlu B, Dal M, Büyüköztürk S. Antibiyotiklere bağlı hipersensitivite reaksiyonları: Alternatif antibiyotik seçilmesinde provakasyon testlerinin önemi. *Asthma Allergy Immunol* 2013;11(1):23-31.
10. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219-32.
11. Aberer W, Kranke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(3):567-84.
12. Iammatteo M, Alvarez Arango S, Ferastraoru D, Akbar N, Lee AY, et al. Safety and Outcomes of Oral Graded Challenges to Amoxicillin without Prior Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;18:2213-2198
13. Adkinson NF Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74(4):567-72.
14. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, et al. Drug hypersensitivity reactions: Response patterns, drug involved and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22(5):363-71.
15. Kurt E, Demir AU, Cadirci O. Immediate type drug hypersensitivity reactions and associated risk factors in an adult Turkish men population. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2010;9:245-50
16. Çelik GE, Karakaya G, Öztürk AB, Gelincik A, Abadoğlu O, Sin A., Et al. Drug allergy in tertiary care in Turkey: Results of a national survey. The ADAPT study: Adult drug allergy perception in Turkey. *Allergol Immunopathol.* 2013;23:34-36
17. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Med Clin North Am* 2010;94(4):665-79