Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım: Ulusal Rehber Güncellemesi 2019

EDİTÖRLER
Prof. Dr. Gülfem E. ÇELİK Prof. Dr. A. Berna DURSUN

www.aid.org.tr

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım: Ulusal Rehber Güncellemesi 2019

Editörler
Prof. Dr. Gülfem E. Çelik Prof. Dr. A. Berna Dursun

Ankara, 2019

www.aid.org.tr

İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım: Ulusal Rehber Güncellemesi 2019

Editörler: Prof. Dr. Gülfem E. Çelik, Prof. Dr. A. Berna Dursun

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Yönetim Kurulu

Prof. Dr. Bülent E. Şekerel, Başkan
Prof. Dr. Can. N. Kocabaş, 2. Başkan
Prof. Dr. Uğur Muşabak, Başkan Yardımcısı
Prof. Dr. Ferda Öner Erkekol, Genel Sekreter
Prof. Dr. Ümit M. Şahiner, Mali Sekreter
Prof. Dr. Aslı Gelincik, Dış İlişkiler Sorumlusu
Prof. Dr. Demet Can, İletişim Sorumlusu

Mustafa Kemal Mahallesi, 2124 Sokak, Yaşam İş Merkezi No:16/3
Söğütözü, Çankaya, Ankara
Tel: (312) 219 66 31 Faks: (312) 219 66 57
E-posta : sekreter@aid.org.tr
www.aid.org.tr

ISBN: 978-605-82019-5-8

BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri
Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara
Tel: (0312) 222 44 06 Faks: (0312) 222 44 07
www.bulustasarim.com.tr E-posta: bulus@bulustasarim.com.tr

Yayıncı Sertifika No.: 41885

1000 adet basılmıştır.
Basım Tarihi: 14.10.2019, Ankara

"İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım: Ulusal Rehber Güncellemesi 2019"un basım ve yayın hakları Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'ne aittir. Bu kitabın içeriğinin tümü veya bir bölümü Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'nin yazılı izni olmadıkça kullanılamaz. Ancak kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Sözlü ya da yazılı olarak veya daha başka bir yöntemle çoğaltılamaz ya da yayınlanamaz.

Bu kitapta verilen bilgiler konu yazarlarının bilgi, birikim ve görüşünü yansıtmaktadır. Bu görüşlerden dolayı Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği sorumlu tutulamaz. Ayrıca tıbbın gelişmekte olan bir bilim dalı olduğu gerçeğinden yola çıkarak, bu kitapta verilen bilgilerin bugün için kabul edilen en güncel bilgiler olduğu, bu bilgilerin zamanla değişime uğrayabileceği dikkate alınmalıdır.

YAZARLAR (ALFABETİK SIRA İLE)

Öznur Abadoğlu
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji ve Allerji BD
SİVAS

Sevim Bavbek
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji ve Allerji BD
ANKARA

Suna Büyüköztürk
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İmmünoloji ve Allerji BD
İSTANBUL

Ebru Çelebioğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Erişkin İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD
ANKARA

Gülfem E. Çelik
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji ve Allerji BD
ANKARA

Serhat Çelikel
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD
İSTANBUL

Feyzullah Çetinkaya
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatri AD
İSTANBUL

Bahaüddin Çolakoğlu
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İmmünoloji ve Allerji BD
İSTANBUL

Adile Berna Dursun
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD
RİZE

Füsun Erdenen
S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Kliniği
İSTANBUL

Ferda Öner Erkekol
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD
ANKARA

Aslı Akkor
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İmmünoloji ve Allerji BD
İSTANBUL

Nihal Mete Gökmen
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji ve Allerji BD
İZMİR

Fuat Kalyoncu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Erişkin İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD
ANKARA

Gül Karakaya
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Erişkin İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD
ANKARA

Özgür Kartal
Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İmmünoloji ve Allerji BD
ANKARA

Emel Kurt
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İmmünoloji ve Allerji BD
ESKiŞEHİR

Semanur Kuyucu
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Allerji ve İmmünoloji BD
MERSİN

Mehmet Melli
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD
ANKARA

Emine Dibek Mısırlıoğlu
T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi
Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği
ANKARA

Aytül Sin
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji ve Allerji BD
İZMİR

Ferhan Özşeker
İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji ve Allerji BD
İSTANBUL

Özge Uysal Soyer
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Allerji BD
ANKARA

Bülent Şekerel
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Allerji BD
ANKARA

Gülfer Mehtap Yazıcıoğlu
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk İmmünoloji ve Alerji BD
EDİRNE

İnsu Yılmaz
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD
KAYSERİ

Similac® Alimentum içeriğindeki peptidlerle daha hızlı tolerans gelişimini desteklemek için yanınızda.[1,11]

İSPA: İnek Sütü Protein Alerjisi

Referanslar: 1. Similac® Alimentum Ürün Bilgisi **2.** Fiocchi A, et al. World Allergy Organization Journal 2016;9:35. **3.** Koletzko S, et al. JPGN 2012;55:221-229. **4.** Kansu A, et al. The Turkish Journal of Pediatrics 2016;58:1-11. **5.** Altıntas, DU, Büyüktiryaki, B. Astım Allerji Immünoloji Dergisi 2017;15(Sup1):89. **6.** Sayar, E, Artan, H. Klinik Tıp Pediatri Dergisi 2011;3(4):8-11. **7.** Koo WWK, et al. J Am Coll Nutr 2006;25(2):117-122. **8.** Borschel, M, Burks, WA. Clinical and Translational Allergy 2014;4(1):95. **9.** Auestad N, et al. Pediatrics 2003;112:177-183. **10.** Auestad N, et al. Pediatr. Res. 1997;41:1-10. **11.** Canani, RB, et al. J Pediatr 2013;163:771-777.

ABBOTT LABORATUARLARI İTH. İHR. ve TİC. LTD. ŞTİ.
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No: 2 Akkom Ofis Park
Kelif Plaza 3. Blok Kat: 14 Ümraniye 34768 İstanbul
Tel: +90 216 636 06 00 **Fax:** +90 216 425 18 00

Ayrıntılı bilgi için firmamıza başvurunuz. **www.abbott.com.tr**

Detaylı Bilgi: ***www.similacalimentumhesaplama.com***

Abbott

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ 1

REHBERDE KANITA DAYALI UYGULAMALAR 2

KISALTMALAR 3

REHBERDE YAPILAN ÖNERİLER 4

BÖLÜM 1: İlaç Alerjilerine Genel Bakış

Tanım ve Epidemiyoloji 21
Risk Faktörleri 23
İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarında Sınıflama 29
İlaç Antijenlerine Karşı İmmün Cevabın Oluşma Mekanizmaları 30
İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyon Mekanizmaları ve Klinik Yansımaları 32

BÖLÜM 2: İlaç Alerjilerine Yaklaşımda Genel Prensipler

Genel Yaklaşım 41
Anamnez 41
Fizik İnceleme 44
İlaç Alerjilerine Yaklaşımda Genel İlkeler 45
In Vitro Tanı 50
İlaç Alerjisi Tanısında Deri Testleri 59
İlaç Provokasyon Testleri 84
İPT Yöntemleri 87

BÖLÜM 3: İlaç Gruplarına Spesifik Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Nonsteroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar 95
Sınıflama 95
NSAİİ'ler ile Ortaya Çıkan Aşırı Duyarlık Reaksiyonları 100
Beta Laktam Antibiyotikler 109
Erken Tip Reaksiyona Yaklaşım 113
Prognoz 116
Geç Tip Reaksiyona Yaklaşım 116
Beta-Laktam Dışı Antibiyotik Alerjileri 121
Kinolonlar 121
Makrolidler 125
Sulfonamidler 127
Sülfonamid Grubu Antibiyotikler 127
Aminoglikozidler 130
Tetrasiklinler 131
İmidazol Grubu Antibiyotikler 132
Vankomisin 133
Genel Anestezikler 135
Lokal Anestezikler 142
Radyokontrast Maddeler 148
Kemoterapötikler 151
Biyolojik Ajanlar 157
İnsülin Alerjisi 168
Kortikosteroid Alerjisi 170
Vitamin Alerjileri 171
Hidroksiklorokin Alerjisi 173
Levotiroksin Alerjisi 174
Propiltiyourasil Alerjisi 175
Antihistamin Alerjileri 176

Antiepileptik Alerjileri....177
Proton Pompa İnhibitörü Alerjileri....179
Antikoagülan Alerjileri....182
Heparinler....182
Hirudinler....182
Kumarin Deriveleri (Warfarin)....183
Demir Preparatları Alerjileri....186
Aşı Alerjileri....188
Flukonazol Alerjisi....191
Allopurinol Alerjisi....193
İntravenöz İmmünoglobulin Alerjisi....195

BÖLÜM 4: İlaç Desensitizasyonu

Genel İlkeler....199
Aspirin Desensitizasyonu....208
Antibiyotik Desensitizasyonu....213
Penisilinlerle Desensitizasyon....213
Sefalosporinler ve Diğer Beta Laktamlarla Desensitizasyon....213
Glikopeptidlerle Desensitizasyon....216
Kinolonlarla Desensitizasyon....216
Makrolidlerlerle Desensitizasyon....217
Sulfonamidlerlerle Desensitizasyon....217
Kolimisinle Desensitizasyon....218
Nitroimidazollerle Desensitizasyon....218
Anti-Tüberküloz İlaçlar ile Desensitizasyon....222
Biyolojik Ajanlar ile Desensitizasyon....227
Kemoterapötik İlaçlar ile Desensitizasyon....246
Erişkin Popülasyon....246
Kemoterapötikler ile Desensitizasyon: Çocukluk Dönemi....253
Diğer İlaçlarla Desensitizasyon....261
İnsülin ile Desensitizasyon....261
Vitamin B12 ile Desensitizasyon....262
Hidroksiklorokin ile Desensitizasyon....263
Levotiroksin ile Desensitizasyon....264
Propiltiyourasil ile Desensitizasyon....265
Antiepileptik İlaçlar ile Desensitizasyon....266
Omeprazol ile Desensitizasyon....268
Unfraksiyone Heparin ile Desensitizasyon....269
Demir Preparatları ile Desensitizasyon....271
Aşılar İle Desensitizasyon....272
Flukonazol ile Desensitizasyon....273
Allopurinol ile Desensitizasyon....275

BÖLÜM 5: Çocukluk Çağında İlaç Alerjisinin Özellikleri ve Yaklaşım

Sınıflama ve Mekanizma....279
Epidemiyoloji....279
Tanı....280
Tanı Testleri....281
Erken Reaksiyonlarda Kullanılan Testler....282
Geç Reaksiyonlarda Kullanılan Testler....282
Çocukluk Çağında İlaç Alerjilerinin Yönetimi....283

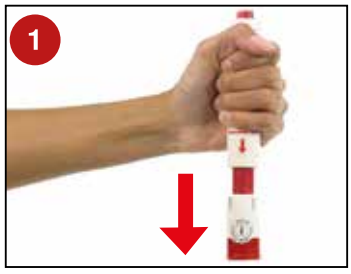
BÖLÜM 6: İlaç Alerjisi ile İlişkili Durumlar

İlaç Alerjisinde Hasta ve Hekim İçin Yasal Yükümlülükler....289
İlaç Alerjilerini Önlemede Akılcı İlaç Kullanımı....291

PENEPİN®

EPİNEFRİN OTO-ENJEKTÖR

HAYAT KURTARIR!



DOZAJ[1]

15-30 kg arası çocuklarda **0,15 mg/doz** — PENEPİN® EPİNEFRİN OTO-ENJEKTÖR junior

30 kg üzerinde **0,30 mg/doz** — PENEPİN® EPİNEFRİN OTO-ENJEKTÖR

Referans: 1- Penepin Kısa Ürün Bilgisi.

KISA ÜRÜN BİLGİSİ: PENEPİN JR. 0.15mg/0.3 ml İ.M Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Oto-Enjektör PENEPİN 0.3mg/0.3 ml İ.M enjeksiyonluk çözelti içeren oto enjektör. **Etkin madde:**Her bir PENEPİN JR. Oto-enjektör 0.15 mg ile PENEPİN 0.3mg/0.3 ml İ.M enjeksiyonluk çözelti içeren oto enjektör epinefrin içerir. **Yardımcı maddeler:** Sodyum klorür 1.8 mg.Sodyum metabisülfit 0.51 mg. **Terapötik endikasyonlar:** Epinefrin böcek sokması veya ısırması, fındık veya diğer gıdalar, ilaçlar ve diğer allerjenlerle idyopatik ve egzersizle oluşan anaflaksilerin acil tedavisinde endikedir. **Pozoloji** /Uygulama sıklığı ve süresi: Sadece intramüsküler yoldan uygulanır. PENEPİN JR. ve veya PENEPİN 0.3mg/0.3 ml kalçaya değil, sadece uyluğun anterolateral bölümüne enjekte edilmesi gerekir. **Pediyatrik popülasyon:**Uygun doz, çocuğun vücut ağırlığının ve doktorun takdirine bağlı olarak epinefrinin 150 mikrogramı (PENEPİN JR. 0.15mg/0.3 ml İ.M Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Oto-Enjektör) veya 300 mikrogramı (PENEPİN 0.3mg/0.3 ml İ.M Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Oto-Enjektör) olabilir. **Yetişkinlerde kullanım:** Normal doz 300 mikrogramdır. Kilolu yetişkinlerde, alerjik reaksiyon etkilerini tersine çevirmek için birden fazla enjeksiyon gerekebilir.**Uygulama şekli:** Alerjik reaksiyon geçirmeden önce PENEPİN JR. ve/veya PENEPİN 0.3mg/0.3 ml 'yi kullanmak için hazırlıklı olun. **Kontrendikasyonlar:** Epinefrine ve/veya PENEPİN JR.' PENEPİN 0.3mg/0.3 ml' in içeriğindeki diğer yardımcı maddelere aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir. **Özel kullanım uyarıları ve önlemleri:** PENEPİN JR. ve/veya PENEPİN 0.3mg/0.3 ml reçete edilmiş tüm hastalara, hangi endikasyonlarda kullanacaklarını anlamaları ve doğru uygulama yöntemi için ayrıntılı bilgi verilmelidir. PENEPİN JR. ve/veya PENEPİN 0.3mg/0.3 ml yalnız uyluğun ön yan kısmına enjekte edilmelidir. KALÇAYA ENJEKTE EDİLMEMELİDİR.**_Gebelik ve laktasyon** : Gebelik kategorisi: C. **İstenmeyen etkiler:** İstenmeyen etkilerin oluşması hastanın bireysel duyarlılığına ve uygulanan doza bağlıdır.**Doz aşımı ve tedavisi:** Doz aşımı veya epinefrinin yanlışlıkla intravasküler enjeksiyonu, kan basıncının ani yükselişiyle beyin kanamasına neden olabilir. Periferal vaskülerin konstrüksiyonundan veya kardiyak stimülasyondan kaynaklanan akut akciğer ödemi ölümle sonuçlanabilir. **Raf ömrü: 24** ay. **Saklamaya yönelik özel uyarılar: 25**°C'nin altında oda sıcaklığında, ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız. **RUHSAT SAHİBİ:** Vem İlaç San. ve Tic. A.Ş Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi Karaağaç Mah. Fatih Bulvarı No:38 Depo Bölümü Kapaklı / TEKİRDAĞ Tel: (0282) 758 13 80 **RUHSAT NUMARASI (LARI)**2014/832 **İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ** İlk ruhsat tarihi: 19.11.2014 **SATIŞ FİYAT:** Penepin Junior 0.15 mg / 0.3 ml: 218.61 TL - Penepin 30 mg / 0.3 ml: 267.47 TL. **FİYAT TARİHİ:** 19.02.2019

vem | 42 Maslak Ahi Evran Cad. No:6 Ofis1 Kat: 4 No:2 34398 Maslak – Sarıyer / İstanbul
T +90 (212) 347 75 12 / 13 F +90 (212) 272 07 17 E info@vemilac.com | www.vemilac.com

PNPN- İLAN-21.5X28-EKİM2019

DAP® β LAKTAMLARA AŞIRI DUYARLILIK TANISI

DAP® PENICILLIN

Majör ve Minör
determinant içeren tek tanısal kit

DAP® AMOXICILLIN

Erken aşırı duyarlılık reaksiyonu
tanısında tercih edilen tek kit

DAP® CLAVULANIC

Amoxicillin kombinasyonunda
seçici tanı

ALBIO
ALLERJİ ÜRÜNLERİ İTHALAT VE TİC. A.Ş.
Mustafa Mazhar Bey Sk. No:41/4 Kadıköy-İSTANBUL
T. +90 216 567 6706 **F.** +90 216 565 2010
info@albio-allerji.com **www.albio-allerji.com**

ÖNSÖZ

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de alerji-immünoloji uzmanlarının günlük pratiklerinde önemli bir yer oluşturmaktadır. Teorik olarak tedavi edici ya da tanıda kullanılan her türlü ilacın aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olabilme potansiyeli her durum ve her ortamda ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ile karşılaşılmasına neden olabilmektedir.

İlaç aşırı duyarlılıkları makülopapüler erüpsiyon gibi hafif semptomlardan Stevens Johnson Sendromu gibi mortalitesi yüksek klinik tablolara dek geniş bir yelpazede ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle alerjist olsun olmasın hasta tedavi eden hekimlerin ilaçlardan kaynaklanan aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tanıması ve uygun yaklaşım göstermesi klinik önem arz eder.

İlaç aşırı duyarlılıklarının doğru yönetiminde klinik durumunun erken tanınması, tanısının konulması ve uygun yaklaşım stratejilerinin izlenmesi önemlidir. İlaç alerjisine yaklaşımda alerjik olunan ilaçtan kaçınılması ve uygun başka bir alternatif ilaç uygulanması önerilen esas strateji iken, son 15 yılda günlük pratikte giderek artan desensitizasyon uygulamaları alternatif olmadığında alerjik ilacın tekrar hastaya verilmesini sağlayan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

İlk kez 2014 yılında yayınlanan "İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım Rehberi" ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarını altta yatan mekanizmaları ile açıklamaya çalışmış ve tanı ve tedavi yaklaşımlarını da ülkemizdeki alerji ve immünoloji hekimlerinin günlük pratikte kullanmasına olanak verecek şekilde bol sayıda tablo ve protokol örneği ile vermeye çalışmıştır. Bu süreç içinde gerek yazılı gerekse sözlü olarak aldığımız geri bildirimler bizlere rehberin günlük pratikte bir masa üstü kaynağı olarak kullanıldığı ve işlevsel olduğu bilgisini sağlamıştır. Bu sonuçların tüm yazar ekibini ve derneğimizi çok mutlu ettiğini söylemek isteriz. Gözlem olarak da gerek ulusal gerekse uluslararası kongrelerde ülkemizin dört bir yanından ilaç alerjilerinde tanıya ve desensitizasyona yönelik çok sayıda sunum olduğunu yine memnuniyetle görmekteyiz.

İlk rehberin yayınlanmasından 4 yıl sonra gelen taleplerin yanısıra bazı sık kullanılan protokollerde değişiklikler olması rehberde yeni bir güncelleme yapma gereksinimini doğurmuştur. Rehberin güncellenmesi kanıta dayalı tıp ilkeleri doğrultusunda yaklaşım ve tedavi stratejilerinde öneri düzeyleri belirtilerek yapılmıştır. Rehberde okuyucuya kolaylık oluşturmak açısından düz metin yerine "bullet" formunda sunum tercih edilmiştir. Özellikle tanıya yönelik protokoller ve desensitizasyon protokolleri için mümkün olduğunca literatür verilerinden yararlanılmış ve çok sayıda protokol örneği rehberde sunulmuştur.

Konu ayrıca yasal boyutları ile de tartışılmış ve ilaç reaksiyonlarını önlemede akılcı ilaç kullanımının önemi vurgulanmıştır.

Önemli bir nokta olarak, ilaç aşırı duyarlılığı alanında yapılan tüm in vivo uygulamalar son derece risklidir ve özel eğitim gerektirmektedir. Yasal olarak bu testlerin alerji ve immünoloji uzmanlarınca yapılması gereklidir. Bu nedenle rehberin hedef kitlesi "alerji ve klinik immünoloji" uzmanlarıdır.

Sizlere sunulan bu rehberin oluşturulmasında, alanında deneyimli çok değerli bilim insanları katkıda bulunmuşlardır. Desteğini esirgemeyen değerli yazarlarımıza, dernek yönetim kurulumuza ve dernek sekreterimiz Veli Sipahi'ye çok teşekkür ederiz.

Rehberi, ülkemizde hekimlere değer veren "Beni Türk hekimlerine emanet ediniz" diyerek hekimini yücelten, ülkemizin kurucusu ve önderimiz Mustafa Kemal Atatürk'e ithaf ediyoruz. Rehberin, ülkemizdeki ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşımda günlük pratikte kullanılabilir ve yararlı bir etkisi olması dileği ile saygılarımızı sunarız.

Prof. Dr. Gülfem E. ÇELİK
Prof. Dr. A. Berna DURSUN

Editörler

Prof. Dr. Bülent E. ŞEKEREL

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Yönetim Kurulu Başkanı

REHBERDE KANITA DAYALI UYGULAMALAR

Bu rehberde; ilaç alerjisine yaklaşım alanında literatürdeki mevcut veriler GRADE yöntemine göre ele alınmıştır. GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (1); tedavide kullanılan bir ilaç veya tanı-tedavi yöntemin kanıt düzeyi, etki, yan etkileri, maliyetini de göz önüne alarak sistematik değerlendirme sonucu önerilerde bulunur. İlaç alerjisine yaklaşım rehberinde mevcut tanı ve tedavi yaklaşımları elde mevcut kanıt kalitesine göre değerlendirilmiş ve testlere özel durumlardan ayrıca bahsedilmiştir. Özet ve metinde kanıtlar ve öneriler (kanıt kalitesi/öneri düzeyi) olarak ifade edilmiştir.

Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:605-14.

GRADE Değerlendirmesi

Kanıtların Kalitesi

Yüksek: İyi planlanmış ve yürütülmüş randomize klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar.

Orta: Az sayıda hasta içeren, daha düşük kalitede randomize klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar.

Düşük: Gözlemsel çalışmalardan (Kohort ve olgu kontrol) elde edilen sonuçlar.

Çok düşük: Olgu serisi, uzman görüşü.

Kanıtların Değerlendirilmesi

Yüksek: Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüzü değiştirme olasılığı çok düşüktür.

Orta: Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüze önemli etkisi olabilir, hatta görüşümüzü değiştirebilir.

Düşük: Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüze önemli etkisi olacaktır ve görüşümüzü değiştirme olasılığı çok yüksektir.

Çok düşük: Halen var olan bu konudaki görüşümüz çok yetersizdir, görüş oluşturabilmek için daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Öneriler

Kuvvetli öneri: Hastanın yararı fazladır. Hastaların büyük çoğunluğu önerilen yöntem ya da tedavinin yapılmasını ister, sadece küçük bir azınlık istemez. Hekimler tarafından çoğu hastada uygulanması önerilir. Bu öneriler sağlık politikaları, geri ödemeler için yol gösterici olur.

Zayıf öneri: Yarar-risk oranı yeterince belirli değildir. Yeterli derecede bilgilendirilirse bu durumdaki kişilerin çoğunluğu önerilen yöntem ya da tedavinin yapılmasını ister, ancak bir çoğu da istemeyebilir. Hastanın kendi kararını verebilmesi için ayrıntılı bilgi vererek hastaya yardımcı olmak gerekir. Bu önerilerin yol gösterici olabilmesi için daha çok tartışma ve veriye gereksinim duyulur.

Pozitif öneri: Söz konusu tedavi veya işlemin yapılmasını önerir. Öneri kuvvetli ya da zayıftır.

Negatif öneri: Söz konusu tedavi veya işlemin yapılmamasını önerir. Öneri kuvvetli ya da zayıftır.

ULUSLARARASI LİTERATÜRDE İLAÇ ALERJİSİ İLE İLGİLİ SIK KULLANILAN TERMİNOLOJİLERİN ULUSAL REHBERDE KULLANIMLARI

Adverse drug reaction: İstenmeyen ilaç reaksiyonu

Hypersensitivity: Aşırı duyarlılık

Immediate reaction: Erken reaksiyon

Non-immediate reaction: Erken olmayan reaksiyon

Delayed reaction: Geç tip reaksiyon

Graded challenge: Test dozu, kademeli doz artışı

Drug provocation test: İlaç provokasyon testi

NSAIDs-Exacerbated Respiratory Disease (NERD): NSAİİ'lar ile Alevlenen Hava Yolu Hastalığı

NSAIDs-Exacerbated Cutaneous Disease (NECD): NSAİİ'lar ile Alevlenen Deri Hastalığı

NSAIDs-Induced Urticaria/Agioedema (NIUA): NSAİİ'lar ile Tetiklenen Ürtiker/Anjioödem

Single NSAID induced urticaria/angioedema/anaphylaxis: Tek NSAİİ ile tetiklenen ürtiker / anjioödem veya anafilaksi

Single NSAID induced delayed type hypersensitivity: Tek NSAİİ ile tetiklenen geç tip aşırı duyarlık reaksiyonu

REHBERDE KULLANILAN KISALTMALAR (Alfabetik sıra ile)

ADR : Aşırı duyarlılık reaksiyonları

AGEP: *Acute generalized exanthamatous pustolosis* (Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis)

ASH: Antijen sunan hücre

AIDS: *Acquired immune deficiency syndrome*

BAT: *Flow cytometric basophil activation test* (Bazofil aktivasyon testi)

BL: Beta laktam

CAST: *Cellular Allergen Stimulation Test*

DMSO: *Dimethy-sulfoxide*

DRESS: İlaç ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonu (DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) sendromu veya İlaç Aşırı duyarlılık Sendromu (DIHS)

EBV: *Ebstein Bar* Virusu

FEIA: *Fluorescent enzyme immunoassay*

FİE: Fiks ilaç erüpsiyonu

İDT: İntradermal deri testi

İİR: İstenmeyen ilaç reaksiyonu

İPT: İlaç provokasyon testi

Majör AD: Majör antijenik determinant

Minör AD: Minör antijenik determinant

MPE: Makülopapüler erüpsiyon

NPD: Negatif prediktif değer

NSAİİ : Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar

PEFR: Zirve ekspiratuvar akım hızı

PPL: *Penicilloyl polylysine*

PPD: Pozitif prediktif değer

RAST: *Radioallergosorbent* test

RKM: Radyokontrast madde

RIA: *Radioimmunoassay*

SFT: Solunum fonksiyon testleri

SDRIFE: Simetrik ilaç-ilişkili intertriginöz ve fleksüral ekzantem

SJS: *Stevens Johnson* Sendromu

TEN: Toksik epidermal nekrolizis

THR: T hücre reseptörleri

TMP-SMX: *Trimetoprim-sulfametoksazol*

DERNEK VE KURUM KISALTMALARI (Alfabetik sıra ile)

AAAAI: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology

ACAAI : American College of Allergy, Asthma and Immunology

AİD: Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EAACI: European Academy of Allergy, Asthma and Immunology

ENDA: European Network of Drug Allergy

FDA: Food and Drug Administration

GA2LEN/HANNA: Global Allergy and Asthma European Network/ European Network on Hypersensitivity to Aspirin and Nonsterodial Anti-inflammatory Drugs

ESCD: European Society of Contact Dermatitis

BSACI: The British Society for Allergy and Clinical Immunology

WAO: World Allergy Organization

REHBERDE YAPILAN ÖNERİLER

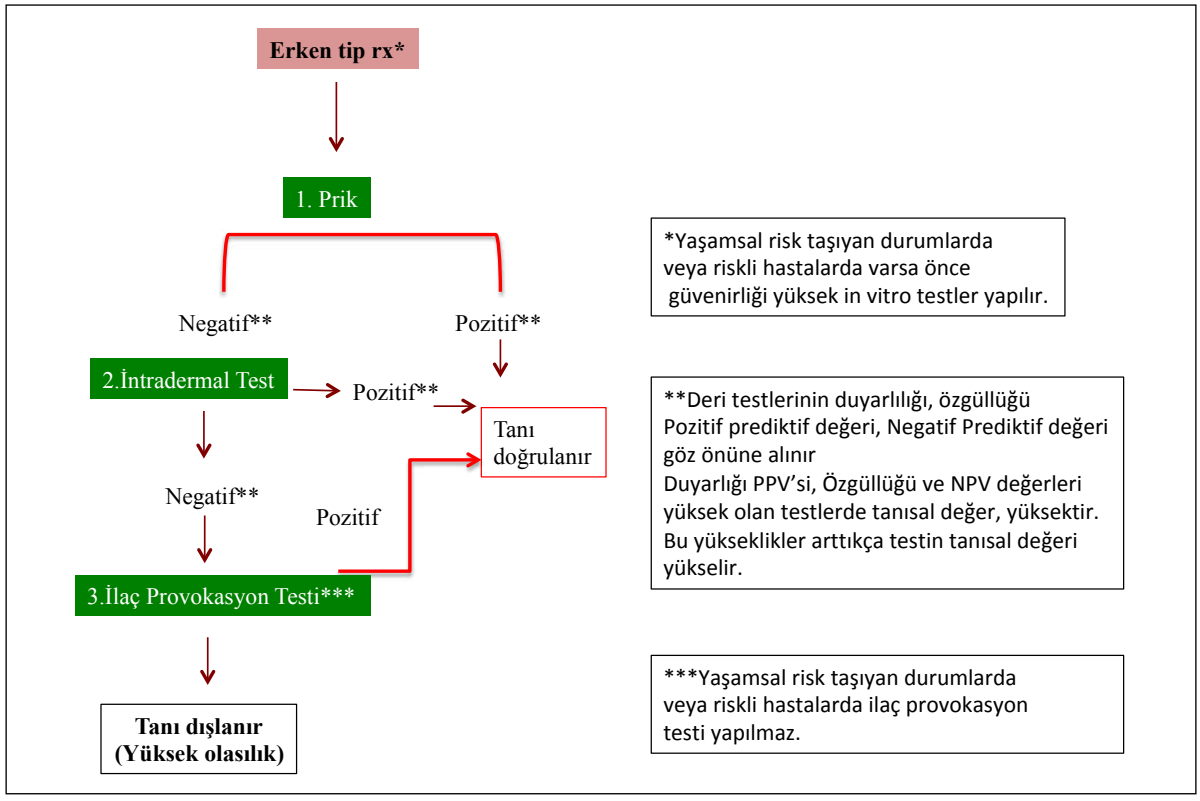
İLAÇ ALERJİLERİNE YAKLAŞIMDA GENEL İLKELER

Tanısal yaklaşım

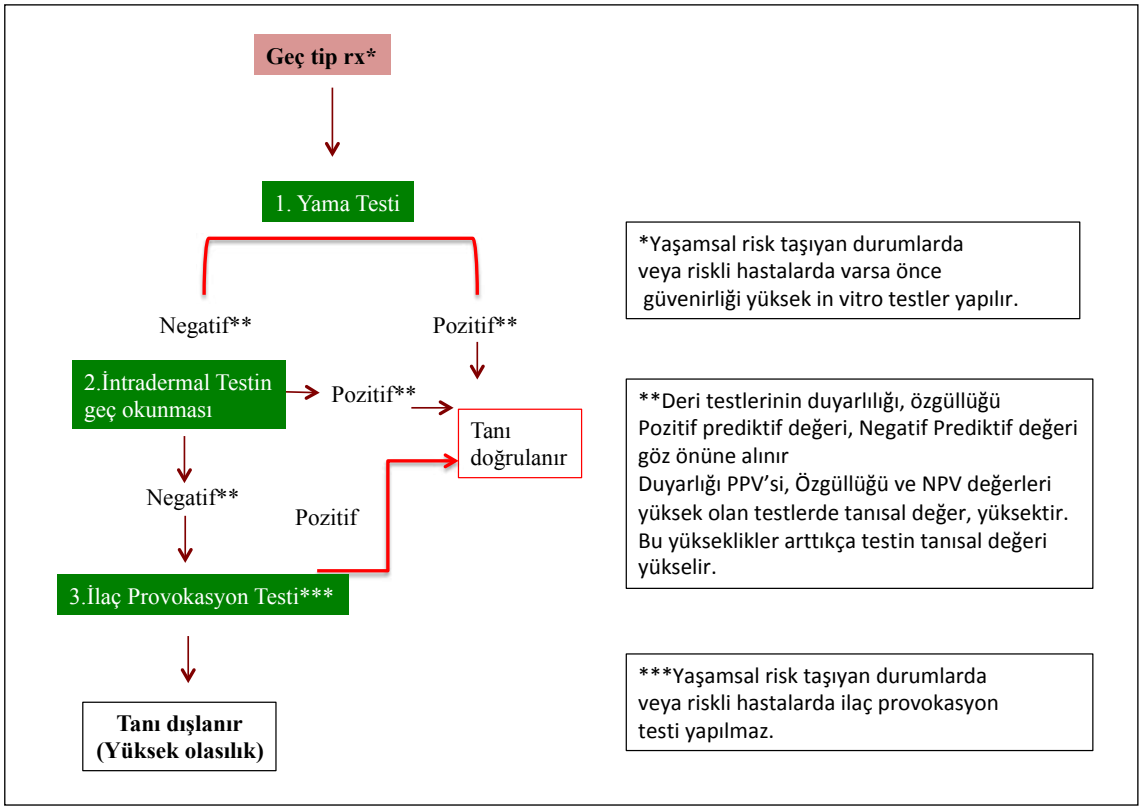
- İlaç alerjisi ile başvuran olgularda kontrendikasyon olmadığı müddetçe tanısal testlerin yapılması önerilir **(düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**. Tanısal testlerin değerlendirilmesinde testlerin pozitif prediktif değerleri (PPV), negatif prediktif değerleri (NPV), duyarlılık ve özgüllüğü önemlidir **(Şekil 1 ve 2)**.
- Erken tip reaksiyonda öncelikli olarak uygun materyal varsa deri testleri yapılır, bu testler negatifse ilaç provokasyon testleri yapılır **(düşük-çok düşük / kuvvetli pozitif öneri)**.
- Yüksek riskli hastalarda veya ciddi reaksiyon öyküsü durumunda ilaç provokasyon testi yapılmaz **(düşük/ kuvvetli pozitif öneri).**
- Önceki reaksiyon erken tip ise prik/İDT, geç tip ise yama testi ve İDT'lerin geç okunması yapılır **(düşük-çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.

Desensitizasyon

- Hastanın alerjik/duyarlı olduğu ilacın mutlaka kullanılması gereken bir klinik durum oluşmuşsa ve alternatif bir tedavi yoksa veya alternatif ilaç sorumlu ilaç kadar etkili değilse desensitizasyon önerilir **(düşük-çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.
- Desensitizasyon Tip 1 reaksiyonlar ile nonimmünolojik olarak ortaya çıkan erken tip reaksiyonlarda önerilir **(düşük-çok düşük//kuvvetli pozitif öneri).**
- Bazı Tip 4 reaksiyonlarda da (FİE, MPE gibi) desensitizasyon fayda sağlayabilir **(düşük-çok düşük/ zayıf pozitif öneri)**.
- Pozitif öykü veren hastalarda, bu ilaçtan ve yapısal olarak benzeyen ilaçlardan uzak durması sağlanmalıdır. Bunun için hastaya bu ilaçların listesi yazılı olarak verilmelidir **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.
- Desensitizasyon "**hızlı**" ve "**yavaş**" desensitizasyon şeklinde 2 ana yöntemle yapılır. Hızlı desensitizasyon, sorumlu ilaç ile önceki öykünün erken tip reaksiyon olması (Tip 1



Şekil 1. Erken tip IgE aracılı ilaç reaksiyonlarında genel yaklaşım ilkeleri



Şekil 2. Geç tip ilaç reaksiyonlarında yaklaşım ilkeleri

IgE aracılı reaksiyon ile non-alerjk aşırı duyarlılık reaksiyonu) **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** ile bazı geç tip reaksiyonlarda (MPE ve FİE gibi) yapılabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.

- Yavaş desensitizasyon, önceki öykü T hücre aracılı geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ise (MPE ve FİE) önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Hızlı desensitizasyonun başarılı seyretmesinde premedikasyon yarar sağlayabilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- En az 10 hastada başarı ile uygulanmış olan protokollerin seçilmesi önerilir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Sorumlu ilaç ile literatürde desensitizasyon protokolü yoksa "hızlı desensitizasyon" için 3 şişe (dilüsyon), 12 basamak desensitizasyon protokolü uygulanır **(orta/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Çok duyarlı hastada 16 basamaklık protokol uygulanır **(orta-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Desensitizasyon sırasında görülen reaksiyon sonrası doz modifikasyonunda reaksiyon hafifse reaksiyon tedavi edilir, stabil durum sağlandıktan sonra son doz tekrarlanabilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Doz yükseltilirken ara doz uygulaması düşünülebilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Önceki desensitizasyon işleminde reaksiyon geliştiği bilinen dozdan önce ara doz uygulaması yapılabilir. Yine bu aşamadan önce ilave premedikasyon verilebilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Önceki reaksiyonun geç tip olması durumunda desensitizasyon işlemi öncesi yapılan premedikasyon yarar sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Sorumlu ilaç ile literatürde desensitizasyon protokolü yoksa önceki reaksiyonda reaksiyonun özelliği, ortaya çıkış zamanına ve ilacın farmakokinetik özelliğine göre yeni protokol belirlenebilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

İLAÇ GRUPLARI

NSAİİ'LAR

NSAİİ'lar ile Alevlenen Hava Yolu Hastalığı (*NSAIDs-Exacerbated Respiratory Disease: NERD*)

- NERD tanısında aspirinin non irritan konsantrasyonları ile BAT yapılması tanıya katkı sağlayabilir **(düşük/zayıf pozitif öneri).** Pozitiflikte yanıt elde edilen dozun nonirritan doz olmaması önemlidir.
- Lizin ASA ile inhalasyon provokasyonu hızlı ve güvenli bir yöntemdir ancak duyarlılığı (%77-90) daha düşüktür. Bu nedenle inhalasyon provokasyonu negatif ise oral ASA provokasyonu yapılması önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Aspirin provokasyonu tanıda altın standarttır **(düşük-orta/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Trisalisilat ve salsalat gibi non-asetil salisilatlar ve parasetamol (<1000 mg dozlarda) hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilir. Selektif COX-2 inhibitörleri ve ağırlıklı COX-2 inhibitörleri (nimesulide/meloxicam), hastaların önemli bir çoğunluğu (%98-100) tarafından iyi tolere edilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Bu ilaçlar ilaç provokasyon testi ile hasta tarafından tolere edilebildikleri gösterildikten sonra reçete edilmelidir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Optimum tedaviye rağmen astımı kontrol altına alınmayan olgularda veya tekrarlayan nazal polipi olan olgularda aspirin desensitizasyonu önerilir **(orta/kuvvetli pozitif öneri)**.

NSAİİ'lar ile Alevlenen Deri Hastalıkları (*NSAIDs-Exacerbated Cutaneous Disease: NECD*)

- Kronik ürtiker öyküsü olan hastalarda, ASA/NSAİİ alımı ile lezyonların tetiklenme öyküsü yeterince duyarlı olmayabilir. Kesin tanı gerektiği ya da öykünün yeterince güvenli olmadığı durumlarda risk/yarar oranı dikkate alınarak kuşkulu ilaç ile provokasyon yapılmalıdır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Eğer öykü aspirin dışı bir ilaçla ise ve aspirin kullanımı ile reaksiyon durumu bilinmiyorsa çapraz reaksiyon durumunu değerlendirmek için oral aspirin provokasyonu yapılmalıdır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Bazofil aktivasyon testi gibi *in vitro* tanısal testlerin tanıda yeri sınırlıdır, rutin kullanımda kısmi yarar sağlayabilir, öykü ile birleştirmek gereklidir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**
- Alternatif selektif veya kısmi selektif COX-2 inhibitörleri hastaların büyük çoğunluğunca iyi tolere edilirler ancak bu ilaçlar plasebo kontrollü oral provokasyon testinden sonra önerilmelidirler **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Acil durumlarda antihistaminik tedavi altında provokasyon yapılabilir.

NSAİİ'lar ile Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem (*NSAIDs -Induced Urticaria/Angioedema: NIUA*)

- Sorumlu ilaçla provokasyon yapılmalıdır **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Aspirin sorumlu ilaç ise çapraz reaksiyon varlığını göstermek ya da dışlamak için başka güçlü bir COX-1 inhibitörü ile oral provokasyon yapılmalıdır **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Güvenli alternatifler olarak zayıf COX-1 inhibitörleri veya COX-2 inhibitörleri oral provokasyon ile tolere edildikleri gösterildikten sonra önerilmelidir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

Tek NSAİİ ile Tetiklenen Ürtiker / Anjioödem veya Anafilaksi

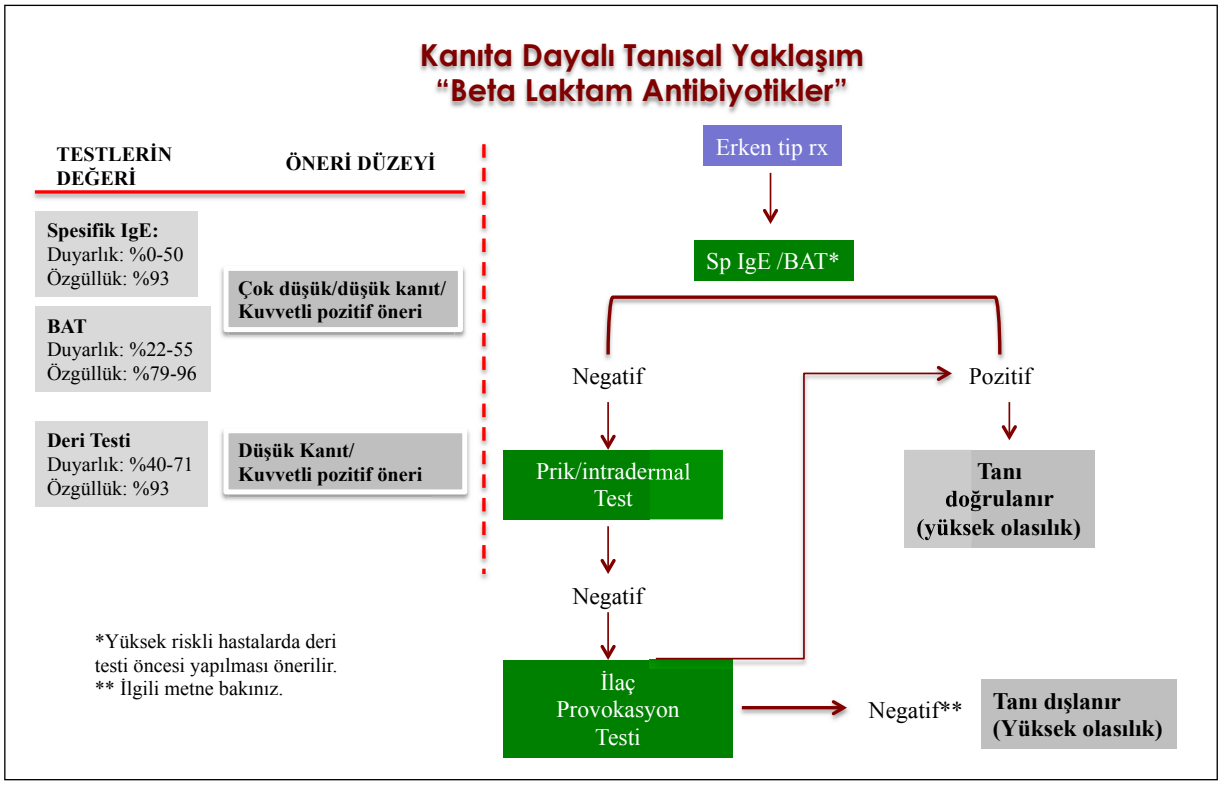
- IgE aracılı duyarlılığı göstermek için deri testleri yapılabilir ancak deri testlerinin sadece pirazolonlar ile reaksiyonların tanısında yararlı olabileceği gösterilmiştir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Reaksiyon sadece bir NSAİİ grubu ile ortaya çıktığı için kimyasal olarak farklı diğer NSAİİ' lar kullanılabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

Tek NSAİİ ile Tetiklenen Geç Tip Aşırı Duyarlık Reaksiyonları

- Yama testlerinde standardizasyon sorunu olmakla birlikte bazı geç tip reaksiyonların tanısında kullanılması önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Reaksiyon sadece bir NSAİİ grubu ile ortaya çıktığı için kimyasal olarak farklı diğer NSAİİ' lar kullanılabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

BETA LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

- Beta-laktam antibiyotikler ile erken tip reaksiyon şüphesi olan hastalarda öncelikle prik ve intradermal testler uygulanmalıdır **(düşük-orta/kuvvetli pozitif öneri)**:
- İlaç spesifik IgE ölçümü deri testi negatif olgularda önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**
- Ciddi reaksiyon öyküsü olan olgularda ilaç spesifik IgE deri testleri öncesi önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** **(Şekil)**.
- *BAT* deri testi negatif olgularda ya da ciddi reaksiyon öyküsü olan olgularda cilt testleri öncesi önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Beta laktam antibiyotikler için spesifik IgE ile birlikte BAT yapılması tanı olasılığını artırır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Sefalosporinlerin birçoğu için geliştirilmiş spesifik IgE analizi olmadığı için BAT uygulanabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Deri testleri negatif olan ve kontrendikasyon olmayan hastalarda son basamak olarak ilaç provokasyon testi önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Özellikle öykü ve test arasındaki süre uzunsa (>1 yıl), hasta erişkinse, indeks reaksiyon şiddetli ise ve/veya testi negatif bulunan hastaya sonrasında yüksek doz parenteral penisilin verilmişse, deri testleri ve provokasyon negatif bulunsa bile bir kür tedavi verilip 4-6 hafta sonra deri testlerinin tekrarı (retest) önerilmektedir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**
- Penisilinlere karşı gelişen geç tip reaksiyonların araştırılmasında yama testi ve/veya İD testin geç okuması önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Beta-laktam antibiyotik kullanımı sonucu yaygın ürtiker ve anafilaksi olmuşsa aynı veya başka bir beta-laktam antibiyotik yerine mutlaka farklı gruptan bir antibiyotik kullanılmalıdır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Çok ender durumlarda–nörosifiliz gibi- gerçekten penisilin kullanmak gerekebilir. Bu durumlarda bir alerji-immünoloji uzmanı tarafından "desensitizasyon" yapılması gerekir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.



KİNOLONLAR

- Düşük duyarlılık, ilacın irritan ve histamin salınımını uyarıcı etkisinden dolayı yüksek yanlış pozitiflik oranı nedeniyle deri testlerinin kullanımı tartışmalı olsa da, kinolon duyarlılığını göstermede deri testleri yarar sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.Bu durumda hastanın öyküsü ve pozitiflik gözlenen doz önemlidir.
- Erken reaksiyonların değerlendirilmesinde bazofil aktivasyon testi (BAT) yarar sağlayabilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Kinolon grubu antibiyotikler için yüksek riskli hastalarda veya sorumlu ilaç ile ciddi reaksiyon öyküsü olması durumunda ilaç provokasyon testlerinden önce BAT yapılması önerilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- İlaç provokasyon testi tanıda altın standarttır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri).**
- Kendiliğinden düzelen ya da hafif MPE hikayesi olan hastalarda kinolon kullanımı mutlak gerekli ise, güvenli alternatif bulmaya yönelik olarak, şüpheli ilaç dışı bir kinolon ile kademeli doz artırımı veya desensitizasyon yapılabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

MAKROLİDLER

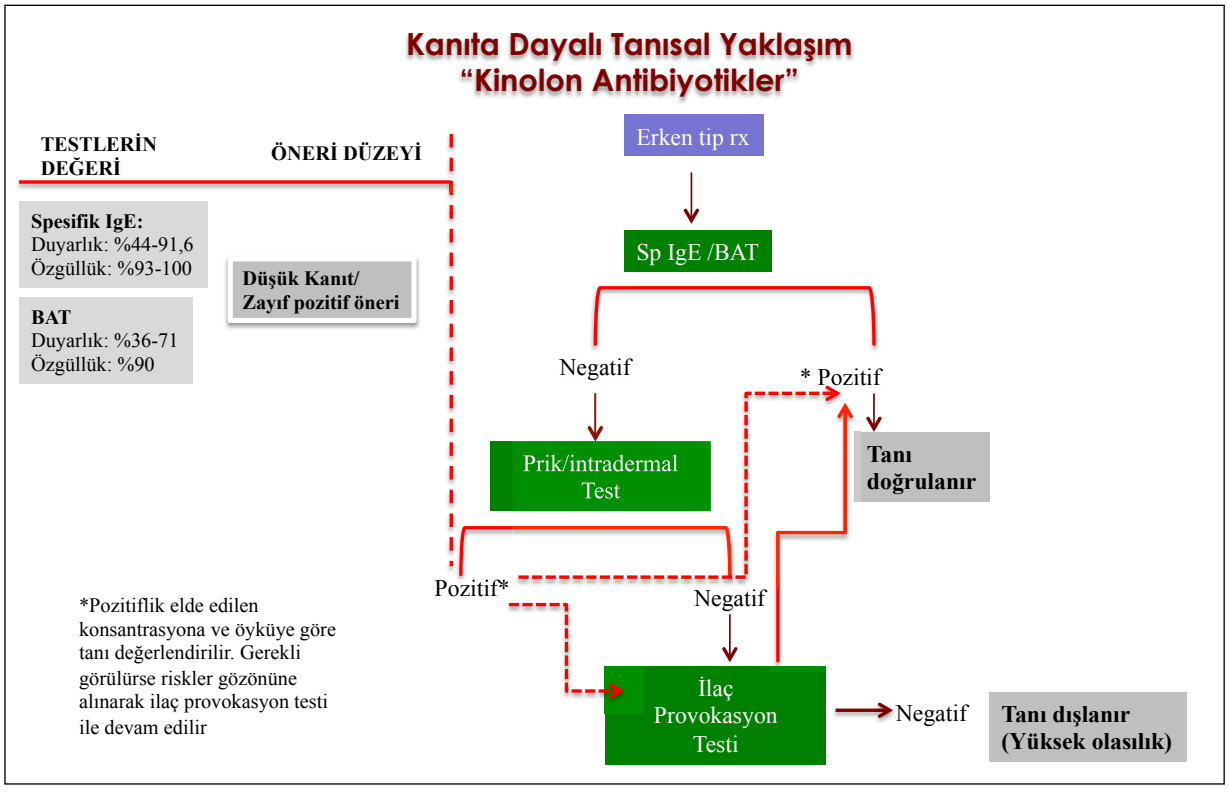
- Makrolid antibiyotikler için deri testleri yeterince valide değildir. İrritan olmayan dozlarda yapılması yarar sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- ID test için çeşitli çalışmalarda kullanılan non-irritatif test konsantrasyonları, özellikle klaritromisin için farklı ve tanı değerleri çelişkilidir. İrritant olmayan ID test konsantrasyonları eritromisin için 0,05 mg/ml, azitromisin için 0,01 mg/ml, roksitiromisin için 50 mg/ml ve klaritromisin için ise 0,5 mg/ml'dir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Geç tip reaksiyonlarda yama testi kullanımına dair veriler daha da kısıtlıdır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Kesin tanı için ilaç provokasyon testi önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Anafilaksi öyküsü olanlarda, ilaç kullanımı gerekli ise, kademeli doz artırımı yerine desensitizasyon düşünülebilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

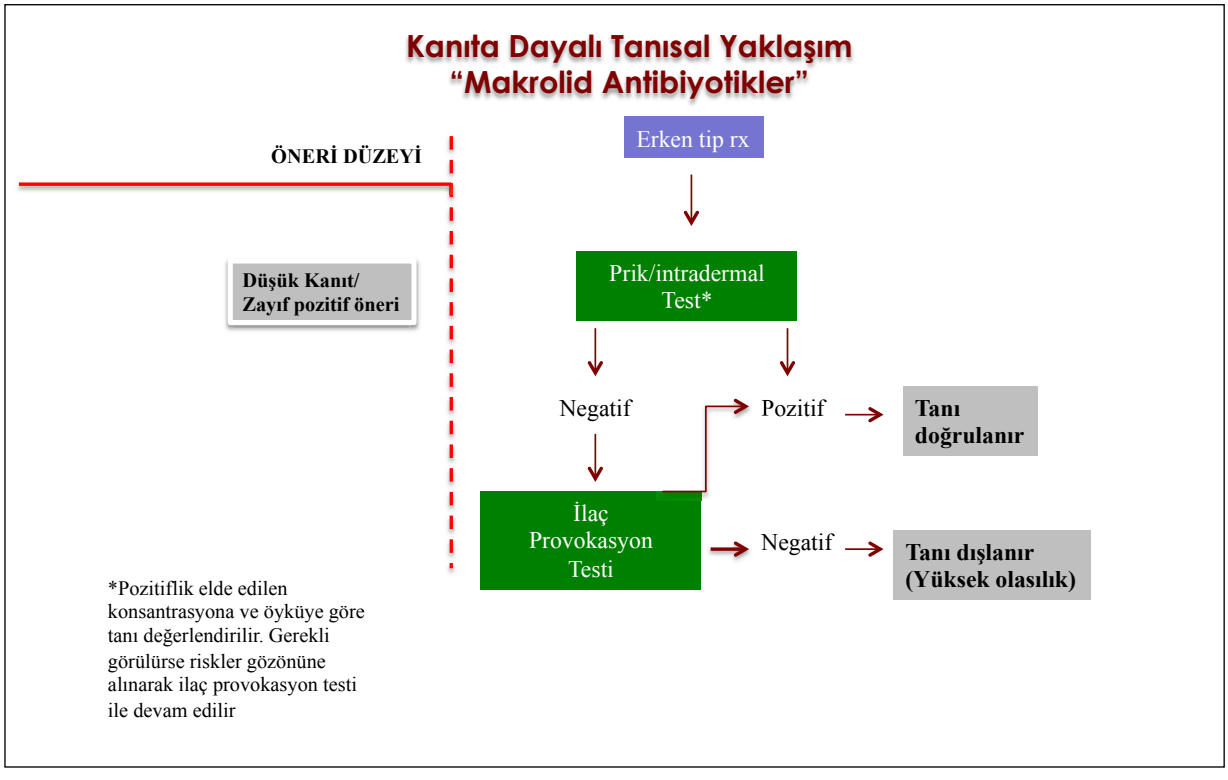
SÜLFONAMİD GRUBU ANTİBİYOTİKLER

- Sulfonamid grubu ilaçların önemli antijenik determinantları, ilacın metabolizması ile oluşur. Bu nedenle yapılacak deri testlerinin yararı kısıtlıdır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Ancak özellikle çoklu ilaç duyarlılığı sendromu olan olgularda çapraz reaksiyon ihtimali tamamen dışlanamayacağından ilacın kademeli doz artırımı ile uygulanması önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Sulfonamidler ile kademeli doz artırımı için özel tanımlanmış protokoller yoktur. Kademeli doz artırım testleri genel ilaç provokasyon testi kuralları içerisinde gerçekleştirilmelidir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Sulfonamid grubu ilaçlar ile erken tip reaksiyon gelişimi nadir olduğundan bu konuda yeterli veri yoktur. Mutlak kullanım gerekli ise hasta kademeli doz artımı ile değerlendirilebilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Aynı gruptan (Antibakteriyel Sülfonamid) İlaç Kullanımı Gerekli ise, Örneğin, TMP-SMX Alerjisi Olan Olguda İlacın Tekrar Kullanımı Gündemde ise; Desensitizasyon düşünülmelidir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

AMİNOGLİKOZİDLER

- Deri testleri valide değildir, kısmi yarar sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri).**
- Gentamisin ve tobramisin için irritatif olmayan en yüksek konsantrasyonlar sırası ile 0,4 mg/ml ve 4 mg/ml'dir. Streptomisin ile deri testi esnasında anafilaksi bildirilmiş olması nedeni ile teste 1ng/ml gibi düşük konsantrasyonlardan başlanılmalıdır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Geç reaksiyonların değerlendirilmesi için yama testi kullanımı önerilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. Neomisin, gentamisin ve tobramisin için %20'lik konsantrasyon, streptomisin için %1-5'lik konsantrasyon önerilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.


Kanıta Dayalı Tanısal Yaklaşım
"Kinolon Antibiyotikler"
TESTLERİN DEĞERİ
ÖNERİ DÜZEYİ
Spesifik IgE:
Duyarlık: %44-91,6
Özgüllük: %93-100
BAT
Duyarlık: %36-71
Özgüllük: %90
Düşük Kanıt/ Zayıf pozitif öneri
Erken tip rx
Sp IgE /BAT
Negatif
* Pozitif
Prik/intradermal Test
Tanı doğrulanır
Pozitif*
Negatif
İlaç Provokasyon Testi
Negatif
Tanı dışlanır (Yüksek olasılık)
*Pozitiflik elde edilen konsantrasyona ve öyküye göre tanı değerlendirilir. Gerekli görülürse riskler gözönüne alınarak ilaç provokasyon testi ile devam edilir


Kanıta Dayalı Tanısal Yaklaşım
"Makrolid Antibiyotikler"
ÖNERİ DÜZEYİ
Düşük Kanıt/ Zayıf pozitif öneri
Erken tip rx
Prik/intradermal Test*
Negatif
Pozitif
Tanı doğrulanır
İlaç Provokasyon Testi
Negatif
Tanı dışlanır (Yüksek olasılık)
*Pozitiflik elde edilen konsantrasyona ve öyküye göre tanı değerlendirilir. Gerekli görülürse riskler gözönüne alınarak ilaç provokasyon testi ile devam edilir

TETRASİKLİNLER

- Deri testleri valide değildir, kısmi yarar sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri).**
- Doksisiklin için, prik ve intradermal testlerde maksimum irritatif olmayan konsantrasyon 20 mg/ml ve 2 mg/ml olarak bildirilmiştir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. Tetrasiklin hidroklorit ve minosiklin ile görülen 2 anafilaksi olgusunda ise 'prik to prik' olarak yapılan deri testinde pozitiflik tespit edilmiştir.

İMİDAZOL GRUBU ANTİBİYOTİKLER

- Eğer ilacın kullanımı mutlak gerekli ve geçmiş reaksiyon hayatı tehdit edici bir reaksiyon değil ise, olgu önce deri testleri ile değerlendirilebilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Bu testlerin validasyonlarının olmaması nedeni ile, ilacın kullanım öncesinde kademeli doz artırımı yapılmalıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

VANKOMİSİN

Kırmızı Adam Sendromu

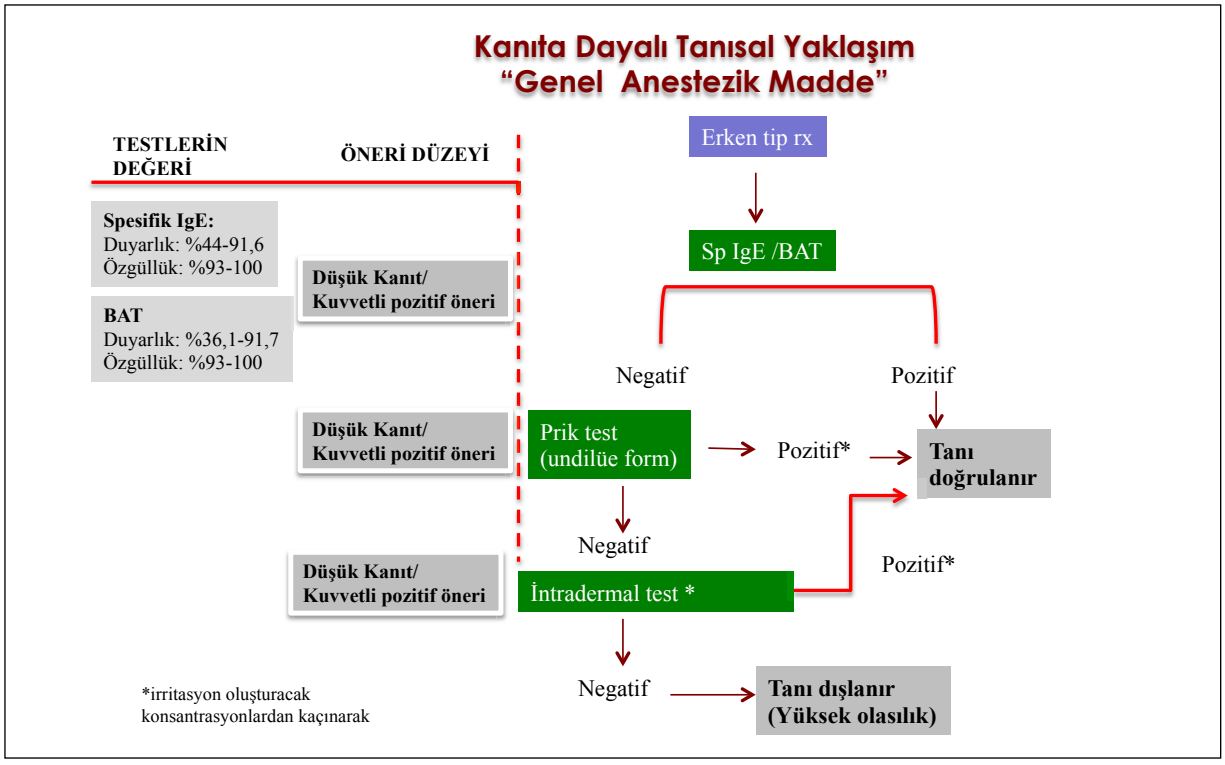
- Deri testleri valide edilmemiştir. Kısmi yarar sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. Prik ve intradermal test için irritatif olmayan konsantrasyon sırası ile 50 mg/ml ve 0,005 mg/ml'dir. WAO kılavuzunda İDT için 0,1 mg/ml önerilmiştir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- İnfüzyon öncesinde antihistaminik uygulanmasına yönelik veriler mevcuttur. Hızlı vankomisin uygulamasında (infüzyon hızı >1gr/saat olan durumlarda) H1 antihistaminik ile premedikasyon önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. H1 ve H2 reseptör antagonisti kombinasyonunu (difenhidramin, simetidin gibi) da önerilebilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında, tekrar vankomisin uygulaması desensitizasyon ile yapılmalıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Premedikasyon ve hız azaltımına rağmen kırmızı adam sendromu görülen olgularda da, tekrar vankomisin uygulamasının, desensitizasyon ile yapılması düşünülebilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

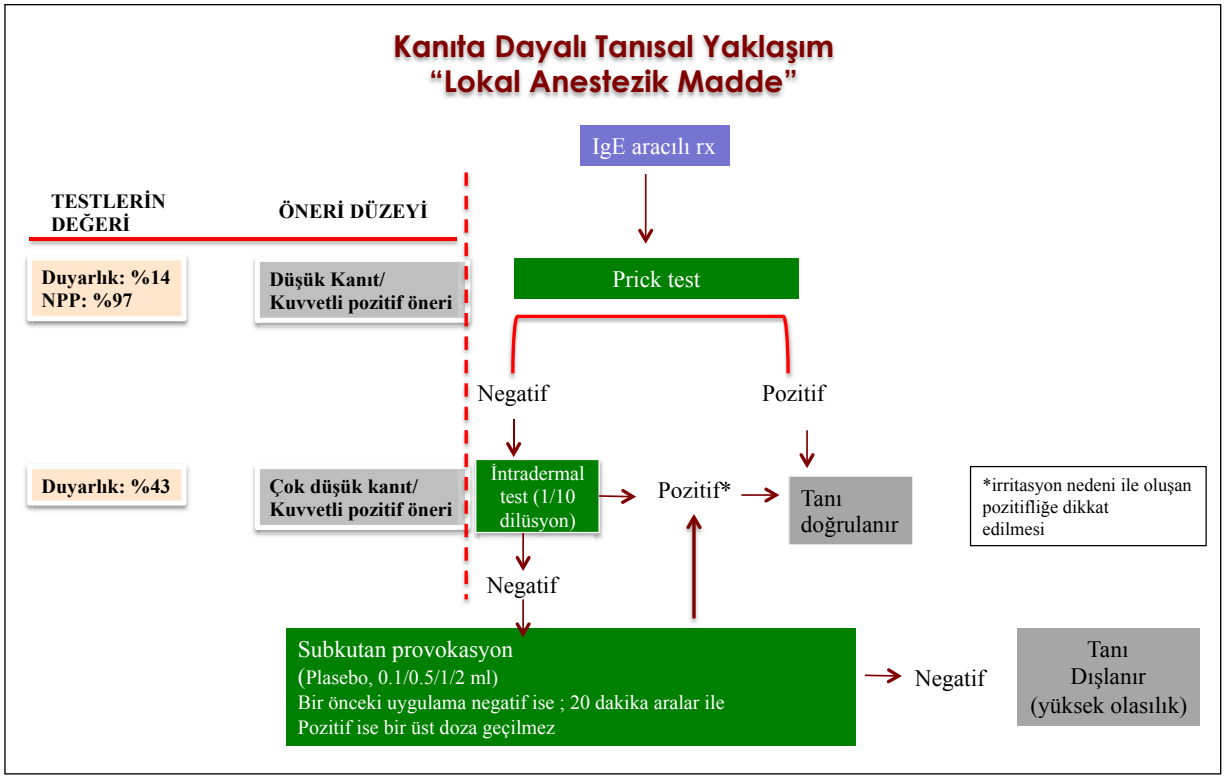
GENEL ANESTEZİKLER

- Temel prensip genel anestezi sırasında kullanılan anestezik, lateks, antibiyotik vb. tüm ajanlarla test yapılmasıdır. Anestezi uzmanı ve alerjistin olguya ortak yaklaşımı ve kararı ile hangi testlerin uygulanacağına karar verilmesidir.
- Pek çok anestezik ajan için güvenilir ve deri testlerinde irrite etmeyen test dozları belirlenmiştir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. İlaçların nonirritan konsantrasyonları ile testler yapılmalıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Belirli ilaçlar ile in vitro olarak spesifik IgE değerlendirilmesi önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri).** In vitro spesifik IgE düzeyleri zamanla azalacağından spesifik IgE ölçümü reaksiyondan 3 yıl geçtikten sonra önerilmez **(düşük/kuvvetli negatif öneri).**
- Bazofil aktivasyon testi, cilt testi negatif ise yarar sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Geç tip aşırı duyarlılık mekanizmasıyla gelişen reaksiyonlarda yama testi kullanılabilir **çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. Test için kullanılacak bileşim (su, petrolatum ya da etanol gibi) standart değildir. Testte kullanılmak üzere %3 ya da %5 lik petrolatum ile hazırlanan diacetyl morphin irritan değildir.
- Alerjik mediatörlerin yenilenebilmesi için cilt testlerini reaksiyondan 4-6 hafta sonra yapılması önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Genel anestezik maddeler ile ilaç provokasyon testi önerilmez **(düşük/kuvvetli negatif).**

LOKAL ANESTEZİKLER

- Lokal anestezik kullanımı ile IgE aracılı olması muhtemel, anafilaksi, rinit, konjonktivit, astım, ürtiker, anjioödem, flaşing ve eritematöz erüpsiyon gelişen vakalarda tanısal amaçlı deri prik ve intradermal testler önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Tanısal yaklaşım yapılmak isteniyorsa ve sorumlu lokal anestezik adı biliniyorsa erken tip reaksiyon öyküsü durumunda prik/intradermal testler, geç tip reaksiyon öyküsü durumunda yama testleri önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Tanısal yaklaşım yapılmayacaksa, reaksiyonu uyaran ilaç biliniyorsa alternatif ilaç amid grubunun bir diğer üyesinden seçilmelidir. Reaksiyona neden olan ilacın adı bilinmiyorsa lidokain ile test önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

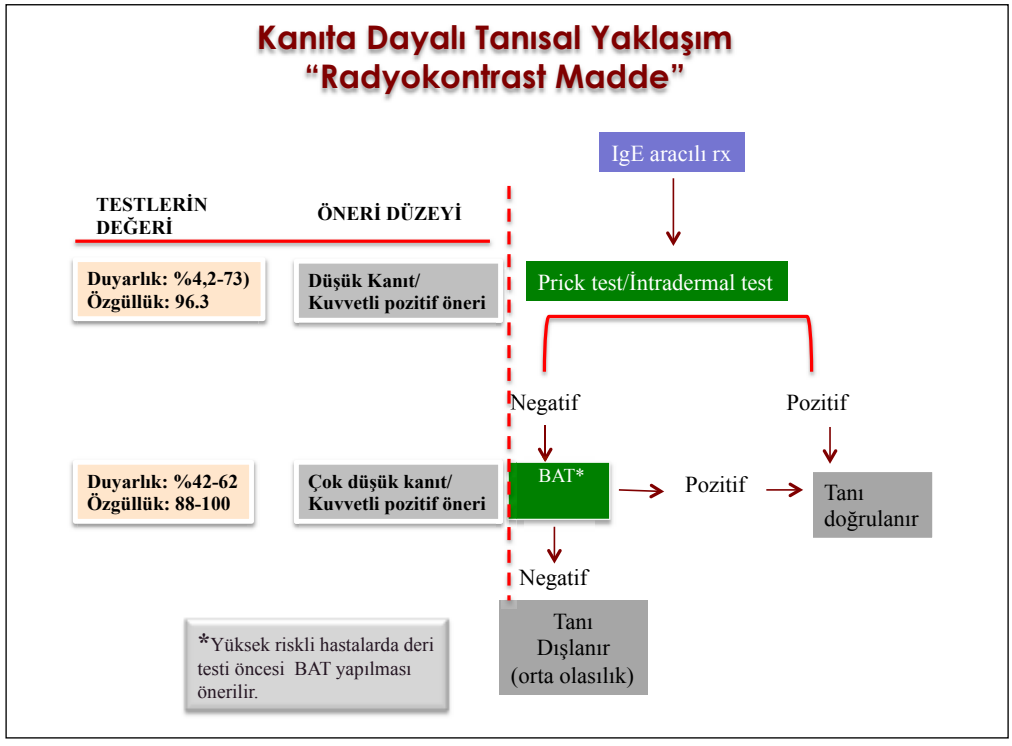

Kanıta Dayalı Tanısal Yaklaşım
"Genel Anestezik Madde"
TESTLERİN DEĞERİ
ÖNERİ DÜZEYİ
Erken tip rx
Spesifik IgE:
Duyarlık: %44-91,6
Özgüllük: %93-100
Sp IgE /BAT
Düşük Kanıt/ Kuvvetli pozitif öneri
BAT
Duyarlık: %36,1-91,7
Özgüllük: %93-100
Negatif
Pozitif
Düşük Kanıt/ Kuvvetli pozitif öneri
Prik test (undilüe form)
Pozitif*
Tanı doğrulanır
Negatif
Pozitif*
Düşük Kanıt/ Kuvvetli pozitif öneri
İntradermal test *
Negatif
Tanı dışlanır (Yüksek olasılık)
*irritasyon oluşturacak konsantrasyonlardan kaçınarak


Kanıta Dayalı Tanısal Yaklaşım
"Lokal Anestezik Madde"
IgE aracılı rx
TESTLERİN DEĞERİ
ÖNERİ DÜZEYİ
Prick test
Duyarlık: %14
NPP: %97
Düşük Kanıt/ Kuvvetli pozitif öneri
Negatif
Pozitif
Duyarlık: %43
Çok düşük kanıt/ Kuvvetli pozitif öneri
İntradermal test (1/10 dilüsyon)
Pozitif*
Tanı doğrulanır
*irritasyon nedeni ile oluşan pozitifliğe dikkat edilmesi
Negatif
Subkutan provokasyon
(Plasebo, 0.1/0.5/1/2 ml)
Bir önceki uygulama negatif ise ; 20 dakika aralar ile
Pozitif ise bir üst doza geçilmez
Negatif
Tanı Dışlanır (yüksek olasılık)

- Prik testi önce dilüe edilmemiş preparatla yapılır. Bu test negatif ise 1/10 dilüsyon ile İD test uygulanır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Prik ve İD testlerde seçilecek ilaç, reaksiyonu maskelememesi açısından adrenalin gibi bir vazokonstriktör içermemelidir **(düşük/kuvvetli negatif öneri)**.
- 48 saat sonra okunan İD test, yama testi ile birlikte gecikmiş aşırı duyarlık reaksiyonunu değerlendirmede yararlıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Katkı olarak sülfit içeren preparatlarda sülfitler için yapılacak deri testinin değeri yoktur; kuşkulu durumlarda metabisülfit provokasyon testi gerekebilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Tanı için altın standart olmakla birlikte potansiyel riskleri nedeniyle risk-yarar oranı düşünülüp alternatif testlerle tanıya ulaşılamayan olgulara saklanmalıdır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Tip I reaksiyonların tanısı için cilt testi negatif olgularda BAT yarar sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Ester grubundan bir ilaçla Tip 1 reaksiyon geçirmiş kişide amid grubu bir amid ile reaksiyon geçirilmişse başka bir amid seçilmelidir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Alerjik olduğu düşünülen bir reaksiyon geçirmiş hastada olayı netleştirecek zaman ve olanak yoksa vazopresör içermeyen bupivakain veya prilokain kullanımı ya da lidokain seçilmesi uygun olabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

RADYOKONTRAST MADDE

- Erken tip reaksiyonlarda prik ve intradermal testler önerilir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Prik testler, sulandırılmamış ilaç ile değerlendirilir. Bu test negatif ise 1/10 dilue edilmiş ilaç ile intradermal test yapılması önerilir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Geç reaksiyonların değerlendirilmesinde 1/10 dilüsyonda intradermal teste verilen geç cevap ve ilacın kendisi ile uygulanan yama testi cevabı değerlendirilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Daha önce RKM ile reaksiyon tanımlayan hastalarda yeni işlem için noniyonik-düşük osmolaliteli preperatlardan birinin seçilmesi önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Reaksiyon gelişebileceği şüphesi varsa öncesinde uygun *profilaksi* ile girişim yapılır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.



KEMOTERAPÖTİKLER

Taksanlar (Paklitaksel, Dositaksel)

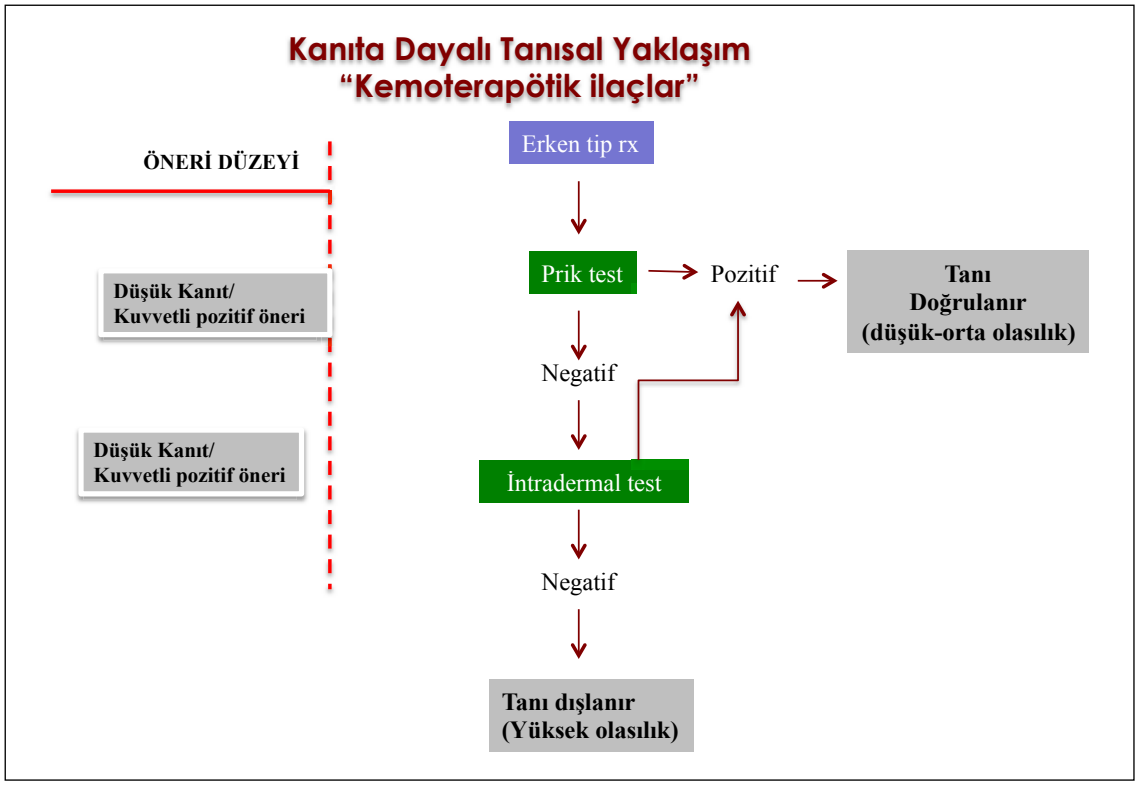
- Reaksiyonun IgE aracılığı ile geliştiği düşünülürse deri testleri önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif).**
- Reaksiyon ilk kürde ortaya çıkarsa deri prik testi önerilmez **(düşük/kuvvetli negatif).**
- Kemoterapi sırasında ortaya reaksiyon çıktığında infüzyon kesilmelidir (**düşük/kuvvetli pozitif).**
- Hafif reaksiyonlarda semptomların düzelmesi sonrası infüzyon hızı azaltılarak tedaviye devam edilir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Ağır infüzyon reaksiyonu ve/veya anafilaksi gelişmiş ise ilaç mutlaka desensitizasyon ile verilmelidir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Premedikasyon ve uzamış infüzyon süresine rağmen yeniden reaksiyon gelişen olgularda reaksiyon hafif dahi olsa desensitizasyon yapılmalıdır **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

Platinli Ajanlar (Sisplatin, Karboplatin, Oksaliplatin)

- Platinli ajanlar arasında çapraz reaksiyon vardır, bu nedenle bir platinli ajanla ADR gelişmiş ise diğerlerini kullanmadan önce deri prik testi yapılması önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Deri testlerinin, çoklu kür uygulanmış hastalara reaksiyon öyküsü olmasa da ve ADR gelişmiş olgulara yapılması önerilir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Deriveler arasında çapraz reaksiyon olasılığı yüksektir ve ADR gelişen olgulara tekrar ilacı vermenin tek yolu desensitizasyondur **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

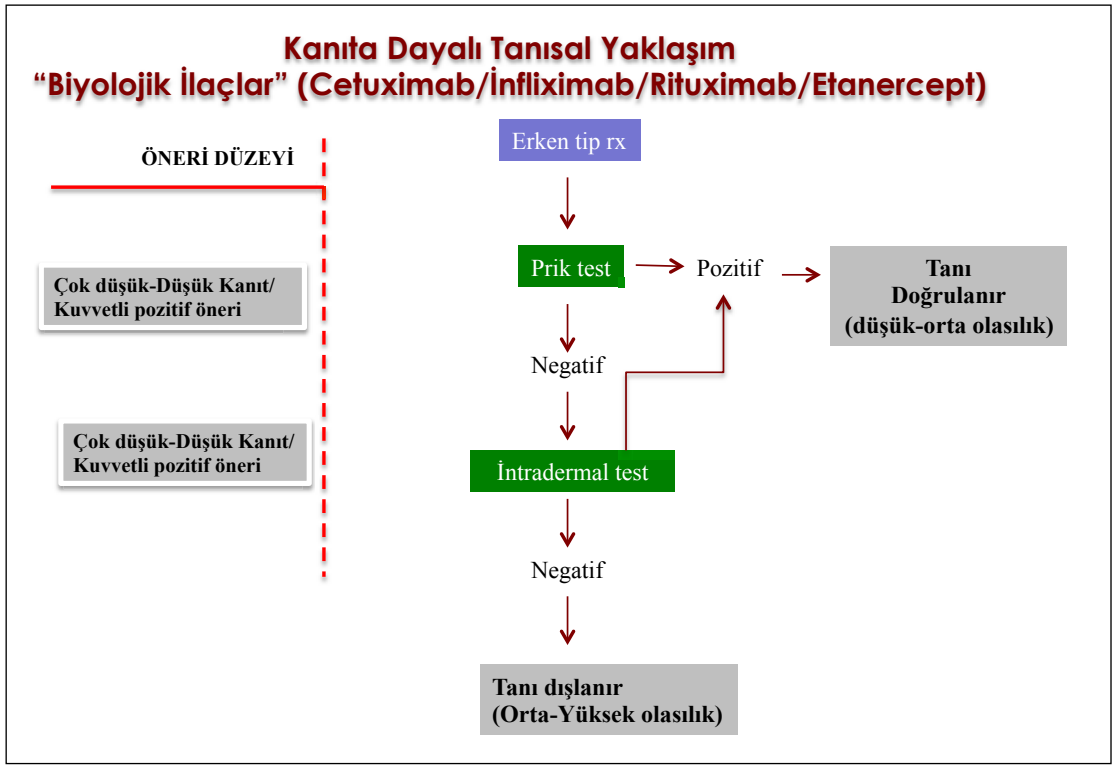
Etoposid

- ADR gelişen olgularda premedikasyon ile sorun çözülebilir. Tekrarlayan reaksiyon varlığında ise *etoposi-dephospahtate*'a geçmek veya desensitizasyon önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.



BİYOLOJİK AJANLAR

- Erken tip reaksiyonda biyolojik ilaçlar ile deri testleri bazı ilaçlar (Cetuximab/Etanercept/infliximab/Etanercept) ile tanıda önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri).** Diğer biyolojik ilaçlar ile yapılan deri testlerinin tanıdaki yeri daha sınırlıdır **(düşük/zayıf pozitif öneri).**
- Testler negatif sonuçlanırsa kontrendikasyon yoksa provokasyon testi yapılmalıdır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- İnfliximab ile 10 mg/ml dozunda prik test ile başlanıp negatif olması durumunda 1/100 dilüsyonda intradermal yine negatif sonuçlanması durumunda 1/10 dilüsyonda intradermal test yapılarak değerlendirilebilir. Test pozitif ise ve endikasyon varsa desensitizasyon yapılabilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri).**
- **Etanercept** ile erken tip reaksiyonlar için standardize bir deri testi protokolü bulunmamakla birlikte erken tip reaksiyonlarda önce 25 mg/ml ile prik test negatifse 0,05 mg/ml (1/1000), 0,5 mg/ml (1/100) ve 5mg/ml (1/10) artan konsantrasyonlarda intradermal testler önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- **Cetuximab** ile anafilaksi riski yüksek hastaların tespitinde, ELISA yöntemi ile anti-Setuksimab IgE tayini yardımcı olabilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Setuksimab ile IgE aracılı olduğu düşünülen ADR tanısını koymak için öncelikle 5mg/ml dozu ile prik test yapılmalıdır, eğer negatif ise, 1/1000, 1/100 ve 1/10 artan konsantrasyonlardaki dilüsyonlar ile intradermal test yapılabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- **Adalimumab'a** karşı erken tip reaksiyonlar için deri prik ve intradermal testler yarar sağlayabilir **(çok düşük-düşük/zayıf pozitif öneri)**. Prik teste 50 mg/ml dozunda başlanıp negatif sonuçlanması durumunda yine 50 mg/ml dozu ile intradermal test yapılabilir. Geç reaksiyonlar için sulandırılmamış formu ile yama testi uygulanabilir.
- **Anakinraya** bağlı tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyon tanısı için deri testi yapılabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- **Trastuzumab** ile deri testleri IgE aracılı olduğu düşünülen reaksiyonların tanısına yönelik yapılabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- **Omalizumab'a** karşı gelişen ADR tanısına yönelik deri testlerinin standart dozları bilinmemektedir. 150 mg/ml dozunda prik test ardından 1/1000 ve 1/100 dilüsyonlarda intradermal test uygulanabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.



PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ

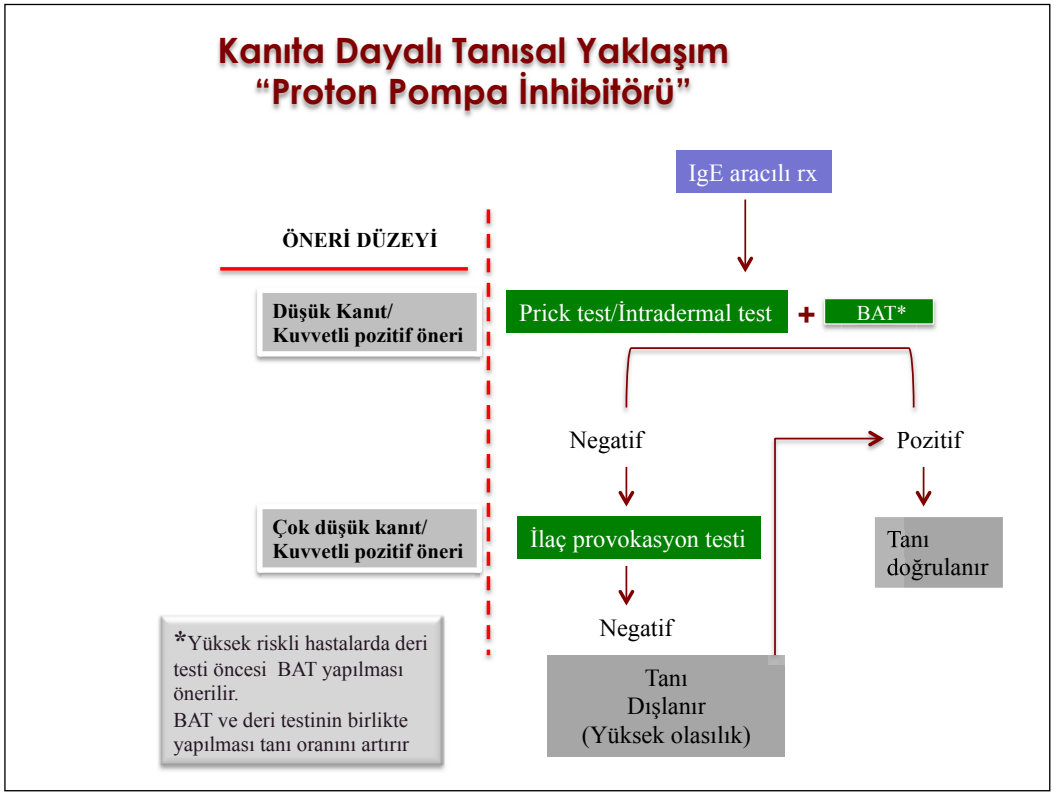
- PPI karşı gelişen erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında deri testleri önerilir (**düşük-çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri**).
- Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olan olgularda ilacın ticari formu ile direkt prik testi uygulanır **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri).**
- Proton pompa inhibitörü için yüksek riskli hastalarda veya sorumlu ilaç ile ciddi reaksiyon öyküsü olması durumunda deri prick testleri öncesinde BAT yapılması önerilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Deri testleri negatif olan hastaların %57,1'inde BAT pozitifliği saptanmış ve bu nedenle deri testleri ile BAT'ın birlikte kullanılması ile Omeprazole karşı erken tip alerjik reaksiyonun %85,7 doğrulukta saptanabileceği yorumu yapılmıştır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Geç tip reaksiyonlar için yama testi önerilir **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.
- Oral provokasyon testi tanıda altın standarttır (**düşük/ kuvvetli pozitif öneri**).
- Tüm PPI'lar ile alerjik reaksiyonu var ve mutlaka PPI kullanmak zorunda ise PPI ile **desensitizasyon** yapılabilir (**düşük/ kuvvetli pozitif öneri**).

İNSÜLİN

- Deri prik/intradermal testleri farklı insülin preparatları ile yarar sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri).**
- Tekrar verilmesi gereken durumda desensitizasyon önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

KORTİKOSTEROİD

- Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu düşülen hastalarda, tanı ve alternatif-güvenli ilaç seçimi için prik ve intradermal testleri yapılabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Alerjik kontakt dermatit olgularının tanısında standart yama testi önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Klinik öyküsü erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu işaret eden ve alternatif ilaç bulunamayan hastalarda, deri testi yanıtına bakılmaksızın desensitizasyon önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.



VİTAMİNLER

- Ürünün kendisi ve bileşiminde bulunan diğer maddeler ile birlikte yama testi yapılması uygundur **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.
- İlacın yama testi içeriğinde hangi miktarda olması gerektiği konusu net olarak bilinmemektedir. (Bazı ticari yama testi ürünleri içerisinde, tokoferol % 10 veya % 100 oranında yer almaktadır) **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Aralarındaki olası çapraz reaksiyon nedeniyle hidroksikobalamin ve siyanokobalamin preparatlarının her ikisi ile deri testleri yapılmalıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Bu hastalarda, deri testi ile negatif olarak bulunan preparat ile tedaviye devam edilmesi yahut her iki türeve karşı duyarlılık varsa da desensitizasyon önerilir **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.

HİDROKSİKLOROKİN

- Geç tip reaksiyonların tanısında yama testi ve gerektiği durumlarda lezyon alanından alınacak deri biyopsi incelemesi yararlı olur.
- Yama testinde, %5 ve %10'luk konsantrasyonun kullanılması yarar sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Prik test, ilacın 10 kat dilüe edilmiş formu ile yapılır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- IgE aracılı mekanizmaların sorumlu olduğu durumlar-da, ilaç kullanımı zorunluysa desensitizasyon yapılabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

LEVOTİROKSİN

- Levotiroksin aşırı duyarlılığının düşünüldüğü hastalarda, hastanın klinik özelliklerinin niteliğine göre deri prik testi tanısal amaçlı olarak kullanılabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Levotiroksin ile tedaviye devam edilmesi zorunlu olan ve IgE aracılı aşırı duyarlılığı olan hastalarda ilgili preparatla desensitizasyon yapılabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

ANTİHİSTAMİNİK ALERJİLERİ

- Ortaya çıkan klinik tabloya göre yama testi veya deri prik/ intradermal testler tanıya yardımcı olabilir **(çok düşük/ zayıf pozitif öneri)**.
- Diğer tanı yöntemlerinin yetersiz kaldığı ve tanının dışlanamadığı durumlarda oral provokasyon testi tanıda altın standarttır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Alternatif antihistaminik seçimi için farklı gruptan antihistaminikler ile oral provokasyon testi yapılması önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Alternatif antihistaminiklerin oral provokasyon testi yapılarak tespit edilemediği durumlarda (hastanın kabul etmemesi gibi) mevcut alerjik tablonun tedavisi için omalizumab güvenli ve etkili bir seçenek olabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.

ANTİEPİLEPTİK

- İntradermal test ve yama testi hastada klinik bulgularına göre tanıya katkı sağlar **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- İlaç toksik metabolitleri lenfosit transformasyon testinde pozitiflik sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Abacavir ve Carbamezepin kullanımı öncesi ilişkili HLA'nın taranması önerilir **(orta/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Endikasyon durumunda karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, okskarbezepin, valproik asit ile desensitizasyon önerilir. **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

DEMİR

- İn vitro testlerin tanısal sınırlıdır **(düşük/zayıf negatif öneri)**
- Erken tip reaksiyonlarda deri prik ve İD testler tanısal katkı sağlayabilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)**
- Ferröz sülfat ile deri prik testi: 10 mg/ml, ID test: 0.01 mg/ mL ve 0.1 mg/mL dozlarında uygulanır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Ferröz laktat ile prik testi: 10 mg/ml, ID test: 0,01 mg/ ml, 0,1 mg/mL ve 1 mg/mL irritatif olmayan dozlarda uygulanır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Ferröz sülfat %5 vazelin, Feröz proteinsüksinilat %5 vazelin, doğal ferrik protein %5 vazelin, feröz sülfat %5

vazelin konsantrasyon oranlarında uygulanır **(çok düşük/ zayıf pozitif öneri)**.

- Ferröz proteinsüksinilat ile 40 mg (2 mg elemental demir), 200 (10 mg elemental demir), 400 mg (20 mg elemental demir), 800 mg (40 mg elemental demir) dozlarında bir saat aralıklarla uygulanır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Hem deri testleri hem de oral provokasyon testleri ile demir preparatları içinde çapraz reaktivite gösterilmiştir.
- Alternatif olarak yeni IV demir preparatları (demir sukroz ve sodyum ferrik) önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Alternatif bir demir preparatı bulunamazsa bu demir preparatları ile desensitizasyon uygulanabilir **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.

AŞILAR

- Aşılarla deri testleri, tehlikeli olmayan reaksiyonlarda ve yumurta deri prik testi ve/veya yumurta spesifik IgE negatif olanlarda önerilmez **(orta/zayıf negatif öneri)**.
- Aşılara karşı gelişen anafilaksi gibi erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında deri testleri tanısal yarar sağlayabilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Eğer aşının uygulanması ya da booster dozu kesin gerekli değilse aşı injeksiyonunun yapılmaması önerilmelidir (yüksek düzey IgM/IgG antikoru, aşının zorunluluğunun olmaması, yüksek reaksiyon riskine karşı düşük yararın olması) **(çok düşük/ kuvvetli negatif öneri)**.
- MMR aşısı yumurtaya karşı ciddi alerjik reaksiyonu olan hastalarda kullanılabilir **(orta-yüksek/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Yumurta alerjisi olanlarda, düşük ovalbumin içeren influenza aşıları (< 0,165 mcg/ml ovalbumin), aşı ile test yapılmasına gerek kalmadan sorunsuzca ve tedavi gerektirmeden uygulanabilmektedir; ancak yumurta ile çok ağır anafilaksi öyküsü olanlarda influenza aşısı ile deri testleri önerilir **(orta/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Trivalan inaktif influenza aşılarında ciddi yumurta alerjisi olsa bile aşının ikiye bölünmüş doz uygulamasına gerek duyulmadan aşı dozu uygulanabilir **(orta-yüksek/ kuvvetli pozitif öneri)**.

FLUKANAZOL

- Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında flukonazol daha önceden etkilenen alana %10 oranında vazelin ile dilüe edilerek uygulanması yarar sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Ortak azol molekülü nedeni ile bu grup ilaçlar arasında çapraz reakitivite görülebileceğinden bu grup ilaçlarla fiks ilaç erupsiyonu geliştiğinde alternatif ilacı bulmak için deri yama testleri yapılmalı, test negatifliği durumunda oral provokasyon testleri uygulanmalıdır **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.
- Öncelikle çapraz reaktivitesi olmayan azol grubu dışında bir antifungal alternatif tedavi olarak kullanılabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Eğer kabul edilebilir bir alternatif tedavi yoksa flukonazol desensitizasyonu uygulanabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

ALLOPÜRİNOL

- Allopurinole alternatif tedavi yok ve hastanın mutlaka allopurinol alması gerekiyorsa, ağır olamayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarında desensitizasyon uygulanabilmektedir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

İMMÜNGLOBÜLİNLER

- IVIG uygulamasına yönelik hafif reaksiyonlar için ilaç kesilmesi önerilmez. Semptomlar kesilinceye kadar geçici olarak durulması veya infüzyon hızının azaltılması önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Bu durum yeterli gelmezse NSAİİ ve H1 reseptör blokörü önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri).**
- Bu tedavi de yetersiz kalırsa sistemik steroidler ve H_2 reseptör blokörleri tedaviye eklenir **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.
- Subkutan immünoglobulinlerin uygulanması dışında, kandan tüm IgA moleküllerinin uzaklaştırılmış olduğu IV IgG'lerin kullanılması, IV IgG moleküllerinin ex-vivo olarak otolog plazma ile kullanılması gibi alternatif tedavi yaklaşımları da önerilmektedir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

İlaç Alerjilerine Genel Bakış

BÖLÜM 1

- Tanım
- Epidemiyoloji
- Risk Faktörleri
- Sınıflama
- Patogenez
- Klinik

TANIM ve EPİDEMİYOLOJİ

Tanım

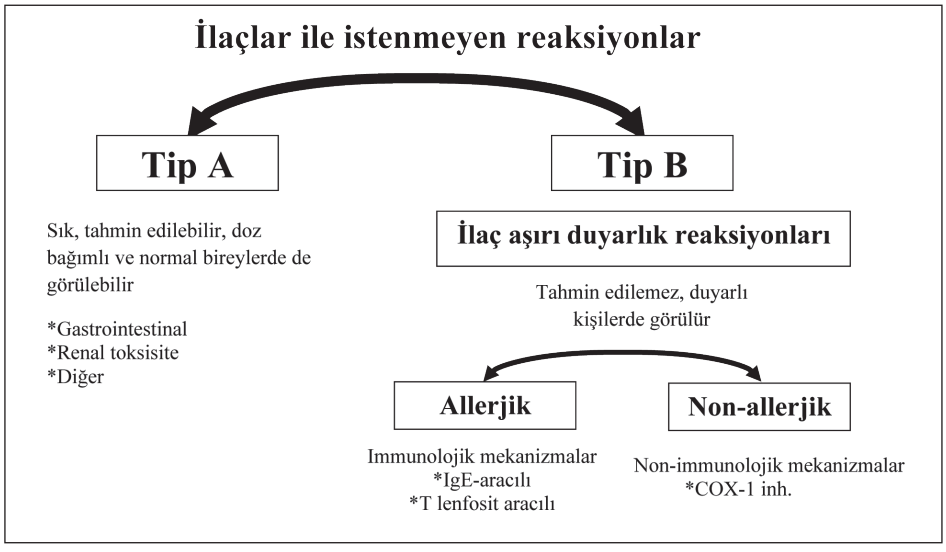
- İstenmeyen ilaç reaksiyonları (İİR) doktor reçetelerini ve pratiğini etkileyen ciddi bir toplum sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), İİR'nı ilaçların insanlarda kullanılan normal dozlarında ortaya çıkan, amaçlanmamış ve zararlı etkileri olarak tanımlamıştır. Reaksiyonlar genel olarak Tip A ve Tip B olmak üzere iki ana grupta incelenir (Tablo 1) (1).
- Tip A reaksiyonlar, doza bağımlı olarak ortaya çıkan ve öngörülebilen reaksiyonlardır, reaksiyonların yaklaşık %80'ini oluştururlar.
- Tip B reaksiyonlar ise öngörülmeyen, ve dozdan bağımsız reaksiyonlardır, İİR'nın yaklaşık %15-20'sini oluştururlar.
- EAACI/WAO tarafından ortak olarak belirlenen adlandırmaya göre ilaçlarla ortaya çıkan Tip B reaksiyonlar; aynı zamanda ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (İADR) olarak da tanımlanır (1). İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları "Alerjik" (IgE ve non-IgE aracılı) ve "Nonalerjik" olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Bu sınıflamada kesin olarak immün mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar "İlaç alerjisi" olarak kabul edilmekte, immün olmayan patojenik mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar "non alerjik" aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1).

Tablo 1. İlaçlarla ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonların sınıflandırılması

İlaç Reaksiyonu	Örnekler
Tip A : Tedavi ajanlarının yeterli süre ve dozda verildiği birçok hastada oluşan reaksiyonlar.	
Aşırı doz	Asetaminofen ile karaciğer yetmezliği
Yan etkiler	Metilksantinler ile baş ağrısı, bulantı
Sekonder /indirekt etkiler	Antibiyotik tedavisinden sonra gastrointestinal bakteri florasının değişmesi
İlaç etkileşimleri	Eritromisin teofilin/digoksin kan düzeylerini arttırması.
Tip B : Genel populasyonun küçük bir grubuna sınırlı olan ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları	
İntolerans*	Tek bir doz aspirin sonrası kulakta çınlama
İdiyosinkrazi**	G6PD eksikliği : Antioksidan ilaçlardan sonra anemi
İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları	BL antibiyotiklerden sonra anafilaksi

* Subterapötik dozlarda yan etki oluşması

** Oluşan yan etki ne immün aracılıklıdır ne de ilacın bilinen farmakolojik özelliklerine bağlıdır.



Şekil 1. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının güncel sınıflaması

- Alerjik olmayan mekanizmalar ile oluşan ilaç reaksiyonları için geçmişte kullanılan; "psödoalerji", "idiosenkrazi" ve "intolerans" gibi eski ve patogenezi işaret etmeyen terminolojiler artık kullanılmamakta, yerine "nonalerjik ilaç reaksiyonu" tanımının kullanımı önerilmektedir (Şekil 1).
- Alerjik ilaç reaksiyonlarının önemli bir kısmı erken tip IgE aracılı, ya da T hücre aracılı geç reaksiyonlardır (1,2).

Epidemiyoloji

- İlaçlar ile ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gerçek sıklığına ait veriler sınırılıdır. Bu sınırlılığa neden olan durumlar (2);
  - o Araştırmaların genellikle seçilmiş hasta grupları ya da özel reaksiyon tiplerinde gerçekleştirilmiş olması,
  - o Tanının sıklıkla hasta öyküsüne dayanması, tanısal ilaç testleri ile desteklenmemesi
  - o Değerlendirmede standart anketlerin veya testlerin kullanılmamasıdır.
- Bütün bu nedenlerle ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak adlandırılan reaksiyonların infeksiyon nedenli döküntüler, intolerans ya da idiyosenkratik reaksiyonlar olma olasılığı söz konusudur.

Hastanede yatan/hastaneye başvuran hastalardaki ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları sıklığı

- *Boston Collaborative Drug Surveillance* Programı veri seti kullanılarak 6 aylık bir süreçte hastanede yatan 4031 hastadan 247'sinde (%6,1) İİR geliştiği görülmüştür. Bu reaksiyonların %41,7'si ciddi nitelikte iken %1,2'si hastanın ölümü ile sonuçlanmıştır (3).
- Meksika'da gerçekleştirilen prospektif bir kohort çalışmada, 10 ay boyunca hastaneye yatan tüm hastalar incelenmiş, kütanöz İİR prevalansı %0,7 saptanmıştır. Mortalite oranı ise %16,6'dır. Kütanöz İİR için risk faktörleri sistemik lupus eritematozus, HIV infeksiyonu varlığı ve non Hodgkin lenfoma olarak bildirilmiştir (4).
- Amerika'da 1966-1996 yılları arasında yapılan 33 prospektif çalışmanın incelendiği bir meta analizde, hastanede yatan hastaların %15,1'inde İİR geliştiği ve bunların %6,7'sinin ciddi reaksiyonlar olduğu, ilaç ilişkili hastane yatış insidansının %3,1-6,2 olduğu bildirilmiştir (5).
- İngiltere'de altı aylık bir süreçte hastaneye yatan 16 yaş üstü 18 820 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada, yatışların %6,5'i istenmeyen ilaç reaksiyonları iken, fatalite oranı %0,15 olarak rapor edilmiştir. Reaksiyonların büyük kısmı (%95) Tip A reaksiyon şeklinde olup ilaç aşırı duyarlılığı ile ilişkisiz bulunmuştur (6).
- Acil müracaatı gerektiren ciddi reaksiyon göstergesi olarak acil servislerde yapılan çalışmalara bakıldığında ise, Amerika'da 2004-2005 yılları arasında İİR nedeni ile acile başvuru 1000 kişi başına 2,4 acil müracaatı olarak rapor edilmiştir. Reaksiyonların %33,5'i ilaç alerjisi nedeniyle ve %11,3'ü hastane yatışı gerektiren ciddiyette olarak bildirilmiştir (7).
- Türkiye'de 1996-1998 yılları arasında bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada, tüm hastanede yatmakta olan hastalarda ilaca bağlı deri reaksiyonu insidansı %0.1 (15/9213), dermatoloji kliniğine başvuran hastalarda ise insidans %1.2 (94/7529) olarak rapor edilmiştir (8). Bu çalışmada en sık antibiyotikler, NSAİİ'ler ise ikinci sıklıkta reaksiyondan reaksiyonlardan sorumlu ilaç grupları olarak tanımlanmış ve reaksiyonların %31,2'si MPE olarak bildirilmiştir.
- Ülkemizden yakın zamanda 11 alerji/klinik immünoloji merkezinin katılımı ile gerçekleştirilen ve alerji-klinik immünoloji polikliniklerine 1 yıl süre ile prospektif olarak başvuran 54863 hastanın ilaç aşırı duyarlılığı varlığı yönünden tarandığı araştırmada 1000 olguda (median %2) ilaç aşırı duyarlılığı saptanmıştır (9). En sık olarak antibiyotikler ve NSAİİ ile aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenmiştir. Tanısal testler 581 olguda yapılmış ve 154 ünde (%27) ilaç aşırı duyarlılığı kanıtlanmıştır.
- İspanya'da yapılan tanımlayıcı, kesitsel, prospektif ve gözlemsel epidemiyolojik çalışmada alerji kliniklerinde ilk kez görülen hastalar değerlendirilmiş, 4991 hastanın 732 sinde ilaç alerjisi şüphesi ile tetkikler yapılmış ve bu grup hastaların %26.6'sında ilaç alerjisi doğrulanmıştır (10). Reaksiyonların hastaların %75'inde sadece kütanöz, %10'unda anafilaksi, %0.75'inde SJS şeklinde olduğu bildirilmiştir. Antibiyotikler reaksiyonlardan en sık (%47) sorumlu ilaç grubu iken, NSAİİ'ler ikinci sırada (%29) yer almışlardır (10).

Toplum taramalarında ilaç aşırı duyarlılığı sıklığı

- Genel toplumda ilaç aşırı duyarlılık reaksiyon insidansları hakkında net veri bulunmamaktadır. Portekiz'den erişkin popülasyonda yapılan bir araştırmada ilaç aşırı duyarlılığı sıklığı %7,8 (181/2309) olarak saptanmıştır (11). Yüzde 4,5 olguda penisilin ve diğer BL antibiyotik duyarlılığı, %1,9 unda ise NSAİİ duyarlılığı saptanmıştır.
- Türkiye'de 2007-2008 yılları arasında bir fabrikanın erkek çalışanları arasında yapılan kesitsel çalışmada, öyküye dayanarak erken tip ilaç aşırı duyarlılık prevalansı %3,6 olarak bildirilmiştir. En sık sorumlu ilaç grubu BL antibiyotikler (%51,2), ardından NSAİİ'ler (%41,5) olarak bildirilmiştir (12).
- Eskişehir bölgesinden yapılan diğer bir anket çalışmasında, il merkezinde yaşayan 18 yaş üstü 1052 kişi erken tip ilaç alerjisi varlığı yönünden çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma sonucu, erken tip ilaç aşırı duyarlılığı oranı %11.8 olarak bildirilmiştir. En sık NSAİİ'ler (%37,2), ardından antibiyotikler (%24,2) sorumlu ilaç grubu olarak saptanmıştır (13). Kadın cinsiyet, doktor tanılı alerjik rinit ve egzema ilaç aşırı duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur.
- Üniversitede okuyan 4331 öğrencinin katılımıyla gerçekleştirilen bir diğer anket çalışmasında, ilaç aşırı duyarlılığı prevalansı %4,5 olarak rapor edilmiştir (14). Tıp fakültesi öğrencileri arasında yapılan bir diğer anket çalışmasında öğrencilerin bildirdiği ilaç aşırı duyarlılığı oranı %4,7 (60/1267) olarak raporlanmıştır. Bu çalışmada en sık sorumlu ilaç grubu BL antibiyotikler (%55), ikinci sıklıkta ise yine NSAİİ'ler (%28) olarak belirlenmiştir (15).
- İlaca bağlı anafilaksi prevalans, insidans ya da mortalite oranı ise net olarak bilinmemektedir (1). Ülkemizden yapılan bir çalışmada, 12 aylık bir süreçte 45 hastaneye olan 5.844.501 başvurudan ICD-10 kodlarına bakılarak 114 hastanın anafilaksi tanısı aldığı saptanmıştır (100 000 kişi-yılı için 1.95 vaka) ve reaksiyonların %20 ,3'ünün ilaçlara bağlı olduğu rapor edilmiştir (16). Türkiye'de 2008-2011 yılları arasında bir üniversite hastanesi alerji kliniğine başvuran hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği diğer bir çalışmada, 24.443 başvurudan 516 hastanın (%2,11) anafilaksi tanısı aldığı görülmüştür. Bu çalışmada ilaçlar en sık neden (%90,7) olarak rapor edilmiştir (17).
- Çocuklarda farklı ülkelerde anket yöntemi ile yapılan kesitsel tarama çalışmaları bildirilen ilaç alerjisi sıklığının %2,8-7,8 arasında değiştiğini göstermiştir (18-22). Ancak, bu hastalar daha sonra ayrıntılı testler ile incelendiğinde ancak % 1 ile 5'inin kanıtlanabildiği bulunmuştur (18,22,23).
- Epidemiyolojik veriler ve kanıt oranları değerlendirildiğinde gerçek ilaç aşırı duyarlılık prevalansının erişkinlerde ortalama % 1-6, çocuklarda muhtemelen biraz daha düşük, ancak yine de önemli bir sayıda olduğu ortaya çıkmaktadır (2,24).

En sık ilaç reaksiyonuna neden olan ilaçlar

- İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına en sık neden olan ilaçlar arasında BL antibiyotikler ve NSAİİ' lar yer alırlar (1-3). Ancak, farklı antibiyotiklere maruziyet sonucu reaksiyon gelişme riski farklı olup sulfonamidlerin her yaş grubu için en yüksek reaksiyon/maruziyet hızına sahip olduğu bildirilmiştir. Yanısıra, genel anestezik maddeler ve epilepsi ilaçları da sık olarak alerjiye neden olan ilaçlar arasındadır. Son 10 yılda kemoterapötik ilaçlar ve biyolojik ajanlar ile de bildirilen aşırı duyarlılık reaksiyonlarında artış gözlenmektedir (25-27).

RİSK FAKTÖRLERİ

- İlaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları her bireyde gözlenmez. İlaca ait ve bireye ait bazı özellikler, immünogenetik ve farmakogenomik alt yapı ve eşlik eden bazı hastalıklar ve komorbiditeler belli kişilerde ilaç alerjisi gelişiminde rol oynar (Tablo 2) (24,28,29).
- Bu hastaların erken belirlenip önlem alınması günümüzün üstünde en çok çalışılan konularından biridir. Hekimlerin şu anda en önemli rolü, hasta ve ailesinde ilaç alerjisi olup olmadığının sorulması, bu bilgilerin dosyaya kaydedilmesi ve ilaç reaksiyonlarının ortaya çıkmasına karşı koruyucu tedbirlerin uygulanmasıdır.
- Bu risk faktörleri;
    1. İlaç ile ilişkili faktörler
    2. Birey ile ilişkili faktörler
    3. İmmünogenetik ve farmakogenetik faktörler
    4. Eşlik eden hastalıklar/komorbiditeler olarak gruplanabilir.

İlaç ile İlişkili Faktörler

1. İlacın tüketilme oranı: Daha sık kullanılan ilaçlarla daha fazla alerji görülür (2,24,28).

2. İlacın yapısal özellikleri**:** Büyük moleküler ağırlık, hapten veya prohapten yapıda olmak ve immüne reseptörlere bağlanma özelliği (p-i kavramı) gibi immünojeniteyi artıran özellikler immün aracılıklı reaksiyon sıklığını artırır. Bu özelliklere bağlı olarak bazı ilaç grupları, özellikle betalaktamlar, NSAİİ, sulfonamidler ve antiepileptikler diğer ilaçlara göre daha sık ilaç alerjisine yol açmaktadır. Geç tip şiddetli ilaç alerjileri için ilaçların risk profili daha farklıdır; antiepileptikler, antimikrobial sülfonamidler, allopurinol, dapson ve nevirapin geç tip ağır ilaç alerjileri için en yüksek riskli ilaçların başında yer almaktadır (9,10,24).

3. İlacın veriliş yolu

    a. En fazla deri altına veya damar içine uygulamalarda alerjik reaksiyon gözlenir.

    b. Oral kullanımların parenteral uygulamalara göre daha emniyetli olduğu gösterilmiştir.

4. İlacın veriliş sıklığı

    a. Sık aralıklarla uygulamada ya da uzun süreli yüksek doz uygulamada daha fazla alerji görülür (2,29).

Birey ile İlişkili Faktörler

1. Cinsiyet ve yaş

Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kadınlar, bazı İADR için erkeklere göre daha fazla risk altındadırlar. Örneğin, nöromuskuler blokaj yapan ilaçlar ve analjezikler ile reaksiyonlara, kadınlarda çok daha sık rastlanır. Ancak penisilinlere bağlı ne erken ne de geç reaksiyonlarda cinsiyet farklılığı gözlenmezken, gemifloksasine bağlı geç ortaya çıkan döküntüler, kadınlarda daha sıktır (29). Yaş bağımsız bir risk faktörü olmamakla birlikte çocuklarda ilaç reaksiyonları erişkinlerden daha az görülür (24).

2. Bireysel ilaç alerjisi öyküsü

Bireysel olarak aynı veya çapraz reaktif bir ilaca karşı reaksiyon öyküsü o ilaçla daha sonraki İADR için çok güçlü bir risk faktörüdür. Bunun yanısıra, çocuk ve erişkin hastaların ufak bir kısmında çok farklı ilaç gruplarına karşı da artmış bir reaksiyon eğilimi olabilir (çoklu ilaç alerjisi sendromu) (2,24,28,30).

3. Aile öyküsü

İmmünolojik ilaç reaksiyonları için ailesel eğilimin önemli olduğu bilinmektedir (31,32). Ailede ilaç alerjisi öyküsünün çocuklarda kanıtlanmış ilaç alerjileri için güçlü bir risk faktörü olduğu yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (18,23,24,28).

4. Atopi

Atopi ve atopik hastalıkların İADR de rolü tartışmalı ve ilaç grubuna bağlıdır. Geleneksel olarak, atopinin İADR için bir risk faktörü olmadığı ancak daha şiddetli reaksiyonlara yol açabileceği kabul edilmektedir (2,29). Ancak, son yıllarda spesifik ilaç gruplarıyla yapılan geniş çalışmalarda atopinin erişkinlerde erken tip BL ve radyokontrast madde alerjileri için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (24,33). Çocuklarda ise atopi ile çoklu NSAİİ alerjileri arasında güçlü bir ilişki ortaya konulmuştur (34).

İmmünogenetik ve Farmakogenetik Risk Faktörleri

- Genetik ve etnik özellikler İADR gelişiminde giderek önem kazanmaktadır (Tablo 2). İmmünolojik ilaç reaksiyonları için ailesel eğilimin önemli olduğu bilinmektedir.

- İnsan genom projesinin tamamlanmasından sonra İADR nun genetik kökeni ve risk faktörleri ile ilgili çok önemli gelişmeler kaydedilmiştir (24,35).

- İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ile bazı etnik topluluklardaki HLA Klas I ve/veya II alelleri, bazı immünogenetik polimorfizmler ve ilaç metabolize eden bazı enzimlerin genetik polimorfizmleri arasında güçlü ilişkiler saptanmıştır.

- HLA Klas-I allelleriyle ilaç alerjisi arasındaki ilişki ilaç, fenotip (klinik tablo) ve etnisite spesifiktir. Son 10 yılda yapılan çalışmalarda saptanan en önemli HLA-İADR ilişkileri şunlardır (36-49) (Tablo 3);

    a. Güneydoğu Asya toplumlarında HLA B*1502 ve karbamazepin ilişkili SJS/TEN; Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) yüksek riskli gruplarda (Güneydoğu Asya kökenliler) karbamazepin başlamadan önce HLA B*1502 allel taraması yapılmasını ve pozitifse verilmemesini önermektedir. HLA B*1502 pozitif kişilerde tüm aromatik antiepileptik ilaçlardan da kaçınılması önerilmektedir.

Tablo 2. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişimi için risk faktörleri

	Risk Faktörleri
İlaç ilişkili faktörler	Protein reaktivitesi: hapten ilaç, prohapten ilaç Pi mekanizması kullanan ilaçlar, makromolekül Metabolik ürünler/sitotoksisite Yüksek doz , uzun süreli veya sık tekrarlayan tedaviler Kros-reaktif epitoplara maruziyet(örn hayvansal ürünlerle) Intravenöz veya topikal uygulama Aynı anda çok sayıda ilaç kullanımı
Birey ilişkili faktörler	Aynı veya çapraz-reaktif bir ilaca karşı daha önce reaksiyon öyküsü Çoklu ilaç alerjisi sendromu Ailede ilaç aşırı duyarlılığı öyküsü Kadın cinsiyet(erişkinlerde) Atopi (IgE-aracılı BL reaksiyonlar,RKM ve NSAİİ reaksiyonları)
İmmünogenetik ve Farmakogenetik faktörler	Bazı HLA klas I (B and A) allel tipleri; -Asya ırklarında HLA B*1502 ve karbamazepin ilişkili SJS/TEN, -Beyaz ırk ve Japonlarda HLA A* 3101 ve karbamazepin ilişkili aşırı duyarlılık/SJS-TEN -Beyaz ırkta HLA B*5701 ve abacavir ilişkili aşırı duyarlılık -Değişik toplumlarda HLA B*5801 ve allopurinol ilişkili SJS/TEN İmmünogenetik polimorfizmler İlaç metabolize eden enzimlerin genetik polimorfizmleri
Eşlik eden hastalıklar	Enfeksiyonlar:Epstein-Barr virus , HIV enfeksiyonları Mycoplazma enfeksiyonu, Herpes virüs reaktivasyonları Kronik hastalıklar(Kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve maligniteler) Uzun süreli veya tekrarlayan ilaç/antibiyotik tedavisi kürleri gereken hastalık varlığı (örn, kistik fibrozis, kronik sinüzit, immün yetmezlikler

Tablo 3. Bazı ilaçlara aşırı duyarlılık gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiş HLA allelleri

Sorumlu İlaç	İlişkili Hastalık	İlişkili HLA	Etnik Köken
Karbamazepin	SJS/TEN	HLA-B*1502	Han Çinlileri
Karbamazepin	SJS/TEN	HLA-B*1511	Japonlar
Karbamazepin	HSS, SJS/TEN	HLA-A*3101	Avrupa beyazları
Allopurinol	SJS/TEN	HLA-B*5801	Han Çinlileri
Allopurinol	HSS, SJS/TEN	HLA-B*5801	Avrupa beyazları
Abakavir	HSS	HLA-B*5701	Avrupa beyazları
Flukloksasilin	Hepatit	HLA-B*5701	Avrupa beyazları

b. Beyaz ırk ve Japonlarda HLA A*3101 ve karbamazepin ilişkili aşırı duyarlılık;

a. Bütün ırklarda HLA B*5701 ve abacavir ilişkili aşırı duyarlılık; FDA tarafından abacavir için "öncesinde allel taraması yapılsın veya yapılmasın, bütün hastalarda abacavir ilk kez başlanmadan veya tekrar verilmeden önce *HLA-B*57:01 allel taraması yapılmalıdır"* prospektüs uyarısı konmuştur. *HLA-B*57:01* için rutin genetik taramanın abacavir ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları insidansını belirgin olarak azalttığı pek çok çalışmayla gösterilmiştir.

b. Değişik toplumlarda HLA B*5801 ve allopurinol ilişkili SJS/TEN arasında çok güçlü HLA –İADR ilişkileri saptanmıştır.

- İlaç metabolize eden enzimlerin genetik polimorfizmleri ilaç metabolizmasını bozarak reaktif ilaç metabolitlerinin artışına ve böylece aşırı duyarlılık reaksiyonlarının oluşumuna eğilim oluşturabilir. İlaç metabolizması,

özellikle de sitokrom P450 (CYP), N-acetyltransferase (NAT) ve glutathione-S-transferase(GST) sistemleriyle ilgili bozukluklar son yıllarda İADR gelişiminde önemli risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır (50-54).

- EAACI ENDA "İlaç Alerjisi Genetik Çalışma Grubu"nun son yayınlanan raporunda BL'lara karşı erken tip reaksiyonlarda HLA-DRA, ILR4, NOD2, ve LGALS3 genlerini de içeren HLA tip 2 antijen işleme, IgE üretimi, atopi, ve inflamasyonla ilgili genlerin, aspirine bağlı nonalerjik reaksiyonlarda araşidonik asit yolağı, membrane-spanning4A gene ailesi, histamin üretim yolağı ve pro-inflammatuar sitokinlere ait genlerin, NSAİİ'lara bağlı nonalerjik reaksiyonlarda da araşidonik asit yolağı ve HLA antijen işleme yolağına ait genlerin rolünün olduğu ortaya konulmuştur (55).

Eşlik Eden Hastalıklar/Komorbiditeler

Eşlik eden bazı hastalıklar ve/veya komorbiditeler metabolik yolakları değiştirerek ve/veya proinflamatuar-kostimulatuar bir süreç oluşturarak ilaçlara karşı immüne yanıtta ve İADR da artışa neden olabilir. Özellikle eşlik eden bazı viral enfeksiyonlar önemlidir.

- Kronik böbrek ve karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve malignitelerin varlığında hem ilaç alerjileri riski hem de ağır reaksiyonlarda mortalite riski artmaktadır (24,28,29).

- Kronik ürtikerde özellikle NSAİİ'lar ile ürtikerde alevlenme olabilir. Kronik ürtikeri olan 3 olgudan birinde NSAİİ'lar ile ürtikerde tetiklenme olmaktadır (56,57).

- Astım ve nazal polip, analjezik duyarlılığı için bir risk faktörüdür. Bu olgularda, NSAİİ kullanımını takiben solunumsal belirtilerde artış olur (57).

- Kronik böbrek yetmezliği, radyokontrast madde alerjisi gelişimine zemin hazırlar (58).

- Eşlik eden bazı viral enfeksiyonlar önemlidir, bu enfeksiyonların ilaçlara karşı immün cevap eşiğini düşürdüğü sanılmaktadır.

  a. HIV pozitif bireylerde ko-trimoksazol, abacavir ve nevirapin ile hafif ve ağır ilaç alerjileri gelişme sıklığı artmıştır (59-62).

  b. Daha önceki yıllarda enfeksiyöz mononükleozis (EMN) enfeksiyonu varlığında aminopenisilinler kullanıldığında hastaların %100'e yakınında döküntü geliştiği ancak bunların çoğunun gerçek İADR olmadığı bildirilmiştir (63). Daha sonraki çalışmalarda çocuklarda EMN sırasında aminopenisilinler ile oluşan döküntü sıklığının bu kadar yüksek olmadığı (%30-80) ancak önemli bir kısmının gerçek İADR olduğu bildirilmiştir (64).

  c. Kistik fibrosizli hastalarda antibiyotik alerjileri sıklığı %30-60 gibi yüksek bildirilmekle birlikte son yıllarda yapılan ayrıntılı çalışmalarda bunların ancak %10'unun kanıtlanabildiği gösterilmiştir (65,66).

KAYNAKLAR

1. Johansson SG, 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;113:832–6.
2. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2001;1:305-10.
3. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA. 1995 5;274:29-34.
4. Hernández-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. Arch Med Res. 2006;37:899-902.
5. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998; 15;279:1200-5.
6. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ. 2004 3;329:15-9.
7. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annest JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. JAMA. 2006; 18;296:1858-66.
8. Apaydin R, Bilen N, Dökmeci S, Bayramgürler D, Yildirim G. Drug eruptions: a study including all inpatients and outpatients at a dermatology clinic of a university hospital. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000;14:518-20.
9. Celik GE, Karakaya G, Oztürk AB, Gelincik A, Abadoğlu O, Sin A, Damadoğlu E, Yılmaz I, Demirtürk M, Dursun B, Ozdemir SK, Celikel S, Değirmenci P, Bozkurt B, Göksel O, Erkekol FO, Aydın O, Kavut AB, Kırmaz C, Kalpaklıoğlu F, Büyüköztürk S,Kalyoncu F. Drug allergy in tertiary care in Turkey: Results of a national survey. The ADAPT study: Adult drug allergy perception in Turkey. Allergol Immunopathol (Madr). 2014; 42(6): 573-579.

10. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology services: Alergológica-2005. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19 Suppl 2:45-50.
11. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. Clin Exp Allergy. 2004;34:1597-1601.
12. 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.
13. Kurt E, Demir AU, Cadirci O, Yildirim H, Pinar Eser T. Immediate-type drug hypersensitivity and associated factors in a general population. Allergol Immunopathol (Madr). 2011;39:27-31.
14. Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU, Alpar R, Shehu V, Cöplü L, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in Turkish university students in Ankara. Allergol Immunopathol (Madr). 1996;24:152-7.
15. Bavbek S, Erkekol FÖ, Celik GE, Gönüllü I, Misirligil Z. Self-reported prevalence of hypersensitivity reactions against drugs among medical students: does awareness cause any difference? Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011; 20:154-61.
16. Cetinkaya F, Incioglu A, Birinci S, Karaman BE, Dokucu AI, Sheikh A. Hospital admissions for anaphylaxis in Istanbul, Turkey. Allergy. 2013;68:128-30.
17. Gelincik A, Demirtürk M, Yılmaz E, Ertek B, Erdogdu D, Çolakoğlu B, Büyüköztürk S. Anaphylaxis in a tertiary adult allergy clinic: a retrospective review of 516 patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;110:96-100.
18. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. Clin Exp Allergy. 2008;38:191–8.
19. Lange L, Koningsbruggen SV, Rietschel E. Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children. Pediatr Allergy Immunol. 2008;19:634–8.
20. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Akkol N, Bahat E, Sonmez FM, Gedik Y. Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren. Pediatr Allergy Immunol.2008;19:82–5.
21. Tan VA, Gerez IF, Van Bever HP. Prevalence of drug allergy in Singaporean children. Singap Med J.2009;50:1158–61.
22. Erkoçoğlu M, Kaya A, Civelek E, Ozcan C, Cakır B,Akan A, Toyran M, Ginis T, Kocabas CN. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. Pediatr Allergy Immunol.2013;24:160–7.
23. Arikoglu T, Aslan G, Batmaz SB, Eskandari G,Helvaci I. Kuyucu S. Diagnostic evaluation and risk factors fordrug allergies in children: from clinical history to skin and challenge tests. Int J Clin Pharm. 2015;37:583–91.
24. Gomes ER and Kuyucu S. Epidemiology and Risk Factors in Drug Hypersensitivity Reactions. Curr Treat Options Allergy 2017; 4:239-257.
25. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;102:179-87
26. Syrigou E, Makrilia N, Koti I, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to antineoplastic agents: an overview. Anticancer Drugs. 2009;20:1-6.
27. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1259-66
28. Demoly P, Viola M, Rebelo Gomes E, Romano A. Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. In: Drug hypersensitivity, Pichler EJ(ed), Karger Basel, Switzerland 2007.
29. Celik GE, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug Allergy. In Middleton's Allergy Principles and Practice. Eds. Adkinson NF, Bochner BS, Wesley Burks A, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir ER. Elsevier Saunders. 8th edition 2014, 1274-1295.
30. Moseley EK, Sullivan TJ. Allergic reactions to antimicrobial drugs in patients with a history of prior drug allergy. J Allergy Immunol 1991; 87:226.
31. Kurtz KM, Beatty TL, Adkinson NF Jr. Evidence for familial aggregation of immunologic drug reactions. J Allergy Clin Immunol 2000; 105:184.
32. Attaway NJ, Jasin HM, Sullivan TJ. Familial drug allergy. J Allergy Clin Immunol 1991; 87:227.
33. Cornejo-Garcia JA, Gueant-Rodriguez RM, Torres MJ,Blanca-Lopez N, Tramoy D, Romano A, Blanca M,Gueant JL. Biological and genetic determinants of atopy are predictors of immediate-type allergy to betalactams, in Spain. Allergy. 2012;67:1181.
34. Blanca-López N, Cornejo-García JA, Plaza-Serón MC, Doña I, Torres-Jaén MJ, Canto G, Padilla-España L, Kidon M, Perkins JR, Blanca M. Hypersensitivity to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Children and Adolescents: Cross-Intolerance Reactions.J Investig Allergol Clin Immunol. 2015;25(4):259-69.
35. Pirmohamed M. Personalized pharmacogenomics: predicting efficacy and adverse drug reactions. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2014;15:349–70.
36. Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS,Ng MH. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. Epilepsia. 2007;48:1015–8.
37. Ferrell PB Jr, Mc Leod HL.Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: USFDA recommendations. Pharmacogenomics 2008; 9(10): 1543-1546.
38. Leckband SG, Kelsoe JR, Dunnenberger HM, George AL Jr, Tran E, Berger R, et al.; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium.Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. Clin Pharmacol Ther. 2013 Sep;94(3):324-8.
39. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. N Engl J Med. 2011 24;364:1134-43.

40. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. Hum Mol Genet 2011;20(5):1034–41.
41. Nakamura H, Connolly MB, Ito S, Carleton BC, CPNDS clinical recommendation group. Recommendations for HLA-B*15:02 and HLA-A*31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine induced hypersensitivity reactions. Epilepsia. 2014;55:496–506.
42. ABACAVIR- abacavir tablet, film coated (package insert). Miami, FL; 2017 May. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0d791375-e311-41f9-87b8-940657e6318c.
43. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med. 2008;358:568–79.
44. Martin M.A., Klein T.E., Dong B.J., Pirmohamed M., et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing. Clinical pharmacology and therapeutics. 2012;91(4):734–8.
45. Ruiz-Iruela C., Padulles-Zamora N., Podzamczer-Palter D., Alonso-Pastor A., et al. HLA-B*57: 01 genotyping in the prevention of hypersensitivity to abacavir: 5 years of experience. Pharmacogenet Genomics. 2016;26(8):390–6.
46. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 4134–4139.
47. Somkrua R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. BMC Med Genet. 2011 Sep 9;12:118.
48. Shi YW, Min FL, Zhou D, Qin B, Wang J, Hu FY, et al. HLA-A*24:02 as a common risk factor for antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. Neurology. 2017 Jun 6;88(23):2183-2191.
49. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, et al. DILIGEN Study; International SAE Consortium. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. Nat Genet. 2009;41:816-9
50. Lavergne SN, Park BK, Naisbitt DJ. The roles of drug metabolism in the pathogenesis of T-cell-mediated drug hypersensitivity. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008;8:299-307.
51. Agúndez JA, Mayorga C, García-Martin E. Drug metabolism and hypersensitivity reactions to drugs. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015;15:277-84.
52. Lee AY, Kim MJ, Chey WY, Choi J, Kim BG. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in diphenylhydantoin-induced cutaneous adverse drug reactions. Eur J Clin Pharmacol. 2004;60:155–159.
53. Chung WH, Chang WC, Lee YS, Wu YY, Yang CH, Ho HC, et al. Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium; Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. JAMA 2014;312:525–534
54. Tassaneeyakul W, Prabmeechai N, Sukasem C, Kongpan T, Konyoung P, Chumworathayi P,et al. Associations between HLA class I and cytochrome P450 2C9 genetic polymorphisms and phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions in a Thai population. Pharmacogenet Genomics. 2016 May;26(5):225-34.
55. Oussalah A, Mayorga C, Blanca M, Barbaud A, Nakonechna A, Cernadas J, et al. on behalf of the Task force 'Genetic predictors of drug hypersensitivity' of the European Network on Drug Allergy (ENDA) of EAACI. Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review. Allergy, 2016. 71:443–62.
56. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999;82:554-8
57. Kowalski ML, Mileakowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA. Allergy. 2011;66:818-29.
58. Brockow K, Ring J. Classification and pathophysiology of radiocontrast media hypersensitivity. Chem Immunol Allergy. 2010;95:157-69
59. Carr A, Swanson C, Penny R, Cooper DA. Clinical and laboratory markers of hypersensitivity to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with Pneumocysstis pneumonia and AIDS. J Infec Dis 1993;167:180.
60. Phillips E, Mallal S. Drug hypersensitivity in HIV. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007; 7:324-30.
61. Rose EW, McCloskey WW. Glutathione in hypersensitivity to trimethoprim/sulfamethoxazole in patients with HIV infection. Ann Pharmacother 1998;32:381.
62. Floris-Moore MA, Amodio-Groton MI, Catalano MT. Adverse reactions to trimethoprim/sulfamethoxazole in AIDS. Ann Pharmacother. 2003;37:1810-3.
63. Kems D, Shira JE, Go S, et al. Ampicillin rash in children. Relationship to penicillin allergy and infectious mononucleosis. Am J Dis Child 1973;125:187.
64. Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, Mor O, Rudich H, Paret G, Reif S. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. Pediatrics. 2013;131:e1424-7.
65. Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CM, Bell SC. Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2007;6:297-303.
66. Matar R, Le Bourgeois M, Scheinmann P, de Blic J, Ponvert C. Beta-lactam hypersensitivity in children with cystic fibrosis: a study in a specialized pediatric center for cystic fibrosis and drug allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25:88-93.

İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARINDA SINIFLAMA

- İlaçlara karşı gelişen istenmeyen ilaç reaksiyonları (İİR) genel olarak Tip A ve Tip B olmak üzere iki ana grupta incelenir (bkz. syf 21 Tablo 1, Şekil 1) (1).
- EAACI/WAO tarafından ortak olarak belirlenen adlandırmaya göre ilaçlarla ortaya çıkan Tip B reaksiyonlar; ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (İADR) olarak tanımlanır (1).
- İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları "Alerjik" (IgE ve non-IgE aracılı) ve "Non-alerjik" olmak üzere iki alt gruba ayrılır (bkz. syf 21 Şekil 1). Bu sınıflamada kesin olarak immün mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar "İlaç alerjisi" olarak kabul edilmekte, immün olmayan patojenik mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar "non-alerjik" İADR'ları olarak tanımlanmaktadır (1,2).
- Bazı tip geç ilaç reaksiyonlarının HLA allelleri ile ilişkisinin tanımlanmasından sonra, Tip B reaksiyonları için kullanılan "öngörülemeyen" terimi de geçerliliğini kısmen kaybetmeye başlamıştır.
- Nonalerjik ilaç reaksiyonları için geçmişte kullanılan; "psödoalerji", "idiosenkrazi" ve "intolerans" gibi eski ve patogenezi işaret etmeyen terminolojilerin artık kullanılmaması önerilmektedir (1,2).
- İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, kronolojik olarak iki grupta incelenir (2,3). Bu sınıflama altta yatan alerjik mekanizmadan bağımsız olup reaksiyonun ortaya çıkış zamanına göre değerlendirme yapar.
    - Erken (ani) tip reaksiyonlar: ilaç alımından sonraki 1 saat içinde izlenen reaksiyonlardır. Ürtiker, anjiyoödem, rinit, konjuktivit, bronkospazm, gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, diyare) veya anafilaksi bu grupta olup olup IgE aracılığıyla veya nonimmünolojik (mast hücre/bazofil degranülasyonu veya COX-1 enzim inhibisyonu) sonucunda gelişir.
    - Erken olmayan (geç) tip reaksiyonlar, ilaç son dozundan sonraki 1 saatten birkaç güne kadar farklı sürelerde ortaya çıkabilen ve çoğunlukla T hücreler aracılığıyla veya daha nadiren tip 2 veya tip 3 aşırı duyarlılık mekanizmalarıyla gelişebilen reaksiyonlardır. Geç ortaya çıkan ürtiker, MPE, FDE, vaskülit, toksik epidermal nekrolizis (TEN), Stevens- Johnson Sendromu (SJS), yaygın büllöz fiks ilaç erüpsiyonu, ilaç aşırı duyarlılık sendromu (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms-DRESS), akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP), simetrik ilaç ilişkili intertriginoz fleksüral ekzantem, serum hastalığı benzeri sendrom, hepatit, böbrek yetmezliği, pnömoni, anemi, nötropeni ve trombositopeni gibi organ tutulumları bu grupta yer alır.
    - Ancak bu kronolojik sınıflamanın daha esnek olması gerektiği ve gruplar arasında zamansal örtüşmelerin olabileceği kabul edilmektedir. IgE -aracılı bazı reaksiyonlar (özellikle ürtiker-anjioödem) birinci saatten sonra 6. saate kadar başlayabileceği gibi, çok duyarlı bazı kişilerde IgE dışı reaksiyonlar da ilk saatler içinde kendini gösterebilir (4-6).
- İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları altta yatan immün mekanizmalar açısından Gell ve Coombs sınıflamasına göre dört grupta incelenir: Tip 1 IgE, Tip 2 IgG antikor, Tip 3 immün kompleks ve Tip 4 T hücre aracılı reaksiyonlar. Son grup da rol oynayan T hücre alt tipine göre kendi içinde 4 gruba daha ayrılır (2,3,7,8) (Tablo 2).
- Ancak, Gell ve Coombs sınıflandırma sistemi ile klinik tabloların tümü açıklanamamakta ve bazı tablolarda birden fazla mekanizmanın rol oynadığı görülmektedir (8).

Tablo 2. Gell ve Coombs sınıflamasının yeni düzenlemesine göre Tip 4 reaksiyonlarının alt grupları

Tip	Mekanizma	Örnek
Tip 4a	TH1 lenfositler interferon-g salgılayarak monosit / makrofajları aktive eder	Tüberkülin reaksiyonu
Tip 4b	TH2 lenfositler IL-4, IL-5 ve IL-13'ü salgılar ve eozinofilleri aktive eder	Makülopapüler döküntü (eozinofili ile)
Tip 4c	Sitotoksik T hücreleri (CD4+ ve CD8+) dokuya göç eder ve hücre ölümüne neden olur	Maküllopapüler ve büllü erüpsiyonlar
Tip 4d	T hücre ilişkili nötrofilik enflamatuvar yanıt	Akut yaygın ekzantamatöz püstüloz

- Son yıllarda ilaç alerjilerinin patogenezindeki ve mekanizmalarındaki bu gelişmeler sonucunda "Precision medicine in allergic disease (PRACTALL)" rehberinde yeni bir klasifikasyon sistemi önerilmiştir (9).
- Buna göre, geleneksel Gell-Coombs sınıflaması yerine "Fenotip ve Endotipe" göre ikili sınıflama önerilmektedir.
    - o Burada fenotip ile ilaç reaksiyonunun zamanlaması kastedilmekte olup uygulamadan sonraki 6 saat içinde gelişen reaksiyonlar "erken tip", uygulamadan sonra günler haftalar içinde gelişen reaksiyonlar ise "geç tip" olarak adlandırılmıştır.
    - o İlaç reaksiyonlarının endotip sınıflaması ise altta yatan immün mekanizmaya göre yapılmış olup IgE-aracılı reaksiyonlar, T hücre-aracılı reaksiyonlar, "aspirinle indüklenen respiratuar hastalık", HLA-ilişkili İADR'ları gibi grupları içermektedir. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanımlanmasında bu iki sınıflamanın birlikte kullanımı önerilmektedir. Bu yaklaşım doğrultusuna bir örnek olarak; penisilin uygulamasından sonra ilk 6 saatte gelişen ürtiker tablosu "Erken tip- IgE aracılı penisilin alerjisi" olarak adlandırılır (9,10).

İLAÇ ANTİJENLERİNE KARŞI İMMÜN CEVABIN OLUŞMA MEKANİZMALARI

- İlaca spesifik olarak gelişen immün yanıt; konakçıya ait faktörlere ve ilacın kimyasal yapısı ile metabolizmasına bağlı olarak gelişir (3,7,8). İlaçların yapısındaki kimyasal bileşikler, genellikle 1000 Da'dan küçük moleküllerdir ve immünojenik değildir. Bu bileşikler normal olarak yıkıma uğrar, metabolize olur ve immün bir yanıt uyarmadan vücuttan elimine edilir. Ancak multivalan ve tam alerjen özelliğindeki sınırlı sayıda ilaç direkt immün sistemi uyarabilir (2,3) (Tablo 3).

Tablo 3. İlaçların immünojenik özellikleri

Mekanizma	Örnekler
Tam alerjenler	İnsülin ve diğer hormonlar
Yabancı makromoleküller	Enzimler ve protamin Antiserumlar Rekombinant proteinler
Fonksiyonel olarak	Aşılar
Multivalan kimyasallar	Süksinilkolin Diğer quaterner amonyum bileşikleri
Direkt haptenizasyon	BL antibiotikler Kinidin Sis-platinum Penisilamin Barbitüratlar Antitiroid ilaçlar Ağır metaller (altın v.b)
Haptenik forma metabolize olanlar (pro-haptenler)	Sülfonamidler Asetaminofen Fenasetin Fenitoin Prokainamid Halotan
TCR veya HLA allellerine bağlanma (p-i mekanizması)	Sülfametoksazol Lidokain Mepivakain Karbamazepin Abakavir Allopurinol Lamotrijin

- Yabancı bir maddenin immün yanıtı başlatabilmesi için "multivalan" yapıda olması gerekliliği halen en geçerli görüştür. Antijen, spesifik bir immün yanıt oluşturmak ve immünopatolojik mekanizmaları uyarmak için immün sisteme "multivalan" şekilde sunulmalıdır. Tedavi amaçlı kullanılan bazı makromoleküller bu özelliği taşırlar yani çok sayıda tekrarlayan epitopları vardır.
- "*Tam alerjen*" olarak adlandırılan birkaç küçük molekül, tek bir epitopun çok sayıda tekrarından oluşur. Bu şekilde immün reseptörleri çapraz bağlayabilirler. Örneğin nöromusküler blokaj yapan ilaçlardaki quaterner amonyum epitopları bu özelliktedir.
- Genel olarak küçük molekül ağırlıklı olan ilaç moleküllerinin immünojen hale gelebilmesinde rol oynayan 3 temel mekanizma vardır; Hapten mekanizması, prohapten mekanizması ve p-i kavramı (2,7,8).

Hapten Mekanizması

- Genel olarak ilaçların yapısındaki kimyasal bileşikler küçük moleküllerdir ve immünojenik değildir.
- Ancak penisilinler gibi kimyasal olarak reaktif bazı ilaçlar (hapten ilaçlar), fizyolojik koşullarda kovalan olarak proteinlere, DNA gibi moleküllere bağlanabilirler (haptenizasyon). Böylece immün yanıtı uyarabilecek yeni bir antijenik determinant oluşur. Teorik olarak böyle bir değişiklik herhangi bir otolog (albümin gibi ekstrasellüler, integrin gibi membran yapısındaki, enzimler gibi intrasellüler) proteinleri etkileyebilir. Hatta MHC molekülündeki sabit peptid proteinlerinin kendisine bile bağlanabilir.
- Penisilinler örneğinde; kritik kimyasal yapı BL halkasıdır. Unstabil yapıdadır ve proteinlerdeki lizin rezidülerini asetillemeye hazırdır. Böylece *penisilloyl* epitopları oluşur ki bunlar penisilin spesifik immün yanıtta "dominanttır". Bu nedenle "majör antijenik determinant" olarak adlandırılır. BL halkasının karboksil ve tiol gruplarına kovalan bağlanması daha az sıklıkta olduğu için bunlara "minör antijenik determinant" denir. Ancak anafilaksi gibi daha ciddi reaksiyonlardan sorumludurlar (11).

Prohapten Mekanizması

- Diğer birçok ilaç kimyasal olarak reaktif (hapten) olmayan moleküler yapıdadır. Ancak, bunların vücuttaki metabolizma ile reaktif son ürünler veya metabolizmaları sırasında reaktif ara ürünler oluşur. Ksenobiyotikler büyük oranda karaciğerde sitokrom P-450 ilişkili enzimlerle metabolize olarak protein-reaktif ara ürünlere dönüşürler. Hücre içi proteinler hızla haptenizasyona uğrayarak multivalan kompleksler oluştururlar. Bu kompleksler ya hücreden salınır ya da antijen sunan hücrede işleme uğrayarak T veya B lenfositleri aktive eder. Bu yolak için örnek olacak prototip ilaç, antimikrobiyal etkili aromatik sülfonamidlerdir. Sülfometaksazol tipik bir prohaptendir. Asetilasyon ve oksidasyon ile metabolize olan ilaç hapten yapısındaki, kimyasal olarak reaktif N^4-sülfonamidoil'e dönüşür. Metabolizma ile haptenik yapıya dönüşüm özelliği, sülfonamid içeren ancak antibiyotik olmayan diğer ilaçlarda yoktur (12).

p-i Kavramı *(ilaçların immün reseptörler ile doğrudan farmakolojik etkileşimi)*

- Bu kavram, ilaçla ilk karşılaşmada, önceden bir duyarlanma evresi oluşmadan hızla semptomların geliştiği durumları açıklamaktadır (13-15).
- İlaçlar, "ilaç ligandı – reseptörü" arasındaki farmakolojik bağlanmaya benzer şekilde immün reseptörler ile de doğrudan etkileşime girerek immünolojik hücreleri aktive edebilir.
- Kimyasal yapısı inert olan, yani kovalan olarak proteinlere ve peptidlere bağlanma özelliği taşımayan ilaçlar, antijen sunucu hücre (ASH)'deki HLA moleküllerine veya belirli T hücrelerinin üzerindeki T hücre reseptörlerine (THR) direkt ve reverzibl olarak bağlanarak yine de immün sistemi uyarabilir.
- Eğer ilaç yeterli afinite ile belirli bir HLA molekülüne yerleşirse (örneğin HLA-B*5701) bazı T hücreleri HLA-ilaç kompleksi ile reaksiyona girer ve güçlü T hücre immün yanıtı oluşur.
- Bazı ilaçların belirli HLA tiplerini taşıyan kişilerde reaksiyona yol açması bu mekanizma ile gerçekleşir. Örneğin abakavir ile gelişen aşırı duyarlılık sendromu HLA-B*5701 allel taşıyıcılığı ile birliktedir (16).
- Benzer şekilde ilaç molekülü, 10^{12} farklı THR'nin bazılarına non-kovalan olarak bağlanabilir. Bağlanma sonucunda "hiç sinyal" oluşmayabilir, "inhibitör sinyaller" oluşabilir, "kısmi" T hücre aktivasyonu olabilir veya "tam" T hücre aktivasyonu olabilir.

- Tam T hücre uyarısı gerçekleşirse gelişen klinik tablo, normal hapten spesifik T hücre immün yanıtından ayırt edilemez. T lenfositlerinin uyarılması ile yaygın sitokin salınımı, hücrelerde çoğalma ve sitotoksik yanıt ortaya çıkar. p-i mekanizmasına bağlı ilaç alerjisinde klinik belirtiler, egzantemler ve ilaca bağlı hepatitlerde olduğu gibi T hücre baskın inflamatuar immün yanıt olur.
- p-i mekanizması ile immün sistemi uyaran ilaçlar hapten yapısındaki ilaçların tersine proteinler ile kovalan olarak bağlanmazlar, proinflamatuvar olmadıkları için doğal immün sistemi de uyarmazlar. Dolayısı ile immün yanıtı başlatmaları için birkaç teori olasıdır:
    - o p-i yolu ile uyarılan T lenfositler naif hücreler değildir. Daha önce bazı peptidlerle temas ederek uyarılmış efektör hafıza hücreleridir. Bu hücrelerin uyarılma eşikleri naive hücrelerden daha düşük olduğu için sadece önceden uyarılmış T hücreleri p-i yolu ile uyarılar için duyarlıdır. Dolayısı ile konakçı dokularında ve dolaşımında yaygın immün aktivasyon nedeni ile sitokin düzeyleri (örneğin IL-2, IFN-gama yüksek ise, T hücre bağımlı ilaç aşırı duyarlılığı gelişmesi için yatkınlık oluşur. Epstein-Barr virüs (EBV), sitomegalovirüs, human herpes virüs 6 (HHV6) ve human immüneksiklik virüs (HIV) gibi sistemik viral enfeksiyonlar ile otoimmün hastalıkların alevlenmeleri sırasında "yaygın immün aktivasyon" durumu söz konusudur ve ilaçların T hücrelerini uyarma eşiği düşer.
    - o p-i kavramı birçok ilaç için (SMX, lidokain, lamotrijin, karbamazepin, radyokontrast maddeler) kanıtlanmış olsa da ilaç metabolitleri de bu ilaçlara karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonuna katılır. Hapten ve p-i kavramları birlikte çalışır.
- Bu bulguların ışığında p-i mekanizması iki tipte oluşabilir. MHC sınıf I ile sınırlı reaksiyonlarda, ilaç önce sınıf I molekülüne bağlanır ve güçlü CD8+ T hücre immün yanıtını uyarır. İlacın boş MHC molekülünü mü yoksa MHC-bağlı peptid yapısını mı etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Klinik olarak ülserler, büllöz lezyonlar ile karakterize TEN, SJS gibi tablolar görülür. Diğer alternatif ise, ilacın esas olarak TCR ile etkileşmesi ve polimorfik CD4+ T hücre yanıtının oluşmasıdır. Bu durumda klinik olarak çoğunlukla daha hafif reaksiyonlar örneğin MPE gelişir. Nadiren DRESS gibi ciddi belirtiler oluşur (17).

p-i kavramına bağlı gelişen ilaç reaksiyonlarının bazı klinik özellikleri şöyledir:

- Duyarlanma olmadan ilk karşılaşmada ilaç reaksiyonunun gelişmesi.
- Lokal belirti vermeden ilaca karşı yaygın reaksiyon gelişmesi.
- T hücre aracılı aşırı duyarlılığın fulminan bir seyir göstermesi.
- İlacın deride metabolizması olmamasına rağmen asıl ilaca karşı pozitif deri test reaksiyonu olması.

Genel olarak; hapten- prohapten mekanizması ile gelişen ilaç aşırı duyarlılıklarında, antikor oluşumu ile karakterize reaksiyonlar ile kontakt dermatit görülür. Ancak p-i yolağının rol oynadığı reaksiyonlarda yaygın makülopapüler, büllöz, ülsere ve püstüloz lezyonlar ile sistemik semptomlar görülür. İmmünojen olarak rol oynayan ilaçlar Tablo 4'de gösterilmiştir.

İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYON MEKANİZMALARI VE KLİNİK YANSIMALARI

İlaç reaksiyonlarının endotip sınıflaması Gell ve Coombs'a göre yapılırken, ortaya çıkış zamanına göre erken ve geç olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 5).

IgE Aracılı Erken Reaksiyon (Tip1 İADR)

- Duyarlılık, mast hücrelerinin yüksek affiniteli IgE reseptörlerine ilaç spesifik-IgE (sIgE) moleküllerinin bağlanması ile başlar. Alerjen aracılığı ile yüzey reseptörleri arasındaki çapraz bağlantı mast hücrelerini uyararak çeşitli mediyatörleri salmasına neden olur. Salınan mediyatörlerin başlıcaları, histamin, triptaz, lökotrienler, prostoglandinler, TNF-α ve diğer sitokinlerdir.
- İlaçlara karşı gelişen IgE aracılı reaksiyonlar, genellikle sorumlu ilaç ile önceden karşılaşmayı gerektirir. İlaç ile tekrarlayan karşılaşmalarda, hapten-taşıyıcı kompleksleri B hücre yüzey reseptörlerine bağlanır, takiben antijen sunumu ile spesifik T hücreleri gelişir. IgE sentezi için dönüşüm faktörleri olan IL-4 /IL-13'ün salgılandığı, plazma hücrelerinden hapten-taşıyıcı kompleksine sIgE yapımının gerçekleştiği duyarlanma fazı asemptomatiktir. İlaç sIgE aracılı mast hücre degranülasyonu ve gelişen semptomların bazı özellikleri vardır.

Tablo 4. İmmünolojik ve non-immünolojik mekanizmalar ile reaksiyona neden olan başlıca ilaçlar

İmmünolojik	Non-IgE Aracılı
βL antibiyotikler ile anafilaksi	Astımlı hastada NSAİİ ile nefes darlığı
Halotana bağlı hepatit	RKM sonrası anaflaktik şok*
Protamin sonrası hipotansiyon	Aspirin ile uyarılan astım
Sülfonamidlerle dermatit	Opiat ilişkili ürtiker
Fenitoin veya sefaklor ile serum hastalığı	Koline bağlı hemolitik anemi
Süksinilkolin sonrası hipotansiyon	Siprofloksasin sonrası akut reaksiyonlar
Kininlerin neden olduğu trombositopeni	İzoniyazid hepatiti
Fenolfitalein ile fiks ilaç erupsiyonu	Vankomisin infüzyonu sırasında flaşing
Sis-platinum ile ürtiker	

*RKM ile IgE aracılı reaksiyon da görülebilir

Tablo 5. Gell ve Coombs a göre ilaç reaksiyonları ve ortaya çıkan klinik tablolar

Reaksiyon kategorisi	Klinik	Duyarlanma süreci	Tekrar maruziyette semptom başlama süresi
Tip I (IgE)	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	1-2 hafta (Bazı ilaçlarda duyarlanma süreci olmadan karbonhidrat yapılara çapraz reaksiyondan kaynaklanan ilk dozda IgE aracılı olabilir)	Sıklıkla ilk 1 saat içinde (6 saate dek görülebilir)
Non IgE Mast Hücre Aktivasyonu	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	Gerekmiyor İlk dozda reaksiyon olabilir.	Dakikalar içinde
Tip II (IgG ve kompleman)	Hemolitik anemi Trombositopeni Nötropeni Nefrit	1-2 hafta	Günler -haftalar
Tip III (IgG İmmün kompleks)	Serum hastalığı Ateş Vaskülit	10-21 gün	Günler-haftalar
Tip IV (a-d)	Kontakt dermatit, makülopapüler ve büllöz ekzantemler, SJS, TEN, hepatit, AGEP	1-2 hafta Bazen ay	1-3 gün (14 güne dek)

- İlacın çok az miktarları bile reseptöre bağlı IgE molekülleri arasında çapraz bağlantıyı gerçekleştirerek yaygın ve ciddi sistemik reaksiyon oluşturabilir. İlaçla yapılan deri testleri sırasında bile sistemik ve ölümcül reaksiyonlar görülebilir.
- İlaçların yol açtığı IgE aracılı reaksiyonların bu kadar ciddi ve ağır olmasının nedeni haptenizasyondur. Bir hapten bir proteini çeşitli noktalarda değişikliğe uğratarak farklı ve yeni epitopların oluşmasına neden olur. Bu epitoplar IgE molekülünün bağlanmasına olanak sağlayacak uzaklıkta iseler, bazen iki IgE molekülüne gerek olmadan tek bir IgE molekülü bile reseptörleri kolayca uyarabilir (18).
- Sonuçta, hapten oluşumu IgE'nin çapraz bağlanmasını kolaylaştırarak hızlı ve yaygın mast hücre degranülasyonuna, ilaç aracılı anafilaksinin ciddi bir klinik tablo şeklinde karşımıza çıkmasına neden olur (18).

- İlaç kullanımı sonrası anafilaksi geçiren hastaların %50 veya daha fazlası ilgili ilaç ile daha önce hiç karşılaşmadığını ifade etmektedir. Ölümcül anafilaksi gelişen hastaların 4/5'i ise sorumlu ilacı daha önce hiç kullanmamıştır.
- Bu durum önceleri "immünolojik olmayan anafilaksi" kavramı ile açıklanıyordu. Ancak nöromusküler blokaj yapan ilaçlar, radyokontrast maddeler ve bazı monoklonal Ab'larının ilk kullanımları sonrası anafilaksi geçiren hastalarda deri testleri ve seroloji ile sIgE'nin gösterilmesi, bu hastaların çapraz yapıdaki bazı kimyasal maddeler ile temas ederek önceden duyarlılık geliştirdiklerini göstermektedir (19,20).
- Monoklonal antikor Cetuksimab ile ilk doz uygulamada gelişen reaksiyonlardan, monoklonal Ab'da bulunan karbonhidrat determinantı galaktoz-alfa.3-galaktoza karşı daha önceden oluşmuş IgE'nin sorumlu olduğu anlaşılmıştır. Belirli kene türleri ile sokulma galaktoz-alfa-1.3-galaktoza karşı IgE yapımını uyarmaktadır. Bu şekilde duyarlanmış olan kişilerde Cetuksimab'ın ilk kullanımında reaksiyon ortaya çıkar (21).
- Karbonhidratlara karşı oluşan IgE antikorlarının ilaç alerjisindeki önemi henüz tam olarak bilinmemektedir.
- Eldeki verilere dayanarak erken gelişen IgE aracılı reaksiyonlar ikiye ayrılabilir; ilacın birçok kez kullanımı sonrası gelişen "klasik" reaksiyonlar ve ilk karşılaşma sonrası oluşan IgE aracılı reaksiyonlar (21).
- Erken reaksiyon gelişen platin tuzları ve bazı monoklonal Ab'larda pozitif deri testi sonuçları IgE aracılı bir reaksiyonu düşündürürken, taksanlar ve diğer bazı monoklonal Ab'larda IgE'nin katkısı gösterilememiştir. Dolayısı ile bazı ilaçların ilk kullanımlarında ortaya çıkan erken tip reaksiyonların bir kısmında paylaşılan epitoplar aracılığı ile oluşan IgE'nin rolü varken, bir kısmından non-IgE histamin salınımı sorumludur. Vankomisin, opioid grubu ilaçlar ve radiokontrast maddelerle gelişen reaksiyonların büyük bir kısmında IgE'nin rolü gösterilememiştir. Nöromusküler blokaj yapan ajanlar ve flourokinolonlar gibi bazı ilaçların mast hücrelerini spesifik bir G protein reseptörü aracılığı ile aktive ettiği gösterilmiştir. Non-IgE reaksiyonların çoğundan bu yeni yolak sorumlu olabilir (22).
- Anaflaktik reaksiyonlar sıklıkla "dozdan bağımsız" olarak değerlendirilmesine karşın çok az miktardaki ilaç IgE aracılı reaksiyona neden olsa bile, bu dozun daha da azaltılması ile desensitizasyon sağlanabiliyorsa bu durum, reaksiyonların doz bağımlı olduğunu indirekt olarak göstermektedir. Dolayısı ile tüm ilaçla indüklenen reaksiyonlar doz bağımlı olarak kabul edilebilir (23).
- IgE aracılı reaksiyonlar hafif, orta şiddette, ciddi hatta ölümcül olabilen değişik klinik tabloda kendini gösterebilir. Reaksiyonlar ürtiker, anjioödem, nefes darlığı, nazal yakınmalar, larinks ödemi, hipotansiyon ve anafilaksidir.
- IgE aracılı ilaç reaksiyonlarını çoğunluğu bu derece ciddi değildir. Sıklıkla sadece ürtiker, anjioödem veya lokal kızarıklık, ödem gelişir.
- Bununla birlikte herhangi bir IgE aracılı ilaç alerjisi yaşamı tehdit etme potansiyeli taşır. Çünkü başlangıçta hafif düzeyde olan semptomlar tedaviye devam edilmesi durumunda artan ilaç sIgE düzeyleri ile hızla ağır klinik tabloya dönüşür.
- Parenteral olarak uygulanan ilaçlarda saniyeler, ağızdan alınan ilaçlarda dakikalar içinde reaksiyon gelişebilir.
    - Belirtiler palmo-plantar, genital, aksiler bölgelerde kaşıntı, yüz ve gövdede kızarıklık ile başlayabilir. Bunlar "alarm" belirtiler olarak değerlendirilmelidir. Bazı hastalarda dakikalar içinde hızla yaygınlaşarak ciddi anafilaksiye ilerler.
    - Yaklaşık 10-20 dakikada yaygın ürtiker, periorbital ve perioral şişlik gelişebilir. Hasta huzursuz ve sinirlidir, eğer hasta konuşma, yutma güçlüğü, ses kısıklığı, seste kabalaşma tarif ediyorsa dilde şişme ve larinks ödemi akla gelmelidir. Göğüste sıkışma ve dispne akut bronkospazm belirtisidir.
    - Baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, bilinç kaybı, kan basıncında azalmayı veya dolaşım sisteminin etkilendiğini gösterir. Hipotansiyon damar içi sıvı volümünün damar dışına geçişine veya kardiyak artimiye bağlıdır. Anaflaktik şok 10-15 dakika, larinks ödemine bağlı asfiksi 15-60 dakika içinde gelişir.
    - Bazı hastalarda gastrointestinal sistem belirtileri (bulantı, kusma, kramplar ve fekal inkontinans) olur (8).

- Anafilaksi belirtilerinin ortaya çıkması ne kadar hızlı olursa klinik o kadar ciddidir. Duyarlı ilacın yüksek dozda alınması, ileri yaş ve astım varlığı reaksiyonun ciddiyeti açısından risk faktörleridir. Anafilaksi sırasında myokard infarktüsü, serebral hipoksi ve kalıcı beyin hasarı gelişebilir (24).
- İlaca spesifik IgE antikorlarını saptayacak güvenilir test yöntemleri olmadığı için erken başlangıçlı ilaç alerjilerinde IgE'nin rolünü anlamak son derece zordur. Bazı olgularda reaksiyonun zamanı ve serum triptaz düzeyindeki artış mast hücre aktivasyonunu işaret etmektedir. Ancak triptaz düzeyinde artış yoksa bazofillerin katılımı ile reaksiyonun geliştiği düşünülebilir. Bazofiller anafilaksiye yol açabilecek düzeylerde vazoaktif aminler ve lökotrien C4 sekrete eder. Mast hücrelerinden farkı hiç prostaglandin D2 üretmemesi ve çok az triptaz içermesidir (18).

Non IgE Mast Hücre Aktivasyonu

- Bazı ilaç reaksiyonlarının belirtileri, immünopatolojik mekanizmalarla uyumludur ancak immünolojik herhangi bir temeli bulunmaz. İlacın biyolojik işlevi ile ilişkili olabileceği gibi ancak çoğu ilaç için kritik olan işlevsel özellikler bilinmemektedir.
- Bu reaksiyonlar için daha önce *"psödoalerji"* terimi kullanılırken güncel yayınlarda *"non IgE mast hücre aktivasyonu"* tanımı kullanılmaktadır (21).
- IgE aracılı Tip 1 aşırı reaksiyonlar ile benzer klinik bulgular oluşur. Bu nedenle klinik olarak ayrımları yapılamaz. Çoğunda erken tip IgE aracılı reaksiyonların hafif formları gibi eritem ve ürtiker gelişirken, bazı reaksiyonlar anafilaksiye kadar ilerleyebilir.
- Hastaların bir kısmında akut evrede triptaz düzeylerinin yüksek saptanması bu reaksiyonlarda mast hücrelerinin rolü olduğunu gösterir. Bu hastalarda söz konusu ilaçlar bazofil ve mast hücrelerini IgE reseptörü dışında başka bir mekanizma ile uyarır ve vazoaktif mediyatörler salınır (örneğin aspirin ile alevlenen solunum yolu hastalığı, aspirin ile alevlenen ürtiker, RKM reaksiyonları, opiatlarla oluşan ürtiker v.b).
- Bazı ilaçlar ya IgE ya da non-IgE mekanizmalar aracılığı ile erken tip etkilerini gösterir (Tablo 4). Bazı ilaçlar ise hem non IgE hem de gerçek IgE aracılı reaksiyonları uyarırlar. Örneğin RKM'ler ile gelişen reaksiyonlarda ilacın hipertonik yapısı mast hücre ve bazofil histamin salınımını arttırıcı etki göster. Ancak hemen hemen izotonik sayılacak yeni noniyonik RKM ile de ciddi anaflaktik reaksiyonların olması, bu hastalarda deri testlerinin pozitif saptanması Tip 1 IgE aracılı reaksiyon varlığını düşündürür (25).

IgG Aracılı Reaksiyonlar

(Tip II İADR "Hücresel Sitotoksisite" ve Tip III İADR "İmmün Kompleks Birikimi")

- Tip II ve Tip III reaksiyonlar komplemanı bağlayan IgG antikorlarının oluşması ile gelişir (2,8,15).
- Tip II reaksiyonda ilaç spesifik antikorlar hücre yıkımına neden olur. Etkilenen hedef hücreler eritrositler, lökositler, trombositler ve olasılıkla kemik iliğindeki hematopoetik öncü hücrelerdir. Bu hücrelerin çeperindeki antijene bağlanarak hücreyi kaplayan antikorlar makrofaj ve NK hücrelerin Fc reseptörleri tarafından bağlanır ve komplemanı aktive ederek lizise uğrarlar. Tip II ADR en sık neden olan ilaçlar ve klinik tablolar:
    - Hemolitik anemi: Penisilin ve deriveleri, sefalosporinler, metildopa, levodopa, kinidin, bazı antiinflamatuvar ilaçlar. Hemolitik aneminin kliniği sinsidir. Halsizlik, çabuk yorulma, sarılık, idrar renginde koyulaşma olur. Anemi saptanır.
    - Trombositopeni: İlaçların en sık neden olduğu reaksiyondur. Sıklıkla sorumlu olan ilaçlar kinin, kinidin, sülfonamid antibiyotikler, biyolojik ajanlardır. Deri ve mukozal alanlarda yaygın peteşial kanamalar, burun kanaması, gastrointestinal sistem ve vajinal kanamalar olur.
- Tip III reaksiyonda, eliminasyon kapasitesini aşan aşırı immün kompleks oluşumu vardır. Bu immün kompleksler deri, eklem boşluğu, böbrek dokularını çöker. Komplemanı aktive eder. C3a ve C5a gibi anafilatoksinler oluşur. Nötrofiller alana toplanarak proteolitik enzimlerini ortama salgılar.

o İlaç kullanımının 4-10. gününde vaskülit ve serum hastalığı benzeri tablo gelişir. En sık bildirilen ilaçlar; sefaklor, trimetoprim-SMX, sefaleksin, amoksisilin, NSAİİ ve diüretiklerdir. Rituksimab, infliksimab, natalizumab'ın serum hastalığına neden olduğu giderek artan sıklıkta bildirilmektedir. Vaskülitik tablo ise genellikle deriye lokalizedir. Özellikle alt ekstremitede palpabl purpura, mavi-mor renkli küçük döküntüler olur (8,15,26).

T Hücre Aracılı Tip İADR (Tip IV ve Alt Sınıfları)

- T hücrelerinin aracılık ettiği inflamatuar veya sitotoksik ilaç reaksiyonları gelişir. Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar temel alınarak ilaçlara karşı gelişen immünolojik reaksiyonlar dört alt grupta değerlendirilir (2,8,15,26). Bu sınıflama T lenfositlerin salgıladıkları sitokinlerin farklılığından kaynaklanır. CD4 + hücrelerden Th1, Th2 ve Th17 lenfositler ile CD8+ sitotoksik lenfositleri kapsar.
- **Tip IVa reaksiyonları**: Th1 tip immün reaksiyon ile ilişkilidir. Makrofaj aktivasyonu ve salgıladıkları çok miktardaki IFN-gamma söz konusudur. İlaçların neden olduğu kontakt dermatiti örnektir.
- **Tip IVb reaksiyonları**: Th2 tip immün yanıt ile ilişkilidir. Eozinofil ve bunlardan kaynaklı mediyatörler rol oynar. İlaçlara bağlı gelişen, eozinofilden zengin MPE ve DRESS bu grupta yer alır.
- **Tip IVc reaksiyonları**: Burada sitotoksik T hücreleri bizzat işlev gören hücrelerdir. Dokulara göç ederler ve hücreleri perforin/granzimB, Fas/FasL, mekanizmaları ile öldürürler. İlaçlara bağlı gelişen makülopapüler deri döküntüleri, büllöz deri lezyonları, ülserler, temas dermatiti, nötrofil infiltrasyonu ile karakterize AGEP, SJS bu grupta yer alır. Yine ilaçlara bağlı gelişen hepatit ve nefrit de bu mekanizma ile olur.
- **Tip IVd reaksiyonları**: Nötrofilik birikim ile karakterizedir. AGEP ve Behçet hastalığı benzeri tablolar bu mekanizma ile gerçekleşir.

Geç Başlangıçlı İlaç Alerjilerinde Mekanizma ve Klinik

- Geç başlangıçlı ilaç alerjilerinde reaksiyonlar genellikle günler veya haftalar sonra ortaya çıkar. Reaksiyonların çoğu deride oluşan komplike olmayan hafif ekzantemler şeklindedir. Ancak nadiren DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), akut yaygın ekzantematöz püstülosis gibi deri belirtileri ile birlikte ciddi sistemik tutuluşlar olabilir.
- En ciddi kutanöz alerjik ilaç reaksiyonları, toksik epidermal nekroliz (TEN) ve Stevens - Johnson sendromu (SJS) dur. Her ikisinde de patolojik süreç aynıdır. SJS'da epidermal ayrışma %1-10 arasındadır ve klinik daha hafiftir. TEN daha ciddidir ve vücut yüzey alanının %30'dan fazlasında epitel ayrışması vardır. Erişkinlerde daha ağır seyreder. HİV'li, kanserli, SLE'li ve graft-versus-host hastalığı olanlarda SJS/TEN riski genel popülasyona göre çok daha yüksektir. Mortalite oranı yaklaşık %30'dur. Hayatta kalanlarda %50-90 oranında kalıcı sekel bırakır. SJS/TEN'deki deri ayrışması, Fas aracılı hücre ölümü ve granulsin/ annexin A1 gibi sitotoksik peptidlerin salınımı sonucu yoğun keratinosit ölümüne bağlıdır (21,27,28).
- Geç başlangıçlı hücre aracılı ilaç alerjisinin 3 mekanizma aracılığı ile oluştuğu ileri sürülmektedir (27,29,30).
    - Hapten/prohapten hipotezine göre uygulanan ilacın reaktif metabolitleri proteinlere bağlanarak tam bir antijen oluşturur. APC'ler tarafından işlenerek HLA'ya bağlanır.
    - İmmün reseptör ile farmakolojik etkileşim modelinde, uygulanan ilaç ya TCR ya da MHC immün reseptörüne direkt olarak bağlanır. TCR'ne (p-i TCR) ya da MHC'ye (p-i MHC) bağlanma sonucu, peptid-MHC kompleksi ile TCR etkileşimi olduğu için T hücre aktivasyonuna yol açar.
    - Değişen peptid repertuvarı hipotezine göre, düşük moleküler ağırlıktaki ilaçlar HLA-Sınıf 1 moleküllerinin antijen bağlanma yarığındaki alana bağlanır. Bağlanma sonucunda self peptidler dahil olmak üzere sunulan peptidlerin repertuvarı değişir. Kişinin MHC ile birlikteki bu yeni peptid repertuvarına toleransı olamadığı için T hücre yanıtı başlar (21,30).

Geç Başlangıçlı İlaç Alerjilerinde Prohapten/Hapten ve p-i Hipotezine Ait Veriler (29-32)

Antibiyotikler üzerine yapılan in vitro çalışmalar, gelişen reaksiyonlarda hapten ve p-i mekanizmalarının rolü olduğunu göstermiştir. Örneğin piperasilin alerjisinde immünojenik yapıdaki piperasilin, albümin ile konjugatlar oluşturarak (haptenizayon) ilaç reaktif T lenfositlerini uyarır. Sülfametaksazol alerjisinin ise hem hapten hem de p-i hipotezleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sülfonamid alerjisi olan hastalarda, metabolit olan nitroso sülfametaksazol, HLA dışı proteinlere (hapten) bağlanarak lenfosit proliferasyonunu uyarır. Ve/veya ana ilaç ya da metaboliti HLA'ya doğrudan reversible olarak bağlanarak da lenfosit proliferasyonunu uyarmaktadır. Sülfametaksazol'ün TCR'nün Vβ 20-1 bölgesi ile doğrudan etkileşime girerek, TCR'nün peptid-MHC kompleksine bağlanma afinitesini değiştirdiği gösterilmiştir.

- MHC ilişkili diğer geç tip antibiyotik reaksiyonlarında da hem hapten hem p-i aracılı mekanizmaların rol oynadığını düşündüren veriler vardır. Örneğin fluoksasiklin ile oluşan karaciğer hasarında, bir grup hastada fluoksasiklin birçok HLA tipi ile hapten mekanizması aracılığı ile sunulmaktadır. Ancak HLA-B*57:01 taşıyıcısı olan hastalarda p-i mekanizması aracılığıyla CD8+ T hücre aktivasyonu ve karaciğer hasarı oluşmaktadır. Nevirapin ile birçok hasta grubunda ciddi deri reaksiyonlarının HLA Sınıf 1 ile ilgili olduğu ancak karaciğer hasarı gelişen beyazlarda aynı ilacın HLA Sınıf 2 aracılığıyla reaksiyona yol açtığı gösterilmiştir.
- Belirli ilaçlar veya metabolitleri eğer kişi belirli bir HLA tipine sahip ise reaksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır. En tipik örnek antiretroviral ajan abacavir'dir. Abacavir HLA-B*57:01 molekülünün spesifik "cep" kısmına bağlanır, yapısını değiştirir ve molekülün peptid sunma önceliği değişir. Böylece abacavir varlığında self peptidlerin sunumu gerçekleşir. Ancak HLA-B*57:01 taşıyan hastaların sadece %55'inde abacavir kullanımı ile reaksiyon gelişmektedir. Reaksiyon gelişen bireylerde, immün sistem aktivasyonunun human herpes virüs gibi persistan bir virüs tarafından gerçekleştiği düşünülmektedir. Aktive olmuş T lenfositlerin çoğalması ile birlikte abacavir tarafından self-peptidi sunar hale gelmiş olan bir HLA tipi (HLA-B*57:01) var ise reaksiyon gelişir. Virüslere karşı gelişen immün yanıtın, HLA'ya bağlı geç tip ilaç alerjilerinin gelişmesine yatkınlık oluşturduğuna dair başka veriler de vardır.
- HLA'ya bağlı olmayan ilaç alerjilerinde de virüslerin rolü olabileceğine dair veriler vardır. En tipik örnek aminopenisilinler ile görülen egzantemlerde EBV enfeksiyonunun ko-stimülator rolünün olmasıdır. Son bilgiler, DRESS'li hastaların %76'sında EBV veya HHV tip 6 veya 7'nin reaktivasyonunun saptanmasıdır. Hastaların etkilenen ve hasar gören organlarından izole edilen CD8+ T lenfositlerinin TCR'leri, EBV spesifik CD8+ lenfositlerin TCR ile homoloji göstermektedir. İlaçlar dormant virüsün reaktivasyonuna yol açmaktadır. Virüse yönelen CD8+ T hücre yanıtının ve ayrıca çapraz reaktif hafıza hücrelerinin organ hasarından sorumlu olduğu düşünülmektedir.
- T hücre aracılı geç tip ilaç alerjilerinde diğer bir paradigma, Han Çinlileri ile ilgili elde edilen verilerdir. HLA-B*57:02 pozitif bireylerin %3-7,7'sinde karbamazepin kullanımı ile SJS/TEN gelişir. Alerji gelişen bireyler incelendiğinde bu hastalarda karbamazepin ile uyarılan CD 8+ T hücrelerinin %84'ü belirli bir TCR Vβ tipine sahiptir. Non-alerjik bireylerde bu TCR Vβ klonalitesi bulunmamaktadır. Dolayısı ile, HLA ile birlikte olan ilaç alerjilerinde spesifik bir HLA tipine sahip olmanın yanı sıra spesifik bir Vβ veya TCR genlerinin varlığı da gereklidir.
- Geç tip ilaç reaksiyonlarının ilaca başlandıktan sonra 2 gün ila 3 hafta arasında değişen zaman diliminde ortaya çıkması, riskli HLA allellerini taşımanın yanı sıra genetik olarak ilaç klirensinin gecikmesi veya ara metabolitlerin düzeylerinin artması gibi ek faktörlere de bağlıdır.

KAYNAKLAR

1. Johansson SG, 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;113:832–6.
2. Celik GE, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug Allergy. In Middleton's Allergy Principles and Practice. Eds. Adkinson NF, Bochner BS, Wesley Burks A, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir ER. Elsevier Saunders. 8th edition 2014, 1274-1295.
3. Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M. Et al. Immunologic principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune response elicited by drug treatment. Drug Safe 2000, 23: 483-507.
4. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions.J Allergy Clin Immunol. 2011 Mar;127(3 Suppl):S67-73.
5. Bircher AJ, Scherer Hofmeier K. Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(1):263-4.
6. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park H-S, Pichler W, Sanchez-Borges M,Shiohara T, Thong BY-H. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014; 69: 420–437.
7. Schyder B, Pichler WJ. Mechanisms of drug-induced allergy. Mayo Clin Proc 2009; 84 (3): 268-72.
8. 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.
9. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy 2017;72:1006–21.

10. Castells MC. Drug allergy: phenotypes, endotypes, and biomarkers. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5(3):626–7.
11. Torres MJ, Blanca M. Complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenem and clavams. Med Clin North Am 2010; 94: 805-20.
12. Sanderson JP, Naisbitt DJ, Farrell J. Sulfamethoxazole and its metabolite nitroso sulfamethoxazole stimulate dendritic cell costimulatory signals. J Immonol 2007;178: 5533-42.
13. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: p-i concept. Curr Opin Allergy Clin Immonol 2002; 2: 301-5.
14. Pichler WJ. Direct T cell stimulations by drug-bypassing the innate immune system. Toxicology 2005;209: 95-100.
15. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions-new concepts. Clin Exper Allergy 2007;37:989-999.
16. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7(4): 317-23.
17. Wu Y, Farrell J, Pirmohamed M. Generetion and characterization of antigen-specific CD4+, CD8+ and CD++CD8+ T-cell clones from patients with carbamazepine hypersensitivity. J Allergy Clin Immonol 2007; 119: 973-81
18. Christensen LH, Holm J, Lund G. Several distinct properties of the IgE repertoire determine effector cell degranulation in response to allergen challenge J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 298-304.
19. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction ? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004; 4: 285-90.
20. Mertes PM, Lambert M, Gueant-Rodriguez RM. Perioperative anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am 2009; 29: 429-51.
21. Wheatley LM, Plaut M, Schwaninger J.M, Banerji A, Castells M, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 262-71.
22. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Undem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast-cell- specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. Nature 2015; 519: 237-41.
23. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. Immunol Allergy Clin North Am 2009;29:585-606.
24. Sampson HA, Nunoz-Furlong A, Campbell Rl. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2006;117: 391-7.
25. Schabelman E, Witting M. The relationship of radiocontrast, iodine, and seafood allergies: a medical myth exposed. J Emerg Med 2010; 39: 701-7
26. Caubet J, Pichler WJ, Eigenmann PA. Educational case series: Mechanisms of drug allergy. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:559-67.
27. Michels AW, Ostrov DA. New approaches for predicting T cell mediated drug reactions. J Allergy Clin Immunol 2015;136: 252-7.
28. Blanca M, Thong B Y-H. Advances in hypersensitivity drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2016;16:297-99.
29. White KD, Chung WH, Hung S, Mallal S, Phillips J. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: The role of host, pathogens and drug response. J Allergy Clin Immunol 2015;136:219-34.
30. Meng X, Yerly D, Naisbitt J. Mechanisms leading to T cell activation in drug hypersensitivity. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2018;18:1-8.
31. Pirmohamed M, Ostrov DA, Park BK. New genetic findings lead the way to a better understanding of fundamental mechanisms of drug hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2015;136:236-44.
32. Agundez JAG, Mayorga C, Garcia-Martin E. Drug metabolism and hypersensitivity reactions to drug. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015;15: 277-284.

İlaç Alerjilerine Yaklaşımda Genel Prensipler

BÖLÜM 2

- Anamnez ve Fizik İnceleme
- Genel Yaklaşım İlkeleri
- *İn Vitro* Testler
- *İn Vivo* Testler (Deri Testleri)
- *İn Vivo* Testler (İlaç Provokasyon Testleri)

GENEL YAKLAŞIM

- İlaç alerjisi ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde asıl amaç; başvuru nedeni olan reaksiyonun ilaç alerjisine bağlı olup olmadığını doğrulamak, kesin veya yüksek olasılıkta ilaç alerjisi tanısı konulursa hastaya benzer endikasyonlarda kullanılabilecek güvenli alternatif ilacı önermektir (1,2).
- Hasta, ilaç alerjisi şüphesi ile hekime iki şekilde başvurabilir:

  a) Acil müdahale gerektiren bir akut reaksiyon nedeniyle

  b) Geçirilmiş bir reaksiyondan daha sonra ayrıntılı inceleme ve tetkik nedeniyle.

Her iki durumda da hastanın değerlendirilmesinde öncelik, hastanın ayrıntılı anamnezinin alınmasıdır.

- Hızlı gelişen bir ürtiker/anjioödem/anafilaksi tablosundan birkaç saat önce ilaç kullanımı tanımlanıyorsa büyük olasılıkla alınan ilaca karşı aşırı duyarlılık geliştiği düşünülür. Ancak ilaç aşırı duyarlılığı şüphesi ile değerlendirilen birçok hastanın anamnezi her zaman çok net bilgiler içermeyebileceği gibi kronik bir hastalık söz konusu olabilir ve/veya aynı anda çoklu ilaç kullanımı ile karmaşık bir hal alabilir. Önemli olan ortaya çıkan reaksiyonun ilaçla ilişkili olup olmadığıdır, eğer ilişkili olduğu düşünülüyorsa çoklu ilaç kullanımlarında hangi ilaçla ilişkili olduğunun ortaya çıkartılmasıdır (1-5).

ANAMNEZ

- İlaç alerjili bir hastada iyi bir anamnez tanı aşamasında son derece önemlidir (1-5).
- İlaç alerjisi şüphesi ile başvuran bir hastanın anamnezinde üzerinde durulması gereken ilk nokta, gelişen klinik tablonun ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu (ADR) ile ilişkisinin olup olmadığının belirlenmesidir (Tablo 1) (6,7). İkinci aşamada bunun bir immünolojik reaksiyon mu yoksa non immünolojik bir reaksiyon mu olduğunun belirlenmesi gelir. Takiben bu reaksiyonun ilaç ile ilişkisi kurulmaya çalışılmalıdır. Literatür bilgileri ve önceki klinik deneyim bu durumu anlamaya yardımcı olabilir. Hangi organ sistemlerinin tutulduğu sorgulanmalı ve reaksiyonun şiddetine karar verilmelidir (1-5).
- Hasta reaksiyon(lar)dan günler, aylar hatta yıllar sonra başvurabilir. Bu durumda yukarıdakilere ek olarak aşağıdaki sorular ile aydınlatıcı bilgilere ulaşılmaya çalışılmalıdır.
- Reaksiyon bu başvurudan ne kadar zaman önce olmuş?
- Reaksiyon nedeniyle doktor veya acil servis başvurusu, hastaneye yatış olmuş mu?
- İlacın kesilmesi ile reaksiyon düzelmiş mi?
- Reaksiyon sonrasında aynı ilaç veya aynı sınıftan ilaç veya benzer ilaçlara tekrar maruz kalınmış mı ve maruz kalınmışsa herhangi bir reaksiyon olmuş mu?
- Birden fazla reaksiyon söz konusu ise her birisi ile ilgili olarak yukarıdaki ayrıntılı sorular tek tek sorulmalıdır.

Tablo 1. İlaç alerjisi anamnezi alınırken sorulması gereken sorular

1.Rx, bir aşırı duyarlılık reaksiyonu mu?* Reaksiyon tipinin değerlendirilmesi (Tip 1,2 3,4? /non alerjik?)
2.Rx, ilaç kullanımı ile ilişkili mi? İlacın kaçıncı dozunda? Son dozdan ne kadar süre sonra gelişmiş? Duyarlanma gelişmesi için daha önceye ait yeterli maruziyet süresi var mı? Aynı ilacı daha önceki kullanımlarında reaksiyon olmuş mu? İlaç kesilince düzelmiş mi? Bu reaksiyon için hangi tedavi verilmiş? Yanıtı nasıl? Daha sonra aynı ilacı kulanımı var mı? Sonuçları nasıl?
3.*Kişisel risklerin değerlendirilmesi* Riskli bir grup mu? (kronik ürtiker, astım, kistik fibrozis, AIDS vs)

* **Rx:** Reaksiyon

Oldukça ayrıntılı olan bu sorular için her hasta ile istenen düzeyde iletişim kurulamayabilir. Bu durumda reçete kayıtları başta olmak üzere hastaya ait tüm tıbbi kayıtlar incelenmelidir. Özellikle yoğun bakımda yatan, bilinci kapalı hastaların değerlendirilmesinde bu durum çok daha önemlidir.

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında anamnez özellikleri (1-5).

1. ***Hastanın tanımladığı reaksiyon alerjik veya non alerjik bir reaksiyon mudur?***

- Eğer hastanın tanımladığı reaksiyon, *Gell* ve *Coombs'*un sınıflamasındaki klinik durumlardan birine (veya birkaçına) uyuyorsa bu durumda ilaç alerjisi/aşırı duyarlılığından şüphelenilebilir (Tablo 2).
    - o Tip 1 aşırı duyarlılık ile meydana gelen reaksiyonlar ürtiker, anjioödem, nefes darlığı, nazal yakınmalar, larinks ödemi, hipotansiyon ve anafilaksidir (1-6).
    - o Tip 2 reaksiyonlar anemi ve trombositopeniye neden olurken tip 3 reaksiyonlar serum hastalığı, ateş ve vaskülit şeklindedir.
    - o Tip 4 reaksiyonlar çok çeşitlidir, egzematöz kontakt dermatit, makülopapüler erüpsiyonlardan ilaç reaksiyonlarının en ciddileri olan SJS, TEN, AGEP'e dek geniş bir yelpazeye yayılan reaksiyonlar bu grupta yer alır (1-10).
- Hasta akut süreçte gelmiş ise fizik inceleme bulguları da tanıya yardımcıdır.

2. ***Hastanın bu reaksiyonu, ilaç kullanımı ile ilişkili midir? (1-5)***

- Bunun için ilaç kullanımının hangi aşamasında reaksiyonun ortaya çıktığı sorulmalıdır. Reaksiyonun ilacın hangi dozunda ve son dozdan ne kadar süre sonra çıktığı önemlidir.
    - o Erken tip reaksiyonlar, ilacın ilk dozunu takiben genellikle ilk 1 saatte ortaya çıkar. Bu durum nadiren birkaç saate kadar (6 saati geçmeyecek şekilde) gecikebilir. Reaksiyon ne kadar erken ortaya çıkarsa o kadar ciddidir (68). Anafilaksi genelde ilk dakikalar içinde gözlenir (6,7).
    - o Geç tip reaksiyonlar, genellikle ilacın kümülatif olarak birikmesi ile ortaya çıktıkları için sıklıkla tedavinin 1-3. gününden sonra çıkar. Nadir de olsa ilacın kullanımı sonrası saatler içinde ortaya çıkan geç tip reaksiyonlar da olabilir (6-9).
- Hastada mevcut klinik tablo, zamanlama açısından da Gell ve Coombs sınıflamasına uyuyorsa ilaç alerjisi yönünden önemli bir adım atılmış olur (Tablo 2).

3. ***Duyarlanma gelişmesi için hastanın söz konusu ilaca daha önceden maruziyeti var mı?***

- İmmün mekanizmalar ile ortaya çıkan reaksiyonlar için daha önceki dönemde maruziyet nedeni ile **bir duyarlanma süreci** söz konusudur (1-5). Bu süreç, ilaçlar için genellikle 7-10 gün ardışık kullanımdır. Daha potent ilaçlar için (radyokontrast madde, genel anestezikler gibi) daha kısa süreli yoğun maruziyetler de duyarlanmaya neden olabilir (1,7,8).
- Non immünolojik mekanizmalar için böyle bir duyarlanma sürecine gerek yoktur. Söz konusu ilacın herhangi bir dozunda reaksiyon ortaya çıkabilir (1-5) (Tablo 2).

4. ***Hastanın bu süreçte kullandığı ilaçlar hangileridir?***

- Tüm bu değerlendirmeler hastanın reaksiyon geliştiği dönemdeki tüm ilaçlar için sorgulanmalıdır. Geç tip reaksiyon durumunda birkaç gün önce başlanan ilaçlar da sorgulanmalı ve hastanın kullandığı tüm ilaçların listesi yapılmalıdır. Serum hastalığı kliniği olan bir hastada ise 3 hafta önceki ilaç kullanımının da kaydedilmesi gereklidir. İlaç listesi içinde daha sık olarak alerji/ADR yapan ilaçlar daha süpheli grup olarak ele alınmalıdır. İlaçların hangi yollarla (oral, IV, IM) uygulandığı kaydedilmelidir.

5. ***Hastada ilaç alerjisi/aşırı duyarlılığı gelişimi için bir risk faktörü var mı?***

- Hastanın eşlik eden hastalıklarının belirlenmesi son derece önemlidir.
    - o Kronik ürtikeri olan bir hastada ağrı kesici ve benzeri ilaç kullanımı yeni lezyon gelişimine neden olabilir (11,12).
    - o Astımı olan hastalarda ağrı kesiciler, astım atağına neden olabilirler (12).
    - o Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda özellikle sitokrom p450 üzerinden metabolize olan ilaçların

metabolizasyonunda sorun olabileceği için maruziyet miktarı artabilecektir (1).

- Kistik fibrozis ve AIDS'te antibiyotik alerjisine daha sık rastlanır (13,14)
- Bunun dışında, yakın zamanda geçirmiş olduğu enfeksiyonların belirlenmesi de son derece önemlidir. Özellikle çocukluk yaş grubunda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan birçok virus, döküntüye neden olarak ilaç alerjisi tanısını karıştırıcı bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır (15). Burada belirleyici noktalardan biri, döküntüye kaşıntının eşlik etmemesidir. Bunun dışında döküntüye boğaz ağrısı, lenfadenopati ve ateş de eşlik ediyorsa bu durum da bir enfeksiyonun varlığına işaret eder.
- İlaç reaksiyonu anında stres, egzersiz varlığı da sorgulanmalıdır.

- Bir örnek olarak daha önce BL antibiyotik kullanımı mevcut olan bir hastada, yeni tedavi kürünün ilk dozundan sonra yarım saat içinde görülen ürtiker tipik bir ilaç alerjisi öyküsüdür (Tablo 3).

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

Reaksiyon kategorisi	Klinik	Duyarlanma süreci	Tekrar maruziyette semptom başlama süresi
Tip I (IgE)	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	1-2 hafta (Bazı ilaçlarda duyarlanma süreci olmadan karbonhidrat yapılara çapraz reaksiyondan kaynaklanan ilk dozda IgE aracılı olabilir)	Sıklıkla ilk 1 saat içinde (6 saate dek görülebilir)
Non IgE Mast Hücre Aktivasyonu	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	Gerekmiyor İlk dozda reaksiyon olabilir.	Dakikalar içinde
Tip II (IgG ve kompleman)	Hemolitik anemi Trombositopeni Nötropeni Nefrit	1-2 hafta	Günler -haftalar
Tip III (IgG İmmün kompleks)	Serum hastalığı Ateş Vaskülit	10-21 gün	Günler-haftalar
Tip IV (a-d)	Kontakt dermatit, makülopapüler ve büllöz ekzantemler, SJS, TEN, hepatit, AGEP	1-2 hafta Bazen ay	1-3 gün (14 güne dek)

Tablo 3. İlaç alerjisinde sık karşılaşılan durumlara örnek anamnezler

İlacın adı	Reaksiyon tipi	Kaçıncı dozda?	Son dozdan ne kadar süre sonra?	Daha önceye ait aynı ilacı kullanımı var mı?	Risk faktörü var mı?	Sınıflama
Penisilin	Ürtiker	İlk doz	Yarım saat içinde	Evet	Yok	Erken tip rx* (Tip 1, IgE aracılı)
Aspirin	Nefes darlığı	3.doz	2 saat içinde	Bilinmiyor (olmayabilir)	Astım ve nazal polip	Erken tip rx (Nonalerjik)
Diklofenak	Ürtiker	1.doz	1 saat içinde	Evet	Yok	Erken tip (Tip 1, IgE aracılı)
Ampisilin	MPE	7.doz	3 saat (kümülatifte 4. gün)	Evet	Yok	Geç tip reaksiyon (Tip 4)
Vankomisin	*Flaşing*	İlk doz	Yarım saat içinde	Yok	Yok	Erken tip rx (non alerjik)

* **Rx:** Reaksiyon

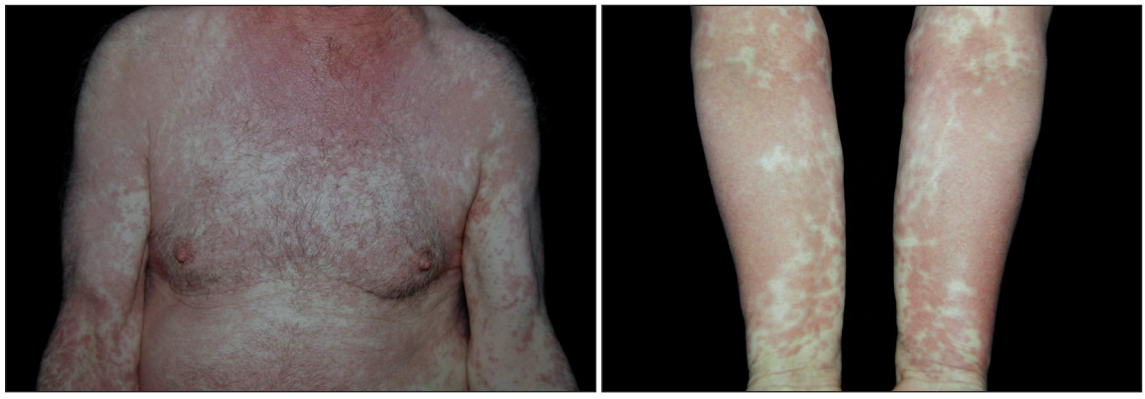
Anamnezin kısıtlılıkları

- İlaç ADR tanısı koymada, çoğunlukla öykü tek başına yeterli değildir. İlaç alerjisi öyküsü olan hastalarda yapılan çalışmalarda, sorumlu olduğu düşünülen ilaçla yapılan provokasyona hastaların %40'ından azının reaksiyon verdiği gösterilmiştir (16,17).
- İlacın ortaya çıkan reaksiyonla nedensel bir ilişkisi olmayabilir, sadece zamansal bir ilişkisi olabilir, ki bu en sık karşılaşılan durumdur.
- Hastanın geçmişte bu ilaçla gerçek IgE aracılı reaksiyonu olmuş olabilir, ama hasta zaman içinde ilaca karşı duyarlılığını yitirmiştir. IgE aracılı penisilin alerjisi olan hastaların %80'i 10 yıldan sonra duyarlılıklarını kaybederler (18,19).
- Hastanın altta yatan hastalığı geçtiğinde o ilaca reaksiyon vermeyebilir. Örneğin kronik idiopatik ürtikeri olan hastalarda, aspirin ve NSAİİ'ların ürtikeri alevlendirmesi ve ürtiker remisyona girdikten sonra bu hastaların bu grup ilaçları sorunsuz kullanabilmeleri gibi. IgE aracılı ilaç reaksiyonlarında, reaksiyon öncesi hastanın ilaçla karşılaşması gerektiği düşünülse de bazen ilaçla çapraz reaksiyon veren farklı bir maddeyle (ilaç veya kozmetik) maruziyet sonrası hasta duyarlanır ve o ilaçla ilk karşılaştığında reaksiyon gelişebilir. Nöromüsküler blokaj yapan genel anestezikler bunun en iyi örneğidir.
- Sorumlu ilaç ile alınan öykü, daha çok tanısal testleri yönlendirme ve/veya uyumsuz hikaye varlığında tanıyı dışlamak için kullanılır.

FİZİK İNCELEME

- İlaç alerjisi değerlendirmesi için reaksiyon sonrası başvuran ve başka bir sistemik hastalığı olmayan hastalarda muayene bulguları normaldir (1-5).
- Akut reaksiyonla başvuran hastada muayenede bilinç kaybı, panik hali, terleme, taşikardi, aritmi, hipotansiyon, hiperemi, rinore, ürtiker plakları (Şekil 1), genel veya lokalize anjioödem, MPE (Şekil 2), FİE (Şekil 3) ile uyumlu bulgular, wheezing, ronküs gibi genellikle herhangi bir alerji reaksiyonunda karşılaşılabilecek bütün bulgular olabilir (1-5,7-9).

Şekil 1. Ürtiker *(Kaynak: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Alerji ve İmmünoloji BD)*



Şekil 2. Makülopapüler ilaç erüpsiyonu *(Kaynak: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı)*

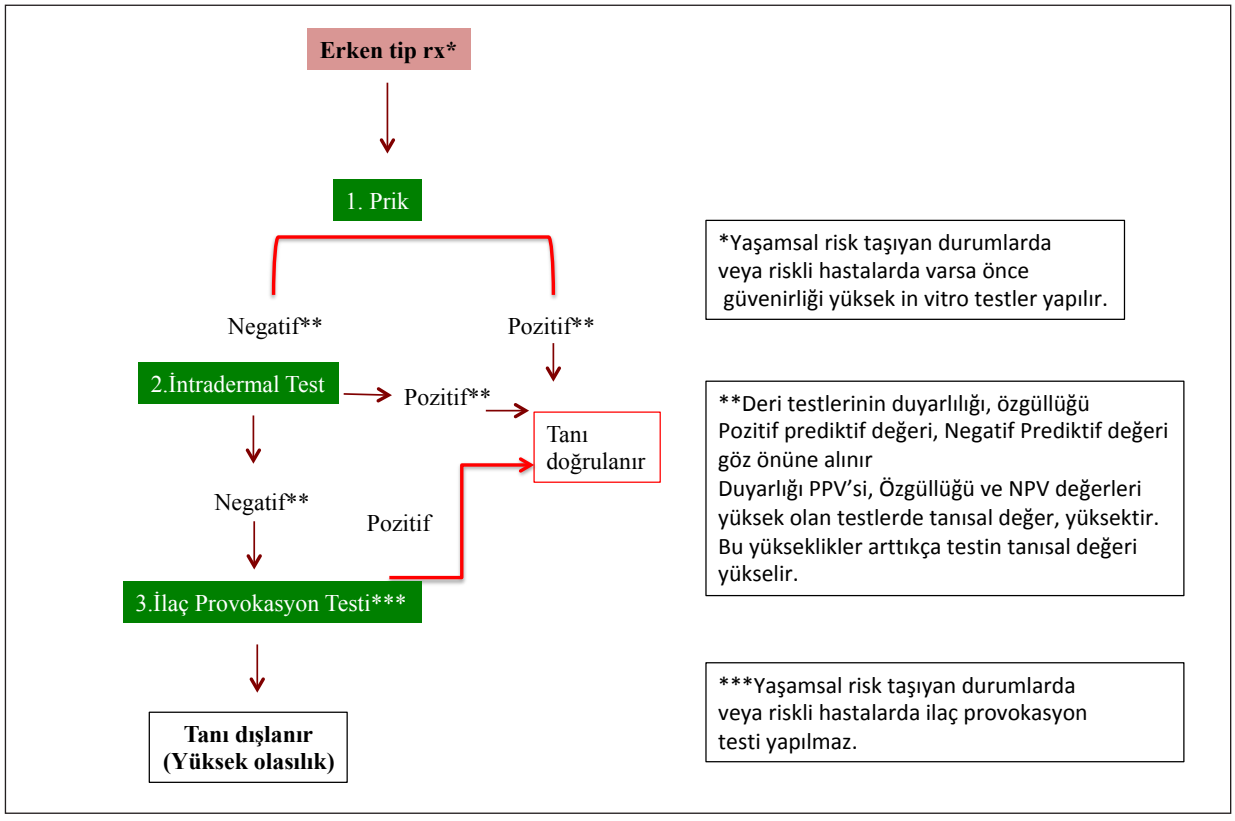
İLAÇ ALERJİLERİNE YAKLAŞIMDA GENEL İLKELER

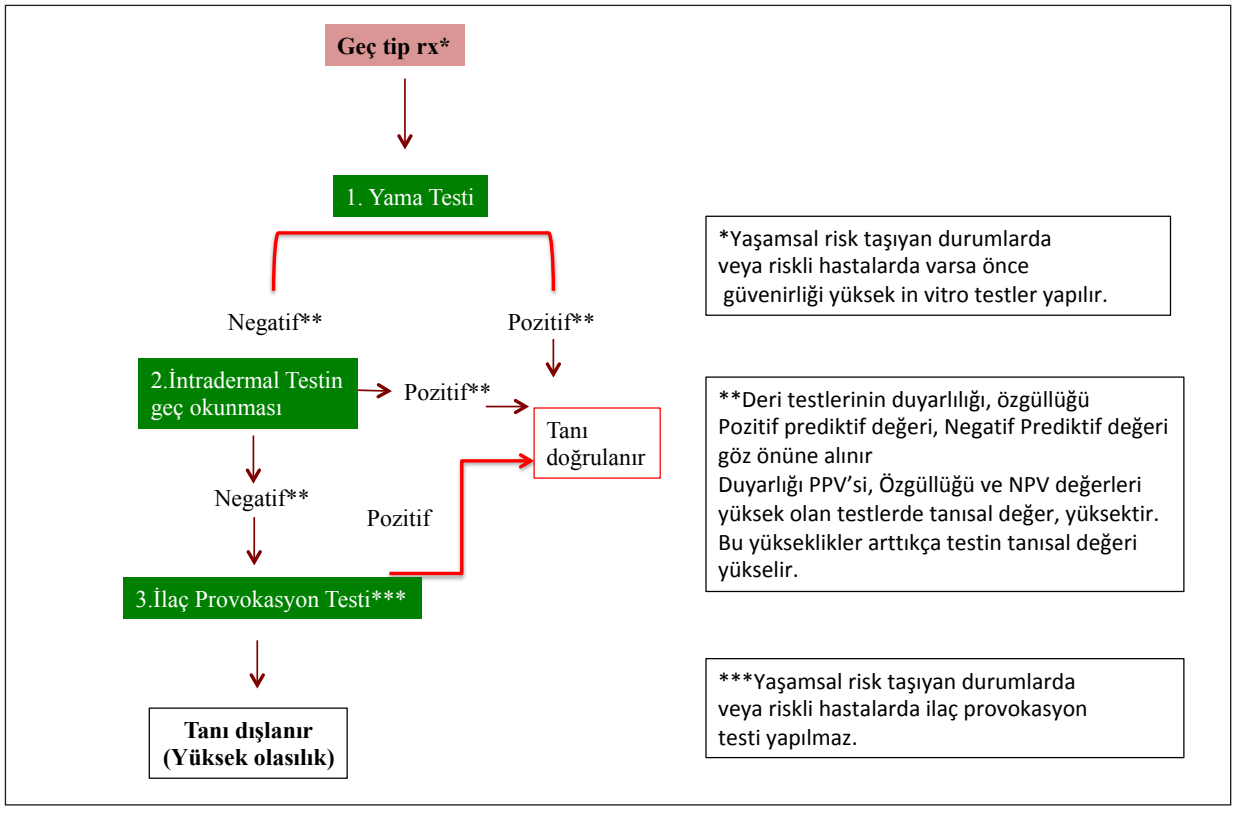
- İlaç alerjisi şüphesi ile ve aktif lezyonla başvuran hastanın, şikâyetine göre medikal tedavisi yapılır. Ancak aktif dönem sona erdikten sonra, yaklaşım planı yapmak son derece önemlidir.
- İlaç alerji şüphesi olan bir hastada, detaylı değerlendirme sonrası birkaç yaklaşım söz konusudur. Bu seçenekler (1-5,7-9);
  - o Tanısal testler yapmak
  - o Hastanın kullanabileceği emniyetli bir alternatif ilaç bulmak
  - o Desensitizasyon

Tanısal testlerin yapılması

- İlaç alerjisi şüphesi ile başvuran hastalarda yapılan tanısal testler sonucu, bu hastaların %40'ından azında ilaç alerjisinin gerçekten olduğu kanıtlanmıştır (9,69). Bir diğer söylemle ilaç alerjisi şüphesi ile başvuran hastaların çoğunda ilaç alerjisi bulunmamaktadır. Bu durum kanıtlanmadığı takdirde gereksiz yere daha pahalı olan alternatif ilaçların yazılması gündeme gelecektir. Bu nedenle ilaç alerjisi ile başvuran olgularda kontrendikasyon olmadığı müddetçe tanısal testlerin yapılması önerilir **(düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (Şekil 4).
- Tanısal testlerin aşağıdaki durumlarda yapılması önerilmez:
  - o Çok kuvvetli öykü durumunda (sorumlu ilaç ile tekrarlayan ve ilişkisi kurulabilen reaksiyonlar)
  - o Hasta testi kabul etmiyorsa
  - o Testi yapacak merkez bu konuda deneyimli değilse
  - o Test yapılacak merkezde yoğun bakım bulunmuyorsa
  - o Sorumlu ilaç ile son 1 yılda ciddi anafilaktik şok tanımlanıyorsa
- İlaç alerjilerinin tanısında kullanılan testler; *in vitro* testler ile *in vivo* testler (deri testleri ve ilaç provokasyon testi) dir (20-27).
- *İn vitro* testlerin kullanımı son derece sınırlıdır, daha çok araştırma için kullanılır (20).
- Hastada sorumlu ilaç(lar) ile uygulanan *in vivo* testler, deri testleri ve ilaç provokasyon testleridir (İPT). İlkesel olarak uygun materyal varsa önce deri testleri yapılır, bu testler negatifse İPT yapılır **(düşük-çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (17,20-27).
- Hangi testin seçileceğine hastanın sorumlu ilaç ile önceki öyküsüne göre karar verilir (Şekil 4). Önceki reaksiyon erken tip ise prik/İDT, geç tip ise yama testi ve İDT'lerin geç okunması yapılır **(düşük-çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (21-24).
- İlaç provokasyon testleri tanıda son basamak testlerdir ve ilaç alerjilerine yaklaşımda diğer basamaklar ile bir sonuç elde edilmemişse yapılır. Testler oral, parenteral veya konjunktival yolla yapılabilir. (17,25-27).
- *İn vivo* testler öncesi hastalar işlem hakkında bilgilendirilmeli ve yazılı onamları alınmalıdır. Bu testler alerji/klinik immünoloji uzmanlarının sorumluluğunda, deneyimli ekip ile hastane koşullarında gerçekleştirilmelidir (21-27).

Şekil 3. Fiks ilaç erüpsiyonu *(Kaynak: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabİlim Dalı, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Alerji ve İmmünoloji BD)*





Şekil 4. Erken ve geç tip reaksiyonlarda tanısal yaklaşım

- *İn vivo* testlerin yapıldığı ortamda resusitasyon için gerekli cihaz ve ilaçlar bulunmalıdır. Tüm *in vivo* testler yapılırken, testlerin kontrendikasyonlarının iyi değerlendirilmesi, yakın gözlem, hasta emniyetinin sağlanması ve dosya kayıtlarının iyi tutulması gerekir.

Hastaya gerek olduğunda kullanabileceği ve alerjik olduğa ilaca alternatif olan emniyetli bir ilaç seçeneğinin önerilmesi

- Emniyetli alternatif ilaç; hastanın aşırı duyarlılık gösterdiği ilaç ile benzer hizmet gören (örneğin aspirin duyarlılığında bir diğer analjezik) ve emniyetli olan diğer bir ilaç bulma işlemidir (25-29).
- Seçilecek alternatif ilaç, öyküde reaksiyon gösteren ilaç ile kullanım amacı ile benzerlik gösteren ancak kimyasal yapı olarak benzemeyen ve literatür verilerine göre bu hasta grubunda emniyetli sonuçlar veren ilaçlar arasından belirlenir.
- Hastanın bu şekilde kullandığı bir ilaç varsa ek test gerekmez, ancak yoksa, testlerin yapılması gerekir.
- Yöntem olarak ilaç deri testi ve/veya IPT ile hastanın tolere ettiği gösterildikten sonra alternatif ilaç reçete edilir (25-29).

Alerji tanımlanan ilacın tekrar verilmesinin gerekli olduğu durumlar

- Hastaya alerjik olduğu ilacın küçük dozdan başlanarak, belirli süre aralıkları ile artırılarak verilmesine ve sonunda hastanın bu ilacı kullanabiliyor olduğu işleme "desensitizasyon" denir (30-32).
- Hastanın alerjik/duyarlı olduğu ilacın mutlaka kullanılması gereken bir klinik durum oluşmuşsa ve alternatif bir tedavi yoksa veya alternatif ilaç sorumlu ilaç kadar etkili değilse desensitizasyon düşünülür **(düşük-çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.
- Desensitizasyon esas olarak Tip I IgE aracılı mekanizma ile meydana gelen ilaç alerjilerinde uygulanmakla birlikte, aspirin gibi immün mekanizma olmaksızın reaksiyona yol açan ilaçlar ile de başarı ile uygulanabilmektedir. Bazı tip 4 reaksiyonlarda da (FİE, MPE gibi) başarılı sonuçlar vardır **(düşük-çok düşük/ zayıf pozitif öneri)**. Diğer immün mekanizmaların rol aldığı ilaç reaksiyonlarında desensitizasyon uygulanmamalıdır (30-32).
- Desensitizasyon bu konuda deneyimli merkezlerde alerji/immünoloji uzmanları tarafından yapılmalıdır. Testler öncesi hastalara mutlaka işlemin riskleri ve alternatifleri anlatılmalı ve imzalı onamları alınmalıdır.

İlaç reaksiyonlarının yeniden ortaya çıkmasını önlemeye yönelik uygulamalar (1-5).

o İlaç alerjisine yönelik olarak başta birinci basamak hekimleri ve acil servis hekimleri olmak üzere diğer uzmanlık alanlarındaki hekimlerde farkındalığın artırılmasına yönelik eğitim çalışmaları yapılmalıdır.

o Hekimler tüm hastalarına, ilaç alerjisine yönelik sorular sormalıdırlar. Pozitif öykü veren hastalarda, bu ilaçtan ve yapısal olarak benzeyen ilaçlardan uzak durması sağlanmalıdır. Bunun için hastaya bu ilaçların listesi yazılı olarak verilmelidir **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.

o Hastalara ilaç prospektüslerini okumaları gerektiği söylenmelidir. Bir sağlık sorunu nedeni ile reçete yazılacağında da hasta, ilgili doktora ilaç alerjisi hakkında bilgi vermelidir. İlaç alerjisi tarifleyen hastanın ilaç kullanım alışkanlıklarını gözden geçirmek ve gereksiz ilaç kullanımının önüne geçmek gibi koruyucu önlemler de gerekir.

o Bunun dışında acil durumlarda kullanması için cüzdanına sığabilecek ölçüde "ilaç alerjisi olduğunu belirten" bir kart düzenlenir (Şekil 5), ancak beraberinde künye ya da kolye gibi ilaç alerjisi olduğunu belirten başka belirteçler özellikle hastanın bilincinin kapalı olduğu dönemlerde yaşam kurtarıcı olabilir.

o Hekimlerin en önemli rolü; hastalara ilaç alerjisi olup olmadığının sorulması, bu bilgilerin dosyaya kaydedilmesi ve ilaç reaksiyonlarının ortaya çıkmasına karşı koruyucu tedbirlerin uygulanmasıdır.

o Bu uygulamaların başında akılcı ilaç kullanım ilkelerinin benimsenmesi ve gereksiz yere reçete yazılmaması gelmektedir.

KAYNAKLAR

1. Celik GE, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug Allergy. In Middleton's Allergy Principles and Practice. Eds. Adkinson NF, Bochner BS, Wesley Burks A, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir ER. Elsevier Saunders. 8th edition 2014, 1274-1295.

Şekil 5. İlaç alerjisi tanıtım kartı örneği

2. Benno Schnyde Approcah to the patient with drug allergy. Immunol Clin North Am 2009;29:405-418.
3. Volcheck GW. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. Immunol Clin North Am 2004;24:357-371.
4. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immuno. 2010;105:259-273.
5. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS, et al. BSACI. BSACI guidelines for the management of drug allergy. Clin Exp Allergy 2009;39:43-61.
6. 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.
7. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. Immunol Allergy Clin North Am 2004; 373-397.
8. McKenna JK, Lieferman KM. Dermatologic drug reactions. Immunol Clin North Am 2004;24:399-423.
9. Bircher AJ, Scherer K. Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. Med Clin North Am. 2010;94:711-25,
10. Scherer K, Bircher AJ. Danger signs in drug hypersensitivity. Med Clin North Am. 2010;94:681-9
11. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. Ann Inten Med 2004;140:1001.
12. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999;82:554-8
13. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA. Allergy. 2011;66:818-29.
14. Floris-Moore MA, Amodio-Groton MI, Catalano MT. Adverse reactions to trimethoprim/sulfamethoxazole in AIDS. Ann Pharmacother. 2003;37:1810-3.
15. Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CM, Bell SC. Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2007;6:297-303.
16. Kems D, Shira JE, Go S, et al. Ampicillin rash in children. Relationship to penicillin allergy and infectious mononucleosis. Am J Dis Child 1973;125:187.
17. Celik GE, Karakaya G, Oztürk 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 (Madr). 2014 ; 42(6): 573-579.
18. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. Ann Inten Med 2004;140:1001.
19. Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. J Allergy Clin Immunol. 1984;73(1 Pt 1):76.
20. Sogn DD, Evans R 3rd, Shepherd GM, Casale TB, Condemi J, Greenberger PA, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. Arch Intern Med. 1992;152(5):1025.

21. Mayorga C, Sanz ML, Gamboa PM, García BE, Caballero MT, García JM, Labrador M, Lahoz C, Longo Areso N, López Hoyos M, Martínez Quesada J, Monteseirín FJ; Immunology Committee of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology of the SEAIC. In vitro diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update. J Investig Allergol Clin Immunol. 2010;20:103-9.
22. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy. 2002;57:45-51.
23. Kränke B, Aberer W. Skin testing for IgE-mediated drug allergy. Immunol Allergy Clin North Am. 2009;29:503-516.
24. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;1:80-90.
25. Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010;10:291-6.
26. Aberer W, Bircher A, Romano A,lanca M, Campi P, Fernandez J, et al. European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy. 2003;58:854-63.
27. Werner Aberer, Birger Kranke. ProvocationTests in Drug Hypersensitivity. Immunol Allergy Clin N Am 2009; 29: 567–584
28. Rerkpattanapipat T, Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011;11:299-304.
29. Kowalski ML, Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. Treat Respir Med. 2006;5:399-406.
30. Celik GE, Erkekol FO, Aydın O, Demirel YS, Mısırlıgil Z. Are drug provocation tests still necessary to test the safety of COX-2 inhibitors in patients with cross-reactive NSAID hypersensitivity? Allergol Immunopathol (Madr). 2012 Sep 29. doi:pii: S0301-0546(12)00158-9.
31. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. Allergy 2010;65:1357-66.
32. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JH, Demoly P, Romano A, Schnyder B, Whitaker P, Cernadas JS, Bircher AJ; ENDA, the European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions -- an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. Allergy. 2013;68:844-52.
33. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. Immunol Allergy Clin North Am 2009; 29 : 585-606.

IN VİTRO TANI

- Solunum yolu ile alınan alerjenlere karşı alerjiyi göstermede oldukça değerli olan *in vitro* ölçümler, ilaç alerjileri tanısında sınırlı yere sahiptir. Daha çok araştırma amaçlı olarak kullanılmakla birlikte aşağıda bahsedilecek olan bazı ilaçlar ile bazı testlerin öncelikli önerildiği durumlar olabilmektedir.
- Alerjik hastalıkların tanısında kullanılan *in vitro* testler, altta yatan immün mekanizma ile ilişkilidir. Bu kapsamda, IgE aracılı reaksiyonlar için spesifik IgE analizi, bazofil aktivasyon testi (BAT), alerjenle indüklenen mediatör salınım testleri, T hücre aracılı geç tip reaksiyonlar için ise lenfosit transformasyon testi, ELISPOT ve akım sitometride T hücre aktivasyonu ölçümü kullanılır (Tablo 1).

Erken Tip İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi

Spesifik IgE

- Alerjik hastalıkların tanısında kullanılan testlerin önemli bir bölümü, klinik tabloya neden olan ilgili alerjene karşı gelişmiş, alerjene spesifik IgE'nin varlığının gösterilmesine dayanır. Alerjene spesifik IgE'nin varlığı aslında sadece kişinin o alerjene karşı duyarlılığının bulunduğunun bir göstergesidir.
- Alerjik hastalıkların tanısında spesifik IgE analizi için en yaygın şekilde kullanılan *in vitro* testler immün assaylerdir.
- Alerjik hastalıkların tanısında kullanılan immün assaylerde; gıdalar, polen ve ev tozu akarları, arı venomu, penisilin majör determinantları gibi bazı ilaçlar, hayvan tüyleri veya lateks gibi bir alerjene karşı hastanın serumunda IgE varlığı araştırılır (1).
- İmmün assayler günümüzde değişik metodlarla oluşturulabilmektedir. Bu metodlar (ilaç-(hapten)-serum IgE) kompleksine bağlanabilen enzimle işaretli sekonder anti-human IgE'nin kolorimetrik okuyucuda saptanması esasına dayanan ELISA veya enzimin floresans vermesi esasına dayanan FEIA veya radioaktif işaretlerin kullanıldığı RAST yöntemleridir.
- FEIA yöntemi kullanan CAP sisteminin cutt-off değeri 0,35 kU_A/L'dir. Bu değerin altı negatif; 0,35-100 kU_A/L arasındaki değerler pozitif kabul edilir (2). Genel olarak 3,5 kU_A/L'nin üzerindeki değerlerde hastanın semptomatik olduğu, daha düşük spesifik IgE değerlerinin yanlış pozitif olabileceği ya da asemptomatik olgularda var olabileceği düşünülmektedir (3,4).

Tablo 1. İlaç alerjisi tanısında altta yatan mekanizmaya göre *in vitro* testler

Tip 1 (IgE aracılı)	Tip IV (T hücre aracılı)	Non-immünolojik
• Spesifik IgE • Histamin ve sisteinil LT salınımı • Bazofil aktivasyon testi	• HLA Alel değerlendirilmesi • Lenfosit transformasyon testi • ELISpot • Akım sitometri	• Sisteinil LT salınımı • 15-HETE salınımı • Bazofil aktivasyon testi

Tablo 2. Farklı ilaç gruplarında spesifik IgE duyarlılık oranları

İlaç	Duyarlılık (%)
Beta laktam antibiyotikler	0-50
Rocuronium	83-92
Morfin	78-84
Suxamethonium	44
Chlorhexidine	91.6
Cetuximab	68-92
Infliximab	26

- IgE aracılı alerjik olaylarda deri testleri ilk tercih edilen test yöntemidir. Çünkü deri testleri daha hızlı, basit ve ucuz testlerdir. *İn vitro* testlere göre duyarlılıkları daha yüksektir. Bununla birlikte *in vitro* testlerin, deri testlerine göre genel olarak ilaç kullanımından etkilenmemesi, ilaca bağlı sistemik reaksiyon sonrası bile yapılabilmesi ve alerjik reaksiyon oluşturma riskinin bulunmaması gibi bazı avantajları bulunur.
- Spesifik IgE ölçümünün tanısal değerleri ilaçlara göre değişkenlik gösterir (Tablo 2).

- İlaç alerjileri içinde en sık BL alerjisinin deri testi sonuçlarıyla, *in vitro* testler karşılaştırılmıştır. Penisilin alerjilerinin *in vitro* tanısında kullanılabilen IgE'ler majör determinantlara özgü (Pen V ve Pen G) olanlar ile amoksisilin, ampisilin ve sefaklor spesifik IgE analizleridir. Penisilin minör determinantları ile sefamandol, sefaksitin, sefotaksim, sefuroksim spesifik IgE analizlerinin sadece araştırma amaçlı kullanılması önerilmektedir (5). β laktam spesifik IgE analizinin duyarlılığı deri testi pozitifliğine göre değişmektedir; deri testi negatif olanlarda %2,7 gibi düşük duyarlılıklar mevcutken (6), deri testi ve öykü pozitif hastalarda duyarlılığın %50'ler civarında olduğu bildirilmiştir. Testin özgüllüğünün yaklaşık %95 olduğu bildirilmektedir (7). Son yıllarda penisilin spesifik IgE'nin yanlış pozitif saptanmasına neden olabilecek iki farklı durumdan bahsedilmektedir. Bunlardan biri benzil grubundaki feniletilamine karşı spesifik IgE'nin varlığıdır, ikincisi ise total IgE'nin 500 kIU/L üzerinde olmasıdır. Her iki durumda da hastalarda ilaç alerjisi kliniği yoktur ve BAT negatiftir (8).
- Nöromüsküler bloke edici ajanlara spesifik IgE analizi için kullanılan majör epitop tersiyer veya quaterner "NH4+" iyonudur, ancak kolin klorid, p-aminofenil fosforil kolin ve morfin bazlı analizler de geliştirilmiştir. Suksametonyum, rokuronyum, atracuryum ve morfin spesifik IgE'nin duyarlılığı %38,5-92 ve özgüllüğü %87,5-100 arasında değişmektedir. Morfin bazlı immün assayler; suksametonyum, rokuronyuma karşı gelişmiş IgE antikorlarının saptanmasında değerlidir ancak atracuryum alerjisinde tanı koydurucu öneme sahip değildir. Genel populasyonda majör epitop "NH4+" iyonuna spesifik IgE oranı yüksektir. Bu nedenle riskli hastaları belirlemede tarama testi olarak kullanılamaz. Rocuronium spesifik IgE'nin duyarlılığı ve özgüllüğü %90'nın üzerindedir ancak deri testi negatifse sonucun yanlış pozitif olma olasılığı yüksektir. Öksürük şuruplarında bulunan folkodin kullanımı ile suksametonyum ve morfin spesifik IgE'nin yanlış pozitif sonuç verebileceği gösterilmiştir (9).
- Klorhexidin antiseptik olarak kullanılan bir maddedir. İrritan kontakt dermatit, alerjik kontakt dermatit ve anafilaksi gelişimine neden olduğu bildirilmiştir. Klorhexidin spesifik IgE ölçümünün duyarlılığı %84-91,6 civarında iken özgüllüğü %93,7-100 arasında değişmektedir. Spesifik IgE ölçümü için klorhexidine bağlı oluşan ADR'dan sonra 1-4 ay içerisinde kan alınmalıdır. Total IgE'nin 500 kIU/L üzerinde olması halinde yanlış pozitif sonuçlar raporlanabilmektedir (9).
- Latekse bağlı IgE aracılı ADR, özellikle sağlık personelleri için önemli sorun oluşturabilmektedir. Öykü ve deri testi pozitif hastalarda lateks spesifik IgE analizinin duyarlılığı %90, özgüllüğü %80 civarındadır. Polen alerjik kişilerde çapraz reaktif profilin ve bromelain her beş olgudan birinde yanlış pozitif spesifik IgE sonucuna yol açmaktadır (10).

Alerjenle İndüklenen Mediatör Salınım Testleri

- Alerjenin IgE antikorlarını çapraz bağlayarak bazofil aktivasyonuna neden olması ve dış ortama boşalan veya hücre yüzeyinde eksprese olmaya başlayan mediatörlerin ölçülmesi esasına dayanan testlerdir. Zaman alıcı ve pahalı işlemler olması yanında standardize yöntemlerin olmaması nedeni ile daha çok araştırma amaçlı kullanılırlar.
- ***Histamin salınım testi:*** amoksisilin ve klavulonat alerjisinde kullanılmıştır. Amoksisilinin stabil bir metaboliti olan amoksisiloil-okta-lizin kullanıldığında duyarlılığın %79 ve özgüllüğün %100 olduğu saptanmıştır. Amoksisilin kullanıldığında ise duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %63 ve %80 saptanmıştır. Klavulonat alerjisinde ise duyarlılık %55 ve özgüllük %85 saptanmıştır (11).
- ***Sisteinil lökotrien (sLT) salınım testi***, diğer adıyla **C**elluler **A**lerjen **S**timülasyon **T**est (CAST): Periferik kandan izole edilen lökositlerde alerjen stimülasyonu sonrası ortaya çıkan sLT (LTD4, LTC4 ve LTE4) düzeyinin ELISA ile ölçümü esasına dayanır. Penisilin alerjilerinde duyarlılığı %40, özgüllüğü %80'ler dolayındadır. Penisilin deri testi ile olguların %70'ine tanı konulabilir, deri testi negatif olguların %5'i spesifik IgE'ye pozitif yanıt verirler. Penisilin deri testi ve spesifik IgE analizi negatif olgularda CAST-ELISA'nın protokole eklenmesi ek %5 vakada daha tanı konulmasını ssağlamıştır (12).
- Non-steroid antiinflamatuar duyarlılığında sLT: NSAII'lar ile solunum sistemi reaksiyonları geliştiren veya kronik ürtiker lezyonları alevlenen hastaların alındığı bir çalışmada aspirinin farklı konsantrasyonlarında sLT düzeyleri ölçülmüştür. Kullanılan aspirin konsantrasyonları 0,1 mcg/mL and

2,5 mg/mL arasındadır. NSAİİ duyarlılığında CAST-ELISA duyarlılığı %21 ve %80, özgüllüğü %88 ve %100 arasında bulunmuştur (13-15).

- 15-HETE (hidroksi-eikoza-tetra-enoik asit) analizi: Lökositlerden ve eozinofillerden salınan 15-HETE'nin ELISA ile ölçülmesi ilkesine dayanır. NSAİİ aşırı duyarlılığının tanısında kullanımı ile ilgili aspirinin farklı konsantrasyonlarının (200-500 μM) ve naproksen, indometazin ve celecoxibin kullanıldığı iki farklı çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda NSAİİ'lara bağlı solunum sistemi semptomu geliştiren hastalarda duyarlılık %83 ve özgüllük %82, PPD%79 ve NPD %86 olarak bulunmuştur. Aspirin 500 μM konsantrasyonunda NSAİİ'a bağlı solunum sistemi semptomu, ürtiker ve anjioödemi olan hastalarda testin duyarlılığı %63, özgüllüğü %50 saptanmıştır (16,17).
- ***Akım sitometrik bazofil aktivasyon testi:*** Akım sitometri diğer adı ile "akan hücre ölçer" adı verilen cihazda tek bir sıra halinde lazer ışını önünden geçen hücre yüzeyinde ve içerisindeki antijenik yapıların floresan işaretli problar kullanılarak görünür hale getirildiği ve aynı zamanda kantitatif olarak belirlendiği bir yöntemdir (18).
- Alerjik hastalıkların tanısında kullanılan BAT, alerjik hastalıkların önemli efektör hücresi olan mast hücrelerinin periferik kandaki izdüşümleri olarak kabul edilen bazofillerin aktivasyonuna dayanır.
- Bunun için uygun konsantrasyonlardaki alerjenlerin bazofillerle bir araya getirilmesi gerekir.
- Alerjen uyarısı ile aktifleşen bazofilleri saptamada kullanılan başlıca 2 bazofil yüzey markerı bulunmaktadır. Bunlardan biri CD63; diğeri de CD203c'dir.
- CD63 tetraspanin ailesine üye bir membran proteini olup dinlenme halindeki bazofillerde hücre yüzeyinde bulunmaz. Bazofil aktivasyonu ile granül ekzositozu sırasında granül membranının hücre membranına birleşmesi sonucunda eksprese olmaya başlar. CD63, periferik kanda bazofiller yanısıra trombositler, monositler ve dendritik hücrelerde de bulunur (19,20).
- CD203c, ektoenzim CD203c (E-NPP3; pirofosfataz/fosfodiesteraz 3) olarak da adlandırılır. Periferik kanda sadece bazofillerde bulunması CD63'den en önemli ayırıcı özelliğidir. CD63 istirahat halindeki bazofil yüzeyinde bulunmaz ancak CD203c istirahat halindeki bazofil hücre membranında yapısal olarak az oranda da olsa eksprese olur (21).
- CD203c alerjen uyarısı ile CD63'e göre hafif de olsa daha fazla eksprese olur ancak bu fark istatistiksel oranda anlamlı değildir. CD63 ekspresyonu için bazofillerin IL-3 inkübasyonu gerekirken, IL-3 inkübasyonunun CD203c analizinde yanlış sonuçların çıkmasına neden olduğu bilinmektedir. Her iki marker için de alerjenle 20 dakikalık inkübasyon bazofil uyarısı için yeterli kabul edilmektedir (18,21).
- Antihistaminiklerden desloratadin ve dimentinin BAT'ı etkilemediği gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin alerjik rinit, astım ve ürtiker tedavisinde kullanıldığı dozlarda bazofil aktivasyonunu engellemediği öne sürülmüştür, ancak kortikosteroidlerle 24 saatlik bazofil inkübasyonu ardından CD63 ve CD203c ekspresyonu ile bazofil aktivasyonu henüz değerlendirilmemiştir. Bu nedenle kronik kortikosteroid kullanımının bazofil aktivasyonu üzerine etkileri henüz bilinmemektedir (21).
- Akım sitometrik BAT iki değere göre yorumlanır:
  - Bunlardan biri alerjenin test edildiği koşulda bazofillerde saptanan %CD63 veya %CD203c ekspresyonunun, negatif kontroldeki yani bazofillerin bazal ekspresyonundan çıkarılması ile elde edilir. İlacın bulunduğu kuyu ile negatif kontrol arasında inhalan ve gıda alerjenlerinde %15, lateks ve arı alerjenlerinde %10 ve ilaç alerjeninde %5'lik bir fark varsa test pozitif kabul edilmektedir (22).
  - İkinci değer ise ilacın bulunduğu ortamda saptanan %CD63 veya %CD203c ekspresyonunun negatif kontrolde bulunan ekspresyona bölünmesi ile elde edilir, bulunan sayıya stimülasyon indeksi (SI) adı verilir ve SI>2'nin ise test pozitif kabul edilir (22).
- Akım sitometri ile bazı ilaçlar ile reaksiyonlarda tanıda olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 3). Akım sitometrik BAT'ın β laktam alerjilerinin tanısında duyarlılığı klinik öyküsü ve deri testi pozitif olan hastalarda yaklaşık %50 olmasına rağmen, özgüllüğü %90'ların üzerindedir. Provokasyon testi pozitif ancak spesifik IgE analizi negatif olanların %25'inde BAT pozitiftir, ilginç olarak öyküsü pozitif ancak deri testi negatif olan hastaların %37'inde BAT pozitiftir.

Tablo 3. Bazı ilaçlar ile bazofil aktivasyon testinin duyarlılık ve özgüllük oranları

İlaç	Duyarlılık (%)	Özgüllük(%)
Penisilin	22-55	79-96
Nöromusküler blokan ajan	64-85,7	93-100
Pirazolon	42-55	86-100
Florokinolon	36-71	90
Radyokontrast madde	46-62	88-100

Spesifik IgE analizi ile tanı konulamayan ek %10 hastaya tanı koyma şansı vardır. Bu bulgular eşliğinde BAT'ın öyküde β laktam alerjisi olan ancak deri testi ve spesifik IgE analizi negatif olan hastalarda yapılması değerli olacaktır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (23).

- Sefalosporinlerin birçoğu için geliştirilmiş spesifik IgE analizi olmadığı için BAT uygulanabilir **(çok düşük/ zayıf pozitif öneri)**. β laktamlar için genel olarak 0,01; 0,1; 1 mg/ml dozları önerilir, benzilpenisilin için 0,4 ve 2 mg/ml; penisiloil-polilizin için 0,005 ve 0,025 mg/ml, penisilin minör determinant karışımı için 0,1 ile 0,5 mg/ml, ampisilin için 0,25 ve 1,25 mg/ml; klavulonik asit için 0,156 ve 0,625 mg/ml, sefuroksim için 0,83-1,2 mg/ml, sefazolin için 0,16-0,4 mg/ml, amoksisilin için ise 1,25 mg/ml dozları önerilmektedir. Sefalosporin alerjisinde duyarlılığı %77 olarak saptanmıştır (24).

- Proton pompa inhibitörlerine bağlı (PPI) IgE aracılı alerjik reaksiyonların tanısında deri testleri yaklaşık %67 oranında duyarlıdır. Deri testi negatif olguların ek olarak %57'sine BAT ile tanı konulabilmiştir. Bazofil aktivasyon testinin duyarlılığı omeprazol alerjisinde %74, özgüllüğü %100, PPV %100 ve NPV %66,7 bulunmuştur. Deri testi+BAT bir arada kullanıldığında olguların %87'sine tanı konulabilmiştir. CD63 kullanımının CD203c'e göre PPI alerjilerinde daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu düşünülmektedir. Omeprazol ve pantoprazol aynı yan zincire sahip olduğu için BAT'ta korele şekilde pozitiflik oluşturmuşlardır (25). Negatif deri testi durumunda PPI ile BAT önerilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)**. PPI ile BAT ve deri testi ile birlikte de yapılabilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

- Akım sitometrik BAT'ın nöromusküler kas gevşeticilere bağlı alerjilerin tanısında duyarlılığının %36,1-91,7; özgüllüğünün ise %93-100 olduğu bildirilmiştir. Yüksek riskli hastalarda veya ciddi reaksiyon öyküsü olanlarda deri prik test öncesi BAT yapılması önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri).** İlaca bağlı sistemik semptom gelişimi ile BAT için kan örneğinin alındığı tarih arasındaki süre testin duyarlılığında önemli rol oynamaktadır. Bu süre 3 yıldan kısa ise duyarlılık daha yüksektir. Bazofil aktivasyon testi ayrıca nöromuskuler kas gevşeticiler arasındaki çarpraz reaktiviteyi belirlemede ve güvenli alternatifin saptanmasında kullanılabilecek önemli bir *in vitro* test olarak karşımıza çıkmaktadır. Önerilen dozlar 1:1000 ve 1:10 konsantrasyonları arasındadır, bazı çalışmalar ise $5x10^2$ µg/ml konsantrasyonunu önermektedir (23).

- NSAİİ duyarlılığını saptamada BAT ile yapılan çalışma sonuçları, belirgin farklılıklar göstermektedir. Özellikle siklooksijenaz 1 enzim inhibisyonu yaparak solunum sistemi semptomları oluşturan, kronik ürtiker lezyonlarını alevlendiren, nonsteroidlerle ürtiker ve anjioödem gelişimi gösteren yani çarpraz reaktif hastalarda sensitive ve özgüllük analizleri büyük değişkenlik göstermektedir. Altta yatan hastalığa bakılmaksızın aspirin aşırı duyarlılığını saptamada BAT'ın duyarlılığı %30-78 arasında, özgüllüğü ise %40-100 arasında bulunmuştur (26-33).

- NSAİİ'larla solunum sistemi semptomları geliştiren çapraz reaktif hastalarda duyarlılık %16,7-78 (22-27) ve özgüllük %40-79.2 arasında saptanırken, NSAİİ'larla deride ürtiker ve anjioödem geliştiren ya da ürtiker lezyonları alevlenen kişilerde testin duyarlılığı %37-73,3 arasında, özgüllüğü ise %90-100 arasında saptanmıştır (28,32,33). NSAİİ'lerle solunum sistemi semptomu geliştirenlerde CD63'ün CD203c'e göre 5 kat daha fazla % aktivasyon oluşturduğu öne sürülmektedir (33). Diğer NSAİİ'ları tolere eden ancak sadece dipirona karşı reaksiyon geliştiren hastalarda duyarlılığın %42-70, özgüllüğün %86-100 olduğu belirtilmektedir (23). NSAİİ'lar için önerilen BAT konsantrasyonları aspirin ve parasetamol için 0,3; 1,25; 5 mg/ml, dipiron için 0,6-5,0; 20 mg/ml, diklofenak için 0,08; 0,3 mg/ml dozlarındadır. Bazı çalışmalarda aspirinin 5 mg/ml dozlarında sağlıklı kişilerde bile anlamlı ölçüde bazofil aktivasyonu oluşturduğu gösterilmiştir (29,31).

- Fluorokinolonlar deri testinde irritasyona neden oldukları için *in vitro* tanı testleri bu ajanlara alerji tanısında birçok çalışmada kullanılmıştır (33-37). BAT duyarlılığı %35-70 arasında değişmektedir, özgüllüğü ise %70'lerin üzerindedir. BAT için önerilen dozlar

ciprofloksasin için 0,2-2 mg/ml; moxifloksasin için 0,1-0,2 mg/ml, levofloksasin için 2-4 mg/ml'dır (36,37). Moksifloksasin testinde dikkat edilmesi gereken bir husus da ışıkta moksifloksasinin degrade olması ve bazofil aktivasyonu oluşturmamasıdır. Bu nedenle ışıkta (%17,9) ve karanlıkta (%35,7) çalışılması halinde farklı duyarlılık oranları saptanmaktadır (23,36-38).

- Radyokontrast madde alerjisi, sıklıkla karşılaşılan ilaç reaksiyonlarıdır. BAT duyarlılığı %46-63, özgüllüğü %88-100 arasında olarak bildirilmiştir. Oluşan semptomların şiddeti ve deri testinde saptanan pozitiflik ile BAT pozitifliği arasında paralellik saptanmamıştır. BAT değerlendirmesi için önerilen ilaç konsantrasyonları 1:10 ve 1:100'dür (23).
- Kanser hastalarında deri testleri genellikle etkin bir şekilde yapılamaz. Bu nedenle kemoterapötiklere bağlı alerjilerde BAT önemli bir yere sahiptir. L-Asparaginaz alerjisinde CD203c ile yapılan BAT'ın duyarlılığı %75, özgüllüğü %82 olarak bulunmuştur. Diğer ilaçlara bağlı alerjilerinde henüz deneme aşamasındadır (23,39).

Sonuç olarak;

Erken tip ilaç reaksiyonlarında

- Beta laktam antibiyotikler, nöromuskuler kas gevşeticiler, etilenoksit ve klor heksidin ile ortaya çıkan erken tip reaksiyonlarda yüksek riskli hastalarda veya sorumlu ilaç ile ciddi reaksiyon öyküsü olması durumunda deri prick testlerinden önce spesifik IgE ile tanısal değerlendirme önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Beta laktam antibiyotikler, nöromuskuler kas gevşeticiler, pirazolon ve radyokontrast madde için yüksek riskli hastalarda veya sorumlu ilaç ile ciddi reaksiyon öyküsü olması durumunda deri prick testlerinden önce BAT yapılması önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Kinolon grubu antibiyotikler için yüksek riskli hastalarda veya sorumlu ilaç ile ciddi reaksiyon öyküsü olması durumunda ilaç provokasyon testlerinden önce BAT yapılması önerilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Aynı ilaç grubu ile deri testi negatif ise provokasyon testi öncesi BAT yapılması önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Beta laktam antibiyotikler için spesifik IgE ile birlikte BAT yapılması tanı olasılığını artırır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Proton pompa inhibitörü için yüksek riskli hastalarda veya sorumlu ilaç ile ciddi reaksiyon öyküsü olması durumunda deri prick testleri öncesinde BAT yapılması önerilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- NSAİİ duyarlılığında CAST kullanılabilir **(düşük/zayıf pozitif öneri).**
- NERD tanısında aspirinin non irritan konsantrasyonları ile BAT yapılması tanıya katkı sağlayabilir **(düşük/zayıf pozitif öneri).**

Geç Tip İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi

HLA taraması

Belirli ilaçlar veya metabolitleri eğer kişi belirli bir HLA tipine sahip ise reaksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır (Tablo 4). En tipik örnek anti retroviral ajan abacavir'dir. Abacavir HLA-B*57:01 molekülünün spesifik kısmına bağlanır. HLA-B*57:01 taşıyan hastaların %55'inde abacavir kullanımı ile reaksiyon gelişmektedir. HLA-B*57:02

Tablo 4. Bazı ilaçlara aşırı duyarlılık gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiş HLA allelleri

Sorumlu ilaç	İlişkili Hastalık	İlişkili HLA	Etnik Köken
Karbamazepin	SJS/TEN	HLA-B*1502	Han Çinlileri
Karbamazepin	SJS/TEN	HLA-B*1511	Japonlar
Karbamazepin	HSS, SJS/TEN	HLA-A*3101	Avrupa beyazları
Allopurinol	SJS/TEN	HLA-B*5801	Han Çinlileri
Allopurinol	HSS, SJS/TEN	HLA-B*5801	Avrupa beyazları
Abakavir	HSS	HLA-B*5701	Avrupa beyazları
Flukloksasilin	Hepatit	HLA-B*5701	Avrupa beyazları

pozitif bireylerin %3-7.7'sinde karbamazepin kullanımı ile SJS/TEN gelişir.

Birçok ülkede bu ilaçlar ile tedavi başlanmadan önce iilişkili HLA nın tarnaması önerilmektedir.

Bu ilaç grupları ile kullanım öncesi aşağıdaki ilişkili HLA'ların taranması önerilir **(orta/kuvvetli pozitif öneri)**.

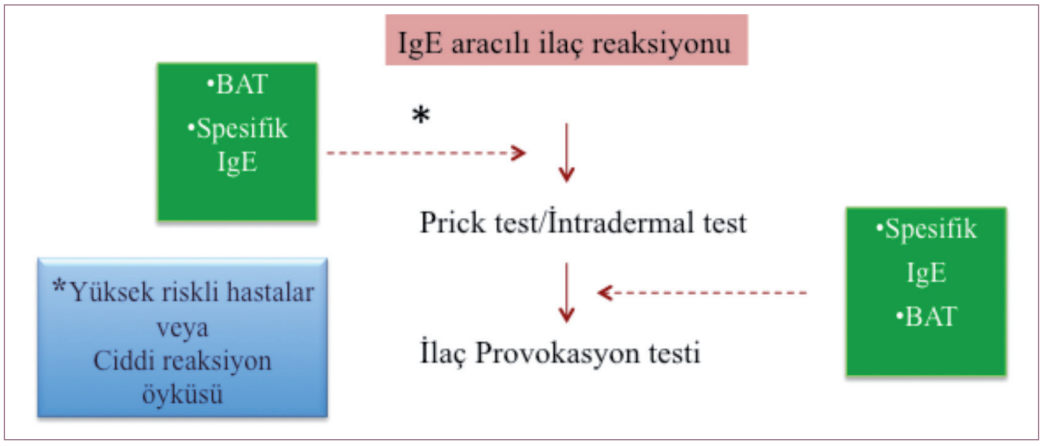
Lenfosit Transformasyon Testi (LTT)

- Etiyopatogenezinde T lenfositlerin rol aldığı ilaç alerjilerinin tanısında kullanılan bir testtir.
- *İn vitro* olarak ilaçla bir araya gelen ve prolifere olmaya başlayan T hücrelerinin DNAsı ^{3}H-timidini hücre içerisine alır. Lenfosit transformasyon testi; her hasta için negatif kontrol, ilacın bulunduğu örnek ve tetanus toksoidi içeren pozitif kontrol olarak düzenlenir. Hücrelerin timidin alımı ölçülür. Dakikada hücre içine alınan miktar "count per minute (cpm)" saptanır (40).
- Sonuç; negatif test ortamında saptanan cpm değerinin, ilacın bulunduğu test ortamında saptanan cpm değerine bölünmesi ile elde edilir ve LTT stimülasyon indexi kısaca $Sİ_{LTT}$ olarak isimlendirilir. Bulunan değer β laktamlar için >3 ise test pozitif, <3 ise negatif kabul edilir. β laktam dışı ilaçlar için >3 ise test pozitif, 2-3 arasında ise sınırda pozitif ya da şüpheli, <3 ise negatif kabul edilir (40).
- İmmünosüpresif ilaçlar ve özellikle de kortikosteroidler, T hücre proliferatif yanıtını baskıladıklarından bu ilaçları kullananlarda testlerin yapılması uygun değildir (40).
- Bu testin akut alerjik reaksiyondan 4-8 hafta sonra yapılması önerilir (41). Lenfosit transformasyon testi diğer *in vitro* testlerde olduğu gibi sadece duyarlılaşmayı gösterir, klinik semptomların söz konusu ilaca bağlı oluştuğunu kanıtlamaz (40).
- Lenfosit transformasyon testi duyarlılığı, genel olarak %78; özgüllüğü %85 civarındadır (42). Negatif sonuç ilaç alerjisi olasılığını dışlamaz. Ancak pozitif sonuç ilaç alerjisi yönünde değerlendirilmelidir. Lenfosit transformasyon testinin ilaç alerjisi tanısında kullanıldığı hastalıklar ve pozitif bulunma sıklıkları Tablo 5'de gösterilmektedir (40).
- LTT, ilaçlarla geç tip reaksiyon öyküsü durumunda diğer invivo tanı yöntemleri yapılamadığında ya da sonuç sağlanamadığında yapılması önerilebilinir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**
- Lenfosit transformasyon testinin rutinde ilaç alerjilerinin tanısında kullanımı kısıtlıdır, daha çok araştırma amacıyla kullanılmaktadır. Ancak β laktam kullanımı ile gelişen gecikmiş tip ADR'nin tanısında duyarlılığı %74, özgüllüğü %85 olarak saptanmıştır.

Tablo 5. Lenfosit transformasyon testinin pozitif bulunduğu hastalıklar

Sıklıkla pozitif (>%50)
Jeneralize makülopapüler ekzantem
Büllöz ekzantem
Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis
Eozinofili ve sistemik semptomlar ile birlikte seyreden ilaç aşırı duyarlılık sendromu(DRESS-DHS)
Anafilaksi (şiddetli semptom varlığında)
Pozitif bulunabilen (%10-50)
Hepatit
Nefrit
Ürtiker ve anjioödem
İnterstisyel akciğer hastalığı*
Pankreatit*
Nadiren pozitif (<%10)
Toksik epidermal nekroliz (TEN)
Vaskülit
Maküler ekzantem (T hücre infiltrasyonu olmayan)
Guillian-Barre Sendromu*
Kan hücre diskrazileri (ITP, hemolitik anemi)
Fiks ilaç erüpsiyonları

*çalışma sayısı sınırlıdır



Şekil 1. Beta laktam antibiyotik, pirazolon ve radyokontast madde ile IgE aracılı reaksiyon durumunda in vitro testlerin kullanılışı

Deri testinden (%62) daha duyarlı kabul edilmektedir (42,43). Karbamazepin ve lamotriginin oluşturduğu gecikmiş tip ADR'nin teşhisinde özgüllüklerinin %100 olduğu gösterilmiştir (44,45).

Akım Sitometrik T Hücre Aktivasyon Analizi

- İlaç alerjeniyle bir araya gelen T lenfositler aktive olur, CD69, CD25 ve HLA-DR gibi moleküllerin ekspresyonunda artış gösterir (46).
- Hastanın periferik kan mononükleer hücreleri tetanus toksoidi (pozitif kontrol), negatif kontrol (hücre kültür mediumu) ve ilaçla kültüre edilir. 48 saat sonra CD69 ekspresyonu $CD4^+$ ve $CD8^+$ T hücrelerinde ölçülür.
- Her üç koşul için normalize edilmiş mean floresan intensity (NMFI) değeri %CD69X CD69 mean floresan intensity (MFI) formülü ile hesaplanır. İlacın oluşturduğu CD69 NMFI değerinin negatif kontrol CD69 NMFI değerine bölünmesi ile CD69 stimülasyon indeks değeri kısaca $Sİ_{69}$ elde edilir. Bulunan değer >2 ise test pozitif kabul edilir (46).
- Lenfosit transformasyon testine alternatif olabilecek bir test yöntemi olarak ileri sürülmüştür, ancak henüz spesifik ilaçlara yönelik duyarlılık ve özgüllük çalışmaları yapılmamıştır.

Sonuç olarak;

- İlaç alerjilerinde duyarlılık ve özgüllüğü yüksek *in vitro* testlerin varlığı, riskli ilaç provokasyon testlerine ihtiyacı azaltmaktadır.
- Ancak *in vitro* testler ile yeterli duyarlılık ve özgüllük bulunmaması yanısıra ticari kitlerin olmayışı kullanımını kısıtlamaktadır. Ancak bazı ilaçlar için bazı testler ön plana çıkmaktadır.

o Beta laktam antibiyotikler, Pirazolon ve RKM için negatif deri testi sonrası ilaç provokasyon testi öncesi veya öyküsünde ciddi anafilaksi öyküsü olan hastalarda ve alerji deri testi yapılamayan hastalarda ise deri testi öncesi spesifik IgE ölçümü ve/veya BAT önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (Şekil 1).

o Nöromüsküler bloke edici ilaçlar için negatif deri testi sonrası veya öyküsünde ciddi anafilaksi öyküsü olan hastalarda veya alerji deri testi yapılamayan hastalarda ise deri testi ile spesifik IgE ölçümü ve/veya BAT önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

o Kinolonlar için deri testi yapılmaksızın BAT önerilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)**.

KAYNAKLAR

1. Hamilton RG, Franklin Adkinson N Jr. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. J Allergy Clin Immunol 2004;114:213-25.
2. Nolte H,Kowal K, DuBuske L. Overview of *in vitro* allergy tests. *www.uptodate.com*
3. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 1997; 100:444-51.
4. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. J Allergy Clin Immunol 2001;107(5):891-896.

5. Decuyper II, Ebo DG, Uytebbroek AP, Hagendorens MM, Faber MA, Bridts CH, De Clerck LS, Sabato V. Quantification of specific IgE antibodies in immediate drug hypersensitivity: more shortcomings than potentials? Clinica Chimica Acta 2016; 460:184-189.
6. Macy E, Goldberg B, Poon KYT. Use of commercial anti-penicillin IgE fluorometric enzyme immunassays to diagnose penicillin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105:136-41.
7. 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 2001;56: 862-70.
8. Johannsson SGO, Adedayın J, van Hage M, Granneberg R, Nopp A. False-positive penicillin immunoassay. An unnoticed common problem. J Allergy Clin Immunol2013;132:235-37.
9. Decuyper II, Ebo DG, Uyttebroek AP, Hagendorens MM, Faber MA, Bridts CH. Quantification of specific IgE antibodies in immediate drug hypersensitivity: More shortcomings than potentials? Clinica Chimica Acta 2016; 460: 184-189.
10. Gurlek F, Unsel M, Ardeniz O, Peker Koc Z, Gulbahar O, Sin AZ, Kokuludağ A, Mete Gokmen N. Misleading allergens in the diagnosis of latex allergy:profilin and cross-reactive carbohydrate determinants. Int Arch Allergy Immunol 2018;176:1-7.
11. Arribas F, Falkencrone S, Sola J, Gomez-Serranillos MP, Torres MJ. Basophil histamine release induced by amoxicilloyl-poly-L-lysine compared with amoxicillin in patients with IgE-mediated allergic reactions to amoxicillin. J Investig Allergol Clin Immunol 2017; 27(6):356-362.
12. Weck AD, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Sturm G, Bilo MB, and members of ENDA (European Network for Drug Allergy). Diagnosis of immediate-type ß-Lactam allergy *in vitro* by flow-cytometric basophil activation test and sulfidoleukotriene production: A multicenter study. J Investig Allergol Clin İmmunol 2009;19(2):91-109.
13. Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, Rongier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. Allergy 2001;56:688-92.
14. Bavbek S, Dursun AB, Birben E, Kalayci O, Misirligil Z. Cellular allergen stimulation test with acetylsalicylic acid-lysine is not a useful test to discriminate between asthmatic patients with and without acetylsalicylic acid sensitivity. Int Arch Allergy Immunol 2009;149:58-64.
15. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Blanca M, Correia S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter study. I. Clinical findings and *in vitro* diagnosis. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19:355-69.
16. Kowalski ML, Ptasinska A, Jedrzejczak M, Bienkiewicz B, Cieslak M, Grzegorczyk J, et al. Aspirin-triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes is a specific and sensitive Aspirin-Sensitive Patients Identification Test (ASPITest). Allergy 2005;60:1139-45.
17. Korosec P, Tisler U, Bajrovic N, Silar M, Mrhar A, Kosnik M. Acetylsalicylic acid-triggered 15-HETE generation by peripheral leukocytes for identifying ASA sensitivity. Respir Med 2011;105 (Suppl 1):S81-S83.
18. Sainte-Laudy J, Valon C, Guerin JC. Analyse de I'expression membranaire du marqueur CD63 par activation du basophile humain. Application au diagnostic allergologique. Allergie Immunol 1994;26:211-4.
19. Metzelaar MJ, Wijngaard PL, Peters PJ, Sixma JJ, Nieuwenhuis HK, Clevers HC. CD63 antigen, a novel lysosomal membrane lycoprotein, cloned by a screening procedure for intracellular antigens in eukaryotic cells. J Biol Chem 1991;266:3239-45.
20. Nishibori M, Cham B, McNicol A, Shalev A, Jain N, Gerrard JM. The protein CD63 is in platelet dense granules, is deficient in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome, and appears identical to granulophysin. J Clin Invest 1993;91:1775–82.
21. Sturm EM, Kranzelbinder B, Heinemann A, Groselj-Strele A, Aberer W, Sturn GJ. CD203c-based basophil activation test in allergy diagnosis: characteristics and differences to CD63 upregulation. Cytometry Part B. (Clinical Cytometry) 2010;78B:308-18.
22. Boumiza R, Debard AL, Monneret G. The basophil activation test by flow cytometry: recent developments in clinical studies, standardization and emerging perspectives. Clin Mol Allergy 2005;30:3-9.
23. Song WJ, Chang YS. Recent applications of basophil activation tests in the diagnosis of drug hypersensitivity. Asia Pacific Allergy 2013;3:266-80.
24. Torres MJ, Padial A, Mayorga C, Fernández T, Sanchez-Sabate E, Cornejo-García JA, Antúnez C, Blanca M. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams.Clin Exp Allergy2004;34(11):1768-75.
25. Laguna J, Bogas G, Salas M, Mayorga C, Torres MJ. The basophil activation test can be of value for diagnosing immediate allergic reactions to omeprazole. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 12(17): 2198-2213.
26. Gamboa P, Sanz ML, Caballero MR, Urrutia I, Antépara I, Esparza R, et al. The flow-cytometric determination of basophil activation induced by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is useful for *in vitro* diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome. Clin Exp Allergy 2004;34:1448-57.
27. Sanz ML, Gamboa P, de Weck AL A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for *in vitro* diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Int Arch Allergy Immunol 2005;136:58-72.
28. Rodríguez-Trabado A, Cámara-Hijón C, Ramos-Cantariño A, Porcel-Carreño SL, Jiménez-Timón S, Pereira-Navarro G, et al. Basophil activation test for the *in vitro* diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. Allergy Asthma Proc2008;29:241-9.

29. Celik GE, Schroeder JT, Hamilton RG, Saini SS, Adkinson NF. Effect of *in vitro* aspirin stimulation on basophils in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. Clin Exp Allergy 2009;39:1522-31.
30. Bavbek S, Ikincioğullari A, Dursun AB, Guloğlu D, Arikan M, Elhan AH, et al. Upregulation of CD63 or CD203c alone or in combination is not sensitive in the diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. Int Arch Allergy Immunol 2009;150:261-70.
31. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Jermann JM, Kowalski M, Medrala W, Sainte-Laudy J, Shneider MS, Weber JM, Medrala AW. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome: a multicenter study. II. Basophil activation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and its impact on pathogenesis. J Investig Allergol Clin Immunol 2010;20:39-57.
32. Korosec P, Mavsar N, Bajrovic N, Silar M, Mrhar A, Kosnik M. Basophil responsiveness and clinical picture of acetylsalicylic acid intolerance. Int Arch Allergy Immunol 2011;155:257-62.
33. Abuaf N, Rostane H, Barbara J, Toly-Ndour C, Gaouar H, Mathelier-Fusade P, Leynadier F, Frances C, Girot R. Comparison of CD63 Upregulation Induced by NSAIDs on Basophils and Monocytes in Patients with NSAID Hypersensitivity. J Allergy (Cairo) 2012;2012:580873. doi: 10.1155/2012/580873.
34. Lobera T, Audicana MT, Alarcon E, Longo N, Navarro B, Munoz D. Allergy to quinolones: low cross-reactivity to levofloxacin. J Investig Allergol Clin Immunol2010;20:607-11.
35. Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A. Diagnostic testing in suspected fluoroquinolone hypersensitivity. Clin Exp Allergy 2009;39:1738-45.
36. Mayorga C, Andreu I, Aranda A, Dona I, Montanez MI, Blanca-Lopez N, Ariza A, Nuin E, Blanca M, Miranda MA, Torres MJ. Fluoroquinolone photodegradation influences specific basophil activation. Int Arch Allergy Immunol2013;160:377-82.
37. Blanca-Lopez N, Ariza A, Dona I, Mayorga C, Montanez MI, Garcia- Campos J, et al. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. Clin Exp Allergy 2013;43:560-7.
38. Aranda A, Mayorga C, Ariza A, Dona I, Rosado A, Blanca-Lopez N, et al. In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. Allergy 2011;66:247-54.
39. Hino M, Shimojo N, Ochiai H, Inoue Y, Ando K, Chikaraishi K, et al. Expression of CD203c on basophils as a marker of immunoglobulin E-mediated (L)-asparaginase allergy. Leuk Lymphoma 2014 Jan;55(1):92-6. doi: 10.3109/10428194.2013.794944. Epub 2013 May 15.
40. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 2004;59:809-20.
41. Luque I, Leyva L, Jose Torres M,Rosal M, Mayorga C, Segura JM et al. Invitro T cell responses to beta lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. Allergy 2001;56: 611-8.
42. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. Clin Exp Allergy 1997;27:175-81.
43. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. ENDA; EAACI. Diagnosis of nonimmediate reactions to β-lactam antibiotics. Allergy2004;59(11):1153-60.
44. Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, Depta JP, Dodd CC, Hopkins JE, et al. Characterization of drug-spesific T-cells in lamotrigine hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1393-403.
45. Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, Farrell J, Depta JP, Chadwick DW,et al. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype and cytokine profile of drug spesific T cell clones. Mol Pharmacol 2003;63:732-41.
46. Beeler A, Zaccaria L, Kawabata T, Gerber BO, Pichler WJ. CD69 upregulation on T cells as an *in vitro* marker for delayed-type drug hypersensitivity. Allergy 2008;63:181-8.

İLAÇ ALERJİSİ TANISINDA DERİ TESTLERİ

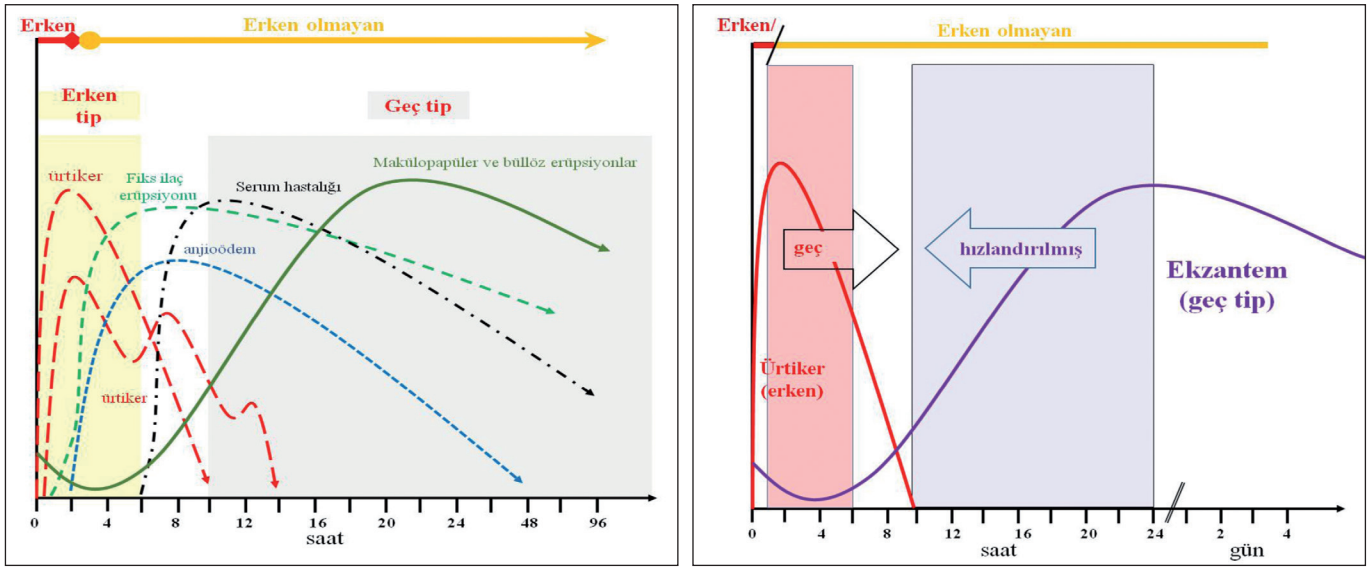
Genel Bilgiler

- İmmünolojik mekanizmalarla gelişen ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu yani ilaç alerjisi şüphesi olan olgularda, sorumlu olduğu düşünülen ilaç(lar) a karşı ciltte bulunan spesifik IgE veya T hücre reaktivitesinin belirlenmesine yarayan ilaç deri testleri tanısal algoritmanın önemli bir parçasıdır.
- İlaç alerjilerinde sadece öyküden tanıya ulaşmak genellikle yanıltıcıdır, yapılan testler sonucunda ilaç alerjisi şüphesi olan olguların ancak % 5-30'u doğrulanabilmektedir. Buna rağmen pek çok hekim sadece öykü ve ilaç literatür bilgilerini kullanarak tanı koymakta, ilaç alımı ile semptom ilişkisini testlerle kanıtlamaya veya ekarte etmeye çalışmamaktadır.
- Son yıllarda, ilaç alerjisi şüphesi olan hastalarda objektif yöntemlerle algoritmik bir tanı yaklaşımı uygulanarak ilacın gerçekten sorumlu olup olmadığının belirlenmesi gerektiği sadece alerjistler arasında değil, diğer tıp disiplinlerinde de giderek kabul görmektedir (1-4). Penisilin alerji testlerinin yaygınlaştırılmasıyla gereksiz antibiyotik alerjisi tanısı konulması, geniş spektrumlu tedavilerin kullanımı ve antibiyotik direnci oluşumunun büyük ölçüde engellenebileceği yönünde akılcı programlar yürütülmeye başlanmıştır (5).
- İlaç alerjileri tanısında kullanılan testler; *in vivo* deri testleri, *in vitro* laboratuar testleri ve *in vivo* ilaç provokasyon testlerini içerir (2,4,6,7).
- Duyarlanmayı saptamada en yaygın kullanılan yöntem deri testleri olup *in vitro* testlerin daha düşük özgüllük ve duyarlılığa sahip olmaları veya yapılan merkezlerin sınırlı olması gibi dezavantajlara sahiptir. İlaç provokasyon testlerinin ise protokollerin standart olmaması veya işlemin potansiyel olarak tehlikeli olması gibi dezavantajları vardır (8-11).
- *İn vivo* ve *in vitro* testler aktif reaksiyon fazında yapılmaz. İdeal olarak bu testlerin reaksiyondan en az 4-6 hafta sonra yapılması, bu sürenin özellikle IgE aracılı reaksiyonlar için 6-12 ayı geçmemesi önerilir (4,7,9). Ancak T hücre aracılı reaksiyonlarda, ilaca duyarlılık ve reaktivite azalması pek beklenmediğinden ilk birkaç yıl içinde yapılabilir (7,11). İlaç-ilişkili aşırı duyarlılık sendromunda (DRESS sendromu) tablonun uzun süre alevlenmelerle seyretmesi, bu dönemde neosensitizasyon riskinin yüksek olması ve sıklıkla uzun süreli immünsupresif ilaçların kullanımı nedeniyle testlerin tablo düzeldikten en az 6 ay sonra yapılması önerilir (11).
- İlaç alerjilerinde tanısal amaçla kullanılan deri testleri arasında deri prik testi (DPT), intradermal deri testinde (İDT) erken (20.dk), geç (24,48,72. saatler) ve çok geç (7.gün) okuma, yama testi ve foto-yama testi yer alır **(düşük-çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (2,4,6-8).
- Deri testleri klinik öyküsü uygun olan hastada tanıyı destekler veya test edilen ilaca karşı alerjiyi ekarte etmeye yardımcı olur (4,5).
- Deri testleri sonucunda de novo sensitizasyon mümkündür. Bu nedenle gereksiz yere veya tarama amaçlı kullanılmamalıdır (6). İlaç deri testlerinin uygulanması, test konsantrasyonları ve değerlendirilmesi konusunda uluslararası bir konsensus henüz olmamakla birlikte ENDA çalışma grubu, ESCD, BSACI, AAAAI ve ACAAI Ortak Çalışma grubu tarafından ilaç alerjilerinin tanısında uygulanması gereken test yaklaşımları konusunda protokol ve kılavuzlar yayınlanmıştır (2,4,6,7,10,12).

Testlerin Seçimi

- Deri testleri, IgE-aracılı veya T hücre aracılı ilaç alerjisini lokal *in vivo* olarak oluşturma potansiyeline sahip olduğundan immünopatomekanizmaya uygun olarak seçilip uygulandıklarında tanıda çok yardımcı olabilir (3,7-9).
- Son yıllara kadar ilaç alımından sonra ilk saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlar erken veya ani tip, 1 saatten sonra ortaya çıkanlar da geç tip reaksiyon olarak tanımlanmakta ve ilk grupta DPT ve İDT erken okuması ikinci grupta ise İDT geç/çok geç okuması ve yama test yapılması önerilmekteydi (3,4,9,10).
- Ancak günümüzde gruplar arasında zamansal örtüşmelerin olabileceği (Şekil 1) ve bu sınıflamanın daha esnek olması gerektiği ortaya çıkmıştır (13-15). IgE aracılı bazı reaksiyonlar 1 saatten sonra 6 saate kadar başlayabileceği gibi çok duyarlı bazı kişilerde IgE dışı reaksiyonlar da ilk birkaç saat içinde kendini gösterebilir. Bu nedenle ilaç alerjisi şüphesi olan hastalarda test seçimi sadece reaksiyonun son dozdan sonra ortaya çıkış süresine göre (<1 saat, >1 saat) yapılmamalıdır **(düşük-çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.

- Son yıllarda geleneksel Gell-Coombs sınıflaması yerine fenotip ve endotipe göre sınıflama önerilmektedir. Burada fenotip ile ilaç reaksiyonunun zamanlaması kastedilmekte olup uygulamadan sonraki 6 saat içinde gelişen reaksiyonlar erken tip, uygulamadan sonra günler haftalar içinde gelişen reaksiyonlar ise geç tip olarak adlandırılmıştır. İlaç reaksiyonlarının endotip sınıflaması ise mekanizmaya göre yapılmakta olup reaksiyonun tanımlanmasında bu iki sınıflamanın birlikte kullanımı önerilmektedir (16,17). Örneğin; penisilin uygulamasından sonra ilk 6 saatte gelişen ürtiker tablosu "erken tip- IgE aracılı penisilin alerjisi" olarak adlandırılmaktadır.
- Sonuç olarak endofenotipik yaklaşımla reaksiyon sınıflanıp test seçimi yapılmalıdır (Tablo 1) (12,15-18).
    - o Ürtiker-anjioödem, rinit, konjunktivit, bronkospazm ve anafilaksi gibi erken tip (0-6 saat) reaksiyonların çoğundan IgE aracılı mekanizmalar sorumludur ve erken tip IgE aracılı reaksiyonların tanısında deri prik testi (DPT) ve intradermal deri testi (İDT)nde erken okuma kullanılmalıdır **(düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.
    - o Erken tip reaksiyonların bir kısmı non immünolojik mekanizmalarla mast hücre deşarjı sonucu gelişen reaksiyon olabilir ve IgE aracılı reaksiyon ile ayrımı yapılmalıdır. Non immünolojik mekanizmayla gelişen erken tip non alerjik aşırı duyarlılık reaksiyonlarında deri testlerinin tanısal değeri yoktur.
    - o İlaçlara karşı Tip 2 ve Tip 3 immün mekanizmalarla gelişen hematolojik (anemi, trombositopeni, lökopeni), renal (glomerülonefrit, interstisyel nefrit), ve otoimmün hastalıklar gibi organ spesifik durumlarda deri testlerinin tanısal değeri yoktur.
    - o T hücre aracılığıyla geliştiği düşünülen kontakt dermatit, makülopapüler ekzantem (MPE), fiks ilaç erüpsiyonu (FİE), simetrik ilaç ilişkili intertriginöz ve fleksural ekzantem (SDRIFE), eritema multiforme minör ve fotoalerjik reaksiyon gibi ağır olmayan reaksiyonların tanısında geç/çok geç okumalı İDT ve yama testi kullanılır **(düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.
    - o Akut jeneralize egzentamatöz püstülosis (AGEP), Eritema multiforme majör (EMMajor), Stevens-Johnson sendromu(SJS), toksik epidermal nekrolizis (TEN) ve DRESS, T hücre aracılığıyla gelişen ağır ilaç reaksiyonlarıdır. Bunların tanısında İDT yapılması sistemik reaksiyonu tetikleyebileceğinden risklidir. Bu hastalarda öncelikle yama testlerinin yapılması önerilir **(çok düşük/ zayıf pozitif öneri)**.



Şekil 1. İlaç reaksiyonlarında kronoloji. İlaç alerjilerinin ilk 1 saatte ortaya çıkıp çıkmamasına göre erken ve erken olmayan şeklinde ayrılması erken tip reaksiyonların 6 saate kadar uzanan geç fazını ve geç tip reaksiyonların 8-12 saat kadar hızlı başlayabilen akselere tiplerini yeterince yansıtmamaktadır. 1-6 saatler arasında çok değişik reaksiyonlar ortaya çıkabilir* (14,15).

Tablo 1. İlaç alerjilerinde fenotip ve endotipe göre test seçimi.

Reaksiyon kategorisi	Klinik Tablo	Ortaya çıkış zamanı	Deri testi yöntemi	Diğer in vivo test	İn vitro test
Tip I, ani tip (IgE)	Anafilaksi Flushing Eritematöz erüpsiyon Ürtiker/Anjioödem Rinit Konjunktivit Bronkospazm	Son dozdan 1-6 saat içinde	Prick test İntradermal test (erken ve geç okuma)	İlaç provokasyon testi	İlaç–spesifik IgE düzeyi(FEIA) Bazofil aktivasyon testi Serum triptaz
Ani tip (Non-immünolojik)	Ürtiker/Anjioödem Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	İlk 1-6 saat	Yok	İlaç provokasyon testi	Lökositten CysLT and 15-HETE salınımı Bazofil aktivasyon testi
Tip II, Sitotoksik (IgG ve kompleman)	Hemolitik anemi Trombositopeni Nötropeni Nefrit	İlaç başlandıktan sonra saatler, günler	Yok	Yok	Tam kan sayımı Coombs Testi
Tip III, (İmmün kompleks)	Serum hastalığı İlaç ateşi Vaskülit	İlaç başlandıktan sonra 7-21 gün	Yok	Yok	C3, C4, IC testi ANA, ANCA,RF, Histoloji
Tip IV (ad), (T-hücre aracılı)	Kontakt dermatit Makülopapüler ekzantem Eritema multiforme minör Fiks ilaç erüpsiyonu Simetrik ilaç ilişkili intertriginöz ve fleksural ekzantem(SDRIFE) Fotoalerjik reaksiyonlar Eksfolyatif dermatit* Yaygın büllöz fiks ilaç erüpsiyonu* Akut jeneralize egzentamatöz püstülosis(AGEP)* Eritema multiforme majör* Stevens-Johnson sendromu(SJS)* Toksik epidermal nekrolizis(TEN)* İlaç-İlişkili aşırı duyarlılık sendromu(DRESS) * Hepatitis(DILI)**	İlaç başlandıktan sonra birkaç saat- birkaç gün Ağır tablolarda birkaç hafta	Yama testi İntradermal testte geç (24,48,72. saatlerde) okuma Foto yama testi **DILI'de in vivo testler yapılmaz	İlaç provokasyon testi	HLA Allel incelemesi Lenfosit transformasyon testi Enzyme-linked immunosorbent spot assay(ELISpot)
Sınıflanamayan veya mekanizması bilinmeyen	Nonspesifik /eritematöz döküntü Gecikmiş ürtiker benzeri lezyon İzole kaşıntı (Sistemik bulgu yok)	Son dozdan 1-24 saat sonra	Prick test İntradermal testte erken(20 dk) ve geç(24-48-72 st) okuma Yama testi erken(20 dk) ve geç okuma	İlaç provokasyon testi	?

*Öncelikle yama testleri yapılmalıdır, intradermal testler risklidir. DILI: Drug-induced liver injury. (Ref: 7,12,14,17)

- T hücre aracılı organ spesifik reaksiyon olan "İlaç ilişkili karaciğer hasarı (DILI)" ve hepatitis durumlarında *in vivo* testler yapılmaz.
- Şüpheli ilaca karşı gelişen hafif dereceli reaksiyonun klinik tablosu çok net değilse veya kronoloji belirsizse hem IgE aracılı hem T hücre aracılı reaksiyonlar için önerilen bütün testler; yani prik testler, İDT'de erken ve geç okuma ve yama testlerin yapılması önerilmektedir **(düşük-çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.

Deri Testlerinde Kullanılacak İlaç Antijenlerinin Seçimi ve Testlerin Sırası

- İlaç alerjisi düşünülen bir kişide reaksiyondan önceki 10 gün içinde ve reaksiyon sırasında kullanılan bütün olası ilaçlar ile test yapılmalıdır (6.7). Eğer DRESS ve TEN/SJS söz konusuysa son 2 ay içinde kullanılan bütün ilaçlar ve reaksiyon başladıktan sonraki 1 hafta içinde verilen bütün ilaçlar ile test yapılması önerilmektedir (18).
- Ana ilaç molekülleri dışında ilaç içindeki yardımcı veya katkı maddeleri de gerekirse ayrı test edilmelidir **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.
- Alternatif tedavi olarak çapraz reaksiyon potansiyeli olan ilaç kullanımı planlanan olgularda bu ilaçlar ile de deri testleri ve negatifse provokasyon testleri yapılmalıdır (3,8).
- Deri testlerinin hangi sırayla yapılacağına karar verirken gelişen tablo, semptomların şiddeti ve testin tanısal amacı göz önüne alınmalıdır:
  - Erken tip IgE aracılı reaksiyonlarda ilaç alerjenleriyle önce prik test yapılır. Bu test negatifse İDT uygulanır. Şiddetli reaksiyon öyküsü olanlarda deri testleri öncesi ilaç spesifik IgE bakılması önerilir ve İDT için risk analizi yapılır (9). Bunların tümü negatifse ve kontrendikasyon yoksa ilaç provokasyon testiyle devam edilir **(düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (4,8).
  - Geç tip reaksiyonlardatestlerin sırasına klinik durum ve semptom şiddetine göre karar verilir;
    i. Yüksek riskli olmayan hastada standart olarak ilk gün yama testleri uygulanır ve aynı gün artan konsantrasyonlarda ilaç alerjenleriyle İDTler (erken reaksiyon şüphesi varsa ilk önce prik test, ardından İDT) yapılır. İDT 20. dk okumaları negatifse hasta yollanır ve testlerin uygulanmasından sonraki 24., 48., 72. saatlerde ve 7. günde İDT geç okumaları, 48., 72. (ve ±96. saatlerde) ve 7. günde yama testi okumaları yapılır. Bunların tümü negatifse ve kontrendikasyon yoksa, ilaç provokasyon testleriyle devam edilir **(düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (2,3,7,12,14)**.**
    ii. AGEP, EM majör, vaskülit, SJS, TEN ve DRESS gibi ağır reaksiyonlarda İDT yapılması sistemik reaksiyonu tetikleyebileceğinden risklidir. Bu tablolarda öncelikle yama testlerinin yapılması önerilir **(çok düşük/ zayıf pozitif öneri)**. Eğer negatifse, AGEP'de yüksek sulandırımda IDT ile devam edilebilir ancak diğerlerinde İDT kontrendikedir. Bu tablolarda ilaç provokasyon testleri de kontrendikedir **(çok düşük/ kuvvetli negatif öneri)** (2,3,7,12,18).

Deri Testlerinin Öngörü Değerleri

- Genel olarak deri testleri, irritan olmayan maksimum konsantrasyonlarda kullanılırsa, ilaç alerjilerinin tanısında düşük duyarlılık, ancak yüksek özgüllüğe sahiptir. Ancak özgüllüğü düşürmek pahasına duyarlılığı artırmak, yani bu konsantrasyonların üzerine çıkmak önerilmez (19).
- Testlerin negatif olması alerjiyi ekarte ettirmez ve kontrendikasyon yoksa ilaç provokasyon testleriyle devam edilmesi önerilir **(düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (12).
- Deri testlerinde ilaç antijeninin irritatif olmayan bir konsantrasyonunda elde edilen pozitif sonuç anlamlı olarak kabul edilir ve hastada ilaç alerjisinin doğrulandığı kabul edilir (7,12).
- Ancak uygun teknikler kullanıldığında dahi pozitif deri testi her zaman doğru tanıyı göstermeyebilir, ilaçla karşılaşma sonucu klinik semptomların ortaya çıkışının gösterilmesi gerekir (10). Ancak deri testi pozitif hastayı ilaçla karşılaştırmak etik bir yaklaşım olmadığından deri testlerinin pozitif prediktif değerleri belirsizdir.
- Gelişen reaksiyonun tipi, test öncesi tanı olasılığı, ilaç molekülü, reaksiyonla test arasındaki süre, kontrol

grubu kullanılıp kullanılmaması ve yama testinde taşıyıcının niteliği gibi faktörler tanıda testlerin değerini etkileyen faktörlerdir.

a) Erken Reaksiyon Testleri

- İlaç alerjisi tanısında prik testler en güvenli ancak orta derecede yararlı bir yöntemdir. İntradermal testler ise daha duyarlı bir yöntem olmakla birlikte bu test yüksek konsantrasyonlarda irritatif, yanlış pozitif reaksiyon oluşturma ve sistemik reaksiyona yol açma riski taşır (7,9).
- Genel olarak, erken tip reaksiyonlarda testlerin duyarlılığı geç tip reaksiyonlara göre daha yüksektir (2,3,14,19).
- Prik test, İDT'in erken ve geç okuma ve yama/foto-yama testlerinin tümünün birlikte ilaç alerjisi kesin tanısı için negatif prediktif değeri (NPD) % 80 ile %100 arasında, genellikle de % 80-90 civarında bulunmuştur (20-27). Bu nedenle, tüm deri testleri negatif bile olsa söz konusu ilacın sorumluluğu tamamen ekarte edilemeyeceğinden kontrendikasyon yoksa provokasyon testleriyle devam edilmelidir **(düşük-çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (2,6,7,12,13).
- Prik test ve İDT özellikle beta laktam antibiyotikler, bazı non beta laktam antibiyotikler, kas gevşeticiler, heparin, platin tuzları, lokal anestezikler, steroidler ve radyokontrast madde ile gelişen erken tip reaksiyonlarda orta-yüksek derecede duyarlılığa sahiptir **(düşük-çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (6,7,10,19,20,25).
- Betalaktam dışı ilaçlar için vücuttaki aracı metabolit ve reaksiyondan esas sorumlu immünojen(ler) bilinmediği için bunlarla yapılan deri testlerinin pozitif ve negatif prediktif değerleri suboptimal veya belirsizdir (8,20,22,23).

b) Geç Tip Reaksiyon Testleri

- Yama testleriyle en sık pozitiflik saptanan ilaçlar; antibiyotikler (özellikle aminopenisilinler, sefalosporinler, cotrimoxazole, clindamycin), karbamazepin ve diğer antiepileptikler, kortikosteroidler, heparin türevleri, diazepam, psödoefedrin ve kalsiyum kanal blokerleridir (7,11,18,19,23).
- En sık yama testi pozitifliği saptanan klinik tablolar; MPE, kontakt dermatit, fotodermatoz, AGEP, FİE ve DRESS'dir. Duyarlılık özellikle şiddetli büllöz erüpsiyonlarda (TEN, SJS) daha düşüktür (7,11,18,23,28).
- İDT te geç okuma ise özellikle MPE, kontakt dermatit, gecikmiş ürtiker ve FİE de yararlı olup en sık beta laktam ve bazı beta laktam dışı antibiyotikler, heparin deriveleri, steroidler, RKM ile pozitiflik bildirilmiştir (4,10,11,19,24,29).
- Geç tip ilaç alerjilerinde, IDT de geç okuma ve/veya yama testlerinin değerini araştıran çalışmalarda bu testlerin birlikte negatif prediktif değerlerinin %80-97,8 arasında değiştiği saptanmıştır (8,18,20,22,23).
- Değişik ilaçlarla reaksiyon öyküsü olan ancak test öncesi tanı olasılığının belirsiz olduğu hastalarda pozitif yama testi sıklığı farklı ilaç grupları için % 0,4 ile % 40 arasında değişmektedir (23,28). Buna karşılık olasılığın güçlü olduğu hasta grubunda yama/foto-yama testleri pozitifliği %43 ile 100 arasında bildirilmiştir (10,18,30-32).
- DRESS, AGEP veya SJS /TEN gelişen 134 vakayı içeren geniş birçok merkezli çalışmada, yama testleri pozitifliği; DRESS için %64, AGEP için % 58 ve SJS/TEN için %24 oranında pozitif olup en sık betalaktamlar, antiepileptikler, pristinamycin ve PPİ ilaçlar için saptanmıştır (18).
- Genel olarak geç tip reaksiyonların tanısında yama testi duyarlılığı, geç okunan İDT'ye göre daha düşüktür (7,11,12,19,23,29). Geç tip reaksiyon öyküsü olan ve sorumlu ilaçlarla yama testi negatif bulunan hastaların % 58' inde İDT pozitif bulunmuştur (10).
- Başka bir çalışmada ise tüm hastaların % 36'sında hem yama testi hem geç IDT pozitif, % 8'inde ise yama testi negatif ancak geç İDT pozitif bulunmuştur (33). Buna karşılık seyrek de olsa, İDT negatif olmasına rağmen sadece yama testleri pozitif bulunabilmektedir (18,31).
- Bu nedenle, geç tip reaksiyonların tanısında duyarlılığı artırmak için yama ve intradermal geç okuma testlerinin her ikisinin de yapılması önerilmektedir **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (19,28,29).

İlaç Alerjilerinin Tanısında Deri Testlerinin Uygulama Yöntemleri

A) Prik ve İntradermal Deri Testleri

Deri Prik Testi ve İntradermal Test İçin Genel Yaklaşım ve Önlemler

- İlaç antijenleriyle yapılan DPT ve İDT erken (20. dk) okuması, IgE aracılı reaksiyonların tanısında oldukça yararlı testlerdir. İntradermal testin geç (24., 48., 72. saatler) ve çok geç (7. gün) okumaları ise T hücre aracılı gecikmiş reaksiyonların tanısında kullanılır. Testlerin uygulanması konusunda farklı gruplar (ENDA ve ESCD) tarafından yayınlanan protokoller oldukça benzer olup ufak tefek değişiklikler söz konusudur (4,7,10,12,19,29,32).
- Testlerin reaksiyondan sonra 6 hafta ile 6-12 ay arasında yapılması önerilir. Testler, elektif bir zamanda veya tedavi endikasyonu olduğunda tedavi öncesi yapılabilir. Elektif testin bir sakıncası resensitizasyon olasılığıdır (yaklaşık % 2-10 olguda).
- Bazı ilaçlar test sonuçlarını etkileyebileceği için test öncesi kesilmelidir (Tablo 2).
- Çok acil durumlar dışında, test sırasında ateş, enfeksiyon, ciddi egzema, ürtiker/anjioödem bulgusu, aktif inflamasyon veya astım atağı vs gibi bir klinik tablo olmamalıdır.
- Gebelik test için kontrendikasyon, beta-bloker kullanımı kısmi kontrendikasyon oluşturur.
- Anafilaksi, AGEP, SJS, TEN ve DRESS gibi ağır reaksiyonlarda İDT yapılması sistemik reaksiyonu tetikleyebileceğinden risklidir.
- AGEP, SJS, TEN ve DRESS' de öncelikle yama testlerinin yapılması önerilir **(çok düşük/ zayıf pozitif öneri)**. Eğer negatifse, AGEP'de yüksek sulandırımda IDT ile devam edilebilir **(çok düşük/ zayıf pozitif öneri)** ancak diğerlerinde İDT kontrendikedir.
- Dermografizm varlığı sonuçların değerlendirilmesini bozabilir.
- İşlem, hastane ortamında ve resüsitasyon için uygun şartlarda yapılmalıdır.
- Hasta ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.
- Hasta işlem süresince ve sonrasında en az 1-2 saat yakın gözlemde tutulmalıdır.
- Standardize olmayan antijenlerle yapılan testler için yeterli sayıda (en az 20) kontrol grubu kullanılmalıdır **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

Prik Deri Testinin Yapılması ve Erken Reaksiyon Değerlendirilmesi:

- Deri prik testi, cildin perkütan olarak bir damla alerjen solüsyonu içinden delinmesiyle yapılır (Şekil 2).
- Kullanılacak en yüksek konsantrasyon irritan olmayan maksimum konsantrasyon olmalıdır (Tablo 3-11). Teste tablonun ağırlığına göre bu maksimum konsantrasyonun 1/100-1/10'u ile başlanıp giderek artırılabilir veya risk olmayan durumlarda seyreltme yapılmadan direkt maksimum konsantrasyonda yapılabilir.
- Test materyalleri ön kol volar yüze uygulanır.
- Pozitif kontrol olarak histamin (10 mg/ml) ve negatif kontrol olarak sulandırıcı kullanılır.

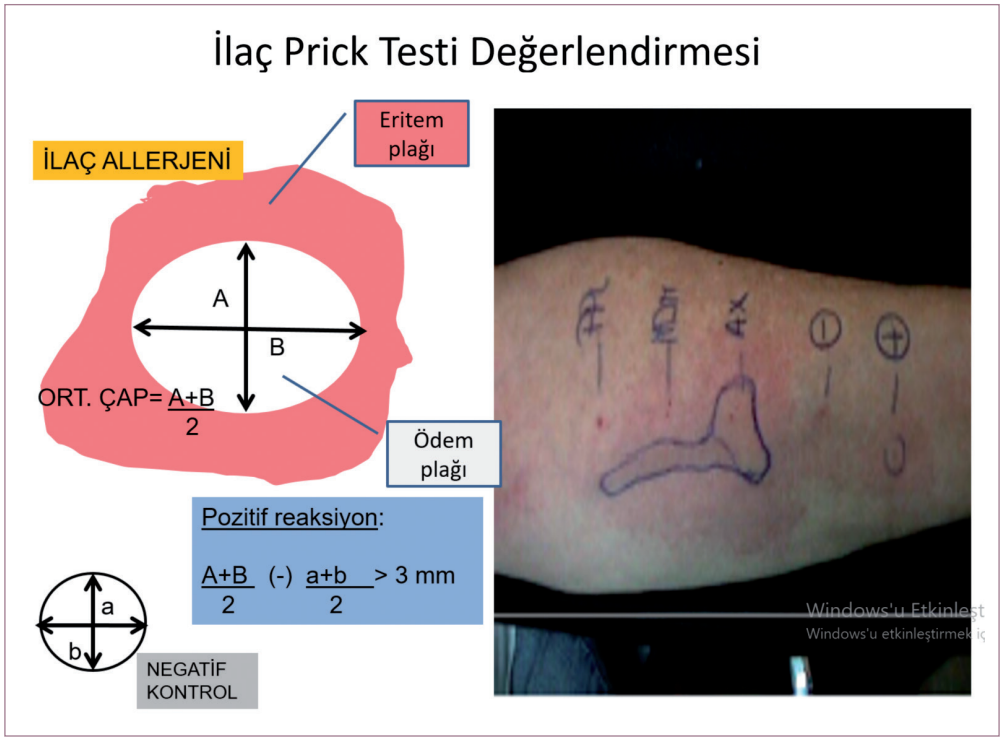
Tablo 2. Deri testlerinde reaktiviteyi azaltan ilaçlar ve önerilen kesilme süreleri (4,10)

	Erken Tip Reaksiyon Testleri (deri prik testi ve intradermal test)	Geç Tip Reaksiyon Testleri (yama testi ve intradermal testte geç okuma)
H1 antihistaminikler, İmipramin, fenotiyazin	5 gün	Gerekmez
β-adrenerjik ilaçlar	5 gün	Gerekmez
Uzun süreli sistemik glukokortikoid tedavi (>10 mg)	3 hafta	3 hafta
Kısa süreli yüksek doz (> 50 mg) sistemik steroid tedavi	1 hafta	1 hafta
Kısa süreli (< 50 mg) sistemik steroid tedavi	3 gün	3 gün
Test alanında topikal steroid tedavisi	7 gün	2 hafta

Tablo 3. Beta-laktam antibiyotiklerle IgE aracılı reaksiyon tanısında prik ve intradermal testler için kullanılması önerilen haptenler ve irritan olmayan maksimum konsantrasyonları*

Hapten	Prik ve intradermal test: Maksimum konsantrasyon	Birim
Majör antijenik determinant (PPL)	$5X10^{-5}$(Allergopharma®) 1,07 $X10^{-2}$(Diater®)	mMol/L mMol/L
Minör antijenik determinant karışımı (MDM)	$2X10^{-2}$(Allergopharma®) 1,5 (Diater®)	mMol/L mMol/L
Amoksisilin	20-25	mg/ml
Ampisilin	20-25	mg/ml
Benzilpenisilin	10.000	IU/ml
Sefotaksim, Seftriakson, Seftazidim, Sefoksitin, Sefuroksim, Sefaklor, Sefaleksin, Sefazolin, Sefatrizin	2 ve 20	mg/ml
Sefepim ve diğer sefalosporinler	2	mg/ml
Amoksisilin/klavulanat	20/4	mg/ml
Diğer penisilinler	20-25	mg/ml
İmipenem/silastatin	0.5/0.5	mg/ml
Meropenem	1	mg/ml
Aztreonam	2	mg/ml

*Belirtilen dozlar irritan olmayan maksimum dozdur. Hastanın hikayesine göre bu doz dilüe edilerek teste başlanır (örneğin maksimum konstantrasyonun1/1000 i ile başlanıp, 1/100'ü, 1/10'u ve maks konsantrasyon şeklinde devam edilebilir)



Şekil 2. İlaç prick testinin değerlendirilmesi.

- İşlemden 15-20 dk sonra değerlendirme yapılır.
- Alerjen cevaplarından önce histamin cevabının yeterli olduğundan emin olunmalıdır; eritemle birlikte en az 5 mm ödem plağı varlığı yeterli histamin cevabını gösterir.
- Negatif kontrolün ödem çapı ve ilaç alerjeni için hem eritem hem ödem çapı ölçülür.
- **Pozitiflik tanımı:** Alerjen uygulama yerinde ödem plağının ortalama çapı negatif kontrolün ödem çapına göre 3 mm'nin üstündeyse ve eritem buna eşlik ediyorsa reaksiyon pozitif kabul edilir.

Tablo 4. Beta-laktam Dışı Antibiyotikler ile ortaya çıkan IgE aracılı reaksiyonlar için Prik ve İntradermal Testlerin irritan olmayan maksimum konsantrasyonları*

	Tam konsantrasyon (tedavi konsantrasyonu)	Prik test: maksimum konsantrasyon	İntradermal test: maksimum konsantrasyon*
Tobramisin	40 mg/ml	Sulandırılmadan	4 mg/ml (1/10 sulandırma)
Tikarsilin	200 mg/ml	Sulandırılmadan	20 mg/ml (1/10 sulandırma)
Klindamisin	150 mg/ml	Sulandırılmadan	15 mg/ml (1/10 sulandırma)
Gentamisin	40 mg/ml	Sulandırılmadan	4 mg/ml (1/10 sulandırma)
Levofloksasin**	25 mg/ml	5 mg/ml	0,025 mg/ml (1/1000 sulandırma)
Siprofloksasin	2 mg/ml	-	0,006 mg/ml (1/300 sulandırma)
Eritromisin**	10-50 mg/ml	Sulandırılmadan	0,01-0,05 mg/ml (1/1000 sulandırma)
Klaritromisin	50 mg/ml	Sulandırılmadan	0,05 mg/ml (1/1000 sulandırma)
Azitromisin**	100 mg/ml	Sulandırılmadan	0,01 mg/ml (1/10 000 sulandırma)
Vankomisin**	50 mg/ml	Sulandırılmadan	0,005 mg/ml (1/10 000 sulandırma)
Ko-trimoksazol	80 mg/ml	Sulandırılmadan	0,8 mg/ml (1/100 sulandırma)
Rifampisin**	60 mg /ml	-	0,002 mg/ml (1/30 000 sulandırma)

*Belirtilen dozlar irritan olmayan maksimum dozdur. Hastanın hikayesine göre bu doz dilüe edilerek teste başlanır (örneğin maksimum konstantrasyonun1/1000'i ile başlanıp, 1/100'ü, 1/10'u ve maks konsantrasyon şeklinde devam edilebilir)
**Nonspesifik olarak irritant reaksiyonu yüksek olan ilaçlar

Tablo 5. NSAİİ lar ile oluşan IgE aracılı reaksiyonlar için bazı NSAİİ'lerin deri prik ve intradermal testinde irritan olmayan maksimum konsantrasyonları*

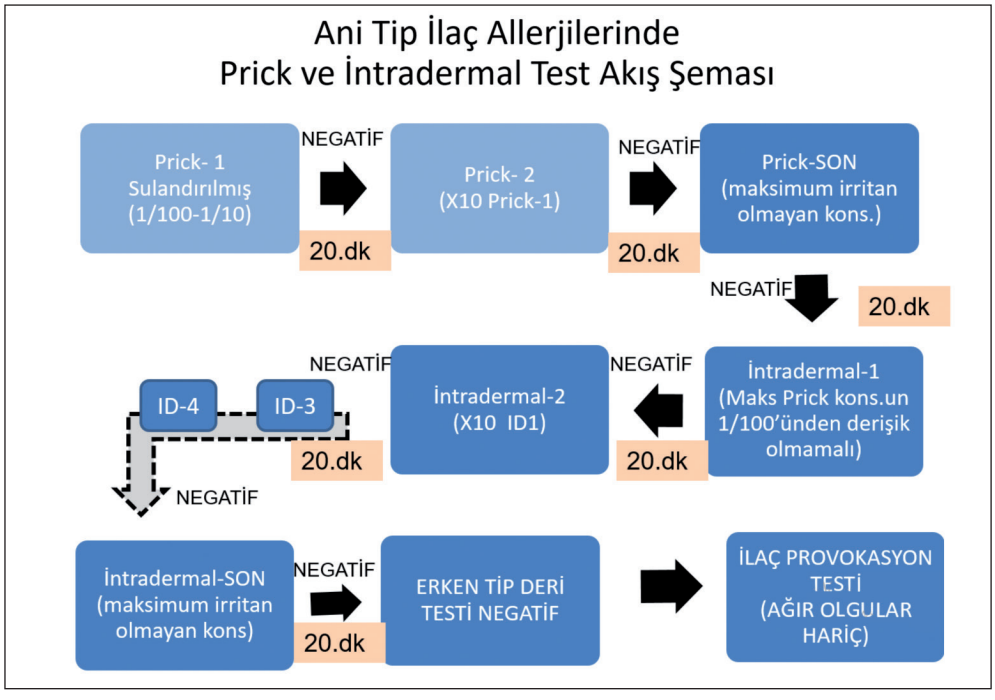
İlaç	Prik Test		İntradermal Test	
	Dilüsyon	Maksimum konsantrasyon (mg/ml)	Dilüsyon	Maksimum konsantrasyon (mg/ml)
Metamizol ve parasetamol	Sulandırılmamış toz ilaç	-	1/100	0,1 mg/ml
Diklofenak	Sulandırılmamış toz ilaç	-	1/10	-

*Belirtilen dozlar irritan olmayan maksimum dozdur. Hastanın hikayesine göre bu doz dilüe edilerek teste başlanır (örneğin maksimum konstantrasyonun1/1000 i ile başlanıp, 1/100'ü, 1/10'u ve maks konsantrasyon şeklinde devam edilebilir)

- Ortalama çapın bulunması için en geniş çapla, buna ortasından dik olan çapın ortalaması alınır.
- Bütün olgularda prik test yapıldıktan 24 saat sonra bir ekstra okuma daha yapılmasını öneren merkezler de vardır (9,10).
- Herhangi bir konsantrasyon basamağında gelişen pozitif reaksiyon sonucu, ilaç alerjisi olarak kabul edilir ve test sonlandırılır. Reaksiyon negatifse bir üst konsantrasyonuna geçilir.

İntradermal Deri testinin Yapılması ve Erken Reaksiyonun Değerlendirilmesi:

- İntradermal test, prik testten daha duyarlı bir testtir ancak yanlış pozitif/irritan reaksiyonlara ve anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir.
- Prensip olarak önce prik testler uygulanır, prik testler negatif ise intradermal testlere geçilir (Şekil 3).
- Kullanılacak en yüksek konsantrasyon irritan olmayan maksimum konsantrasyon olmalıdır (Tablo 3-11). Teste tablonun ağırlığına göre bu maksimum konsantrasyonun 1/1000 veya 1/100'u ile başlanıp (1/100'den daha konsantre solüsyon ile başlanmaz) giderek artırılır, maksimum non irritan konsantrasyon aşılmaz **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- İntradermal test seri dilüsyonları mümkünse laminar akım altında steril ortamda hazırlanır ve 2 saatten fazla bekletilmez.
- Ön kol volar yüzü tercih edilir, ancak sırt veya üst kol bölgesine de yapılabilir.
- Uygulama için 1 ml lik tüberkülin enjektörü ve 0.5mmX16 mm'lik iğnesi kullanılır**.**
- Önce negatif (ilacın çözücü solüsyonu, %0,9 SF) ve pozitif (histamin intrakütan, 1 mg/ml) kontroller konulur.
- Sadece uygulanacak miktarda alerjen solüsyonu enjektöre çekilir.
- İğne ucu yukarı bakar şekilde 0.02-0.05 ml steril alerjen solüsyonu 3 mm çapta bir baloncuk (bleb) oluşturacak şekilde intradermal olarak verilir.
- Enjeksiyonla oluşturulan bleb alanın sınırları hemen çizilir ve çapı ölçülüp kaydedilir.
- Daha sonra 20. dakikada test alanı ve pozitif kontrol değerlendirilir.
- Pozitif kontrolde reaksiyonun yeterli olduğundan emin olunmalıdır (eritemle birlikte en az 5 mm ödem plağı olmalı).



Şekil 3. Erken tip ilaç alerjilerinde test akış şeması.

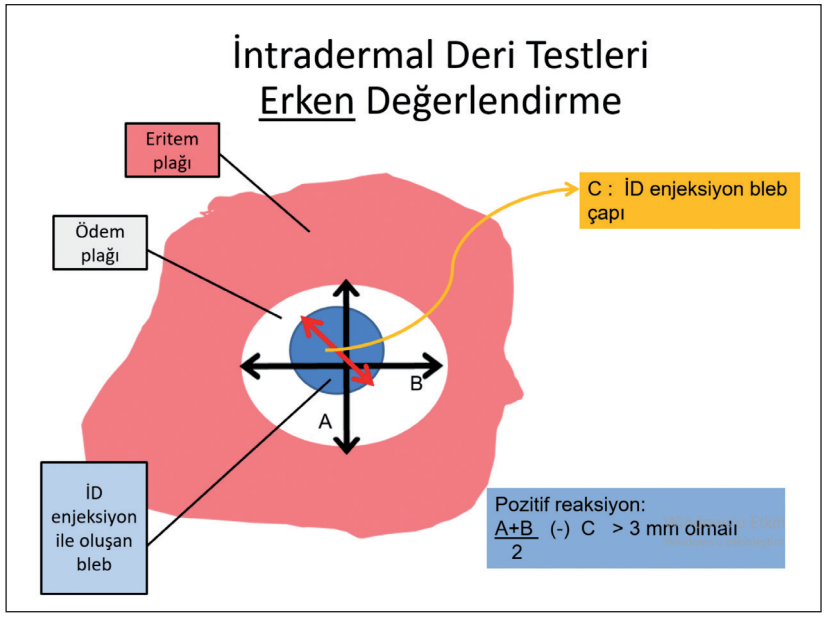
- Değerlendirme için ilaç alerjeni ile gelişen reaksiyonun ödem ve eritem sınırları çizilir (istenirse şeffaf banda geçirilir), çaplar ölçülür ve ortalama ödem çapı hesaplanır (Şekil 4).
- **Pozitiflik tanımı:** ENDA grubu kriterlerine göre ilaç alerjeniyle oluşan ortalama ödem çapı, enjeksiyon şişliğinin (bleb) ilk çapına göre 3 mm ve üstünde artış gösteriyorsa ve eritem plağı eşlik ediyorsa reaksiyon pozitif kabul edilir (negatif kontrol sonucu negatif olmalıdır) (19) (Şekil 4).
- Herhangi bir konsantrasyon basamağında gelişen pozitif reaksiyon sonucu, ilaç alerjisi olarak kabul edilir ve test sonlandırılır. Reaksiyon negatifse bir üst İDT konsantrasyonuna geçilir (2,4,6,19).

İntradermal Deri Testinde Geç Reaksiyonun Değerlendirilmesi:

- Yapılmış olan İDT'in geç (24., 48., ve 72.saatler) değerlendirmesi yapılır **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Son yıllarda yapılan çalışmalar 7. günde bir değerlendirme daha yapılmasının (çok-geç okuma) test duyarlılığını artırdığını göstermiştir**.** İlk 72 saatteki değerlendirmelerde negatif olup 6-7. günlerde deri testi pozitifliği gösteren vakalar olabilmektedir (11,34).
- Eritem ve papülasyon/endürasyonun çapının değerlendirmesi yanı sıra morfolojik tanımlama da yapılmalıdır: Lezyon morfolojisi "sadece eritem", "eritamatöz şişlik", "eritematöz endürasyon", "papül ve/veya vezikülasyon ile birlikte egzema" şeklinde belirtilmelidir.
- **Pozitiflik tanımı:** İntradermal test geç okumasında pozitiflik kriteri olarak 2 farklı yaklaşım vardır:
  a) Palpabl endürasyonla birlikte eritem varlığı (ESCD) (10,29) veya,
  b) Endüre eritem çapının 5 mmden fazla olması (ENDA) (7,19,32)
- Halen pozitiflik tanımı için ikinci kriter (ENDA) daha fazla kullanılmaktadır. Ancak, ortak kabul gören bir kriter yoktur ve mutlaka foto-dökümantasyonun da yapılması önerilir (7,8,11).

Prik ve İntradermal Test Alerjen Konsantrasyonları

- Pek çok ilaç preparatı sulandırılmadan intradermal uygulandığında hem hasta hem kontrollerde irritan yanıta yol açabilir, bu durum prik testlerde daha nadirdir. Optimal test konsantrasyonu, bir ilacın kontrol grubunda herhangi bir irritan reaksiyona yol açmadığı en yüksek (maksimum) konsantrasyonudur.
- Beta laktam antibiotikler, beta laktam dışı antibiyotikler, perioperatif ilaçlar, bazı NSAİİ'lar ve diğer bazı ilaçlarla DPT ve İDT'ler için irritan olmayan maksimum konsantrasyonlar yayınlanmıştır **(düşük-çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (3,6,7,19,20,35-39), (Tablo 3-11).



Şekil 4. İlaç intradermal testinin erken değerlendirilmesi.

Tablo 6. Anestezide kullanılan ilaçlar için Prik ve İntradermal Testlerin irritan olmayan maksimum konsantrasyonları*

İlaç	Tam konsantrasyon (tedavi konsantrasyonu)	Prik test: maksimum konsantrasyon	İntradermal test: maksimum konsantrasyon*
Atrakuryum	10 mg/ml	1 mg/ml (1/10 sulandırma)	0,01 mg/ml (1/1000 sulandırma)
Sisatrakuryum	2 mg/ml	2 mg/ml (sulandırılmadan)	0,02 mg/ml (1/100 sulandırma)
Mivakuryum	2 mg/ml	0,2 mg/ml (1/10 sulandırma)	0,01 mg/ml (1/200 sulandırma)
Pankuronyum	2 mg/ml	2 mg/ml (sulandırılmadan)	0,04 mg/ml (1/50 sulandırma)
Rokurunyum	10 mg/ml	10 mg/ml (sulandırmadan)	0,05 mg/ml (1/200 sulandırma)
Vekuronyum	2 mg/ml	2 mg/ml (sulandırılmadan)	0,04 mg/ml (1/50 sulandırma)
Suksametonyum	50 mg/ml	10 mg/ml (1/5 sulandırma)	0,5 mg/ml (1/100 sulandırma)
Midazolam	5 mg/ml	5 mg/ml (sulandırmadan)	0,25-0,5 mg/ml (1/10-1/20 sulandırma)
Propofol	10 mg/ml	10 mg/ml (sulandırmadan)	1 mg/ml (1/10 sulandırma)
Tiyopental	25 mg/ml	25 mg/ml (sulandırmadan)	2,5 mg/ml (1/10 sulandırma)
Fentanil	0,05 mg/ml	0,05 mg/ml (sulandırmadan)	0,005 mg/ml (1/10 sulandırma)
Alfentanil	0,5 mg/ml	0,5 mg/ml (sulandırmadan)	0,05 mg/ml (1/10 sulandırma)
Remifentanil	0,05 mg/ml	0,05 mg/ml (sulandırmadan)	0,005 mg/ml (1/10 sulandırma)
Sulfentanil	0,005 mg/ml	0,005 mg/ml (sulandırmadan)	0,0005 mg/ml (1/10 sulandırma)
Morfin	10 mg/ml	1 mg/ml (1/10 sulandırma)	0,01 mg/ml (1/1000 sulandırma)
Ketamin	10 mg/ml	10 mg/ml (sulandırmadan)	0,25-1 mg/ml (1/0-1/40 sulandırma)
Etomidat	2 mg/ml	1 mg/ml (sulandırmadan)	0,2 mg/ml (1/10 sulandırma)
Bupivakain	2,5 mg/ml	2,5 mg/ml (sulandırmadan)	0,25 mg/ml (1/10 sulandırma)
Lidokain	10 mg/ml	10 mg/ml (sulandırmadan)	1 mg/ml (1/10 sulandırma)
Mepivakain	10 mg/ml	10 mg/ml (sulandırmadan)	1 mg/ml (1/10 sulandırma)

*Belirtilen dozlar irritan olmayan maksimum dozdur. Hastanın hikayesine göre bu doz dilüe edilerek teste başlanır (örneğin maksimum konstantrasyonun1/1000 i ile başlanıp, 1/100'ü, 1/10'u ve maks konsantrasyon şeklinde devam edilebilir)

Tablo 7. Kemoterapötikler için Prik ve İntradermal Testlerin irritan olmayan maksimum konsantrasyonları*

Kemoterapötikler	Prik(mg/ml)	İntradermal(mg/ml)
Carboplatin	10	1
Cisplatin	1	0,1
Oxaliplatin	3-5	0,3-0,5
Etoposid	20	0,2
Taksanlar	1	0,001-0,01

* *Belirtilen dozlar irritan olmayan maksimum dozdur. Hastanın hikayesine göre bu doz dilüe edilerek teste başlanır (örneğin maksimum konstantrasyonun1/1000 i ile başlanıp, 1/100'ü, 1/10'u ve maks konsantrasyon şeklinde devam edilebilir)

Tablo 8. Biyolojik ajanlar için Prik ve İntradermal Testlerin irritan olmayan maksimum konsantrasyonları*

Biyolojik maddeler	Prik(mg/ml)	İntradermal (mg/ml)
Adalimumab	50 (sulandırmadan)	50 (sulandırılmadan)
Etanercept	5 (1/10)	5 (1/10 sulandırma)
Infliksimab	10 (sulandırmadan)	10 (sulandırılmadan)
Omalizumab	1,25 mcg/ml (sulandırmadan)	1,25 mcg/ml(sulandırmadan)

*Belirtilen dozlar irritan olmayan maksimum dozdur. Hastanın hikayesine göre bu doz dilüe edilerek teste başlanır (örneğin maksimum konstantrasyonun1/1000 i ile başlanıp, 1/100'ü, 1/10'u ve maks konsantrasyon şeklinde devam edilebilir)

Tablo 9. Proton pompa inhibitörlerinin Prik ve İntradermal Testlerin irritan olmayan maksimum konsantrasyonları*

İlaç	Prik	İntradermal (mg/ml)
Omeprazol	40 mg/ml (Sulandırmadan)	**4 (1/10)**
Pantoprazol	40 mg/ml (Sulandırmadan)	**4 (1/10)**
Esomeprazol	40 mg/ml (Sulandırmadan)	**4 (1/10)**

*Belirtilen dozlar irritan olmayan maksimum dozdur. Hastanın hikayesine göre bu doz dilüe edilerek teste başlanır (örneğin maksimum konstantrasyonun1/1000 i ile başlanıp, 1/100'ü, 1/10'u ve maks konsantrasyon şeklinde devam edilebilir)

Tablo 10. Heparonidler için Prik ve İntradermal Testlerin irritan olmayan maksimum konsantrasyonları*

İlaç	Miktar	Prik Test	İntradermal Test
UFH	5000 IU/ml	Sulandırmadan	50-500 IU/ml (1/10 -1/100 sulandırma)
Enoksaparin	1000 IU/ml	Sulandırmadan	1-10 IU/ml (1/10 -1/100 sulandırma)
Nadroparin	9500 IU/ml	Sulandırmadan	0.9-9.5 (1/10 -1/100 sulandırma)
Dalteparin	10000 IU/ml	Sulandırmadan	1-10 IU/ml (1/10 -1/100 sulandırma)
Tinzaparin	28571 IU/ml	Sulandırmadan	1-10 IU/ml (1/10 -1/100 sulandırma)
Fondaparinuks	5 mg/ml	Sulandırmadan	0,005-0,05 IU/ml (1/10 -1/100 sulandırma)

*Belirtilen dozlar irritan olmayan maksimum dozdur. Hastanın hikayesine göre bu doz dilüe edilerek teste başlanır (örneğin maksimum konstantrasyonun1/1000 i ile başlanıp, 1/100'ü, 1/10'u ve maks konsantrasyon şeklinde devam edilebilir)

^Etken maddenin Türkiye'de piyasada bulunana ticari formları baz alınmıştır.

Tablo 11. Çeşitli ilaçların Prik ve İntradermal Testlerin irritan olmayan maksimum konsantrasyonları*

	Tam konsantrasyon (tedavi konsantrasyonu)	Prik test: maksimum konsantrasyon	İntradermal test: maksimum konsantrasyon*
Radyokontrast madde	-	sulandırılmadan	1/10 sulandırma
Gadolinyum	-	sulandırılmadan	1/10 sulandırma
Klorheksidin diglikonat	0,5 mg/ml	0,5 mg/ml sulandırılmadan	0,005 mg/ml 1/100 sulandırma
İnsülin		sulandırılmadan	1/100 sulandırma
Prednizon		30 mg/ml	0,4-4
Deksametaszon		4 mg/ml	0,04-0,4
Hidrokortizon		1 mg/ml	0,04-0,4
Metilprednizolon		40 mg/ml	1-10
Budezonid		0,25 mg/ml	0,4-4

*Belirtilen dozlar irritan olmayan maksimum dozdur. Hastanın hikayesine göre bu doz dilüe edilerek teste başlanır (örneğin maksimum konstantrasyonun1/1000 i ile başlanıp, 1/100'ü, 1/10'u ve maks konsantrasyon şeklinde devam edilebilir)

- Tablolarda yer alan bu konsantrasyonların kullanılması testin özgüllüğünü artırır, ancak duyarlılıkları değişkendir.
- Makrolid ve kinolon deri testlerinin, yayınlanmış nonirritan konsantrasyonlarda bile yüksek sıklıkta yanlış-pozitif sonuç verdikleri için yararları şüphelidir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (20,36,40).
- Standardize olmayan deri testi alerjenleri kullanılacaksa, öncesinde yeterli sayıda kontrolde (kontrol grubu tanımı: İlacı daha önce kullanmış ve tolere eden en az 10 kişi ve hiç kullanmamış en az 10 kişi) giderek artan konsantrasyonlarda prik ve intradermal testler yapılmalıdır **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (1,7,10,36). Bu şekilde irritan reaksiyona veya intrensek histamin deşarjına neden olmayan en yüksek optimal test konsantrasyonu belirlenmeli ve hastalarda kullanılacak en yüksek konsantrasyon bu olmalıdır. Hedeflenen özgüllük % 95'in üzeri olmalıdır.
- Testlerin tanısal özgüllüğü açısından bu yaklaşım ideal olmakla birlikte etik nedenlerle kontrol grubu oluşturmak güç olup etik kurul onayı gereklidir. Ancak daha önce alerji şüphesi nedeniyle test yapılan ve negatif bulunan kişiler kontrol olarak alınabilir (10).
- Öte yandan, uygun teknik ve ilaç konsantrasyonu kullanıldığında pozitif deri testi tanı koydurur ve riskli olan provokasyon testinin yapılmasına gerek kalmaz.
- Beta laktam alerjisi şüphesi olan hastalarda optimal test duyarlılığı için DPT ve İDT'lerde majör antijenik determinant (Majör AD) , minör antijenik determinant (Minör AD), benzyl penicilin/Penisilin G (BP), aminopenisilinler (amoksilin, ampisilin) ve şüphe edilen diğer beta laktam alerjeni (üreidopenisillin, sefalosporin, karbapenem, aztreonam, veya klavulanik asit) birlikte kullanılmalıdır **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (3,8,31,33,36,38,39,41) (Tablo 3).
- Spesifik standardize deri testi kitleri sadece penisilinler için mevcuttur.
- Penicilloyl-poly-lysine (PPL, Pre-Pen™, AllerQuest LLC, USA) ve benzylpenicilloyl-octa-L-lysine (BP-OL, DAP™, Diater, Spain) günümüzde piyasada bulunan majör determinant preparatlarıdır (41,42).
- Minör determinantlar için ABD de ticari olarak bulunabilen tek minör AD benzilpenisilindir. Avrupa'da ise ticari olarak bulunan minör determinantlar benzil penisilin (Penisilin G) ve sodyum benzylpenilloate (MD, 0,5 mg/ml, DAP®)'dır (41,42).
- Gözden kaçırılmaması gereken bir nokta Diater kitlerinde daha önce bulunan ve benzylpenicillin, benzyl penicilloic acid, and sodium benzylpenicilloate antijenlerini içeren minör determinant karışımı (MDM) artık üretilememektedir. Bunun yerini sadece benzylpenicilloate (MD, 0.5 mg/ml, DAP®) içeren ve adına MD denilen antijen almıştır. Bu nedenle, önemli

bir minör determinant olan penisilin G mutlaka beta laktam test panelinde yer almalıdır (42,43).

- Panelde mutlaka yer alması gereken amoksilin için de ticari kit mevcuttur (DAP®-AMOXICILLIN, Diater, İspanya). Ayrıca, şüphe edilen hastalarda ticari olarak üretilen klavulunik asit antijeni (DAP®Clavulanic, Diater, İspanya) de test paneline eklenmelidir (39,41,44), (Tablo 3).
- Ülkemizde 2017 yılından beri DAP kitleri temin edilebilmektedir.
- ABD de üretilen preparatların irritan potansiyelinin daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür ancak irritan olmayan konsantrasyonlar yayınlanmıştır (44).
- Penisilinler dışındaki ilaçlar için deri testlerinde piyasada bulunan ticari preparatlar kullanılmak zorundadır (8-10,19,20,36). Deri prik testi her çeşit ilaç formu ile yapılabilirken İDT için söz konusu ilacın sadece steril parenteral, özelikle de intravenöz formu kullanılabilir. İntradermal test solüsyonları mümkün olduğu kadar steril koşullarda hazırlanmalı ve uygulanmalıdır**.**
- DPT ve İDT için kullanılacak alerjenler taze olarak testlerin yapılacağı gün hazırlanmalıdır.
- Parenteral (IV) ilaçlar %0,9 SF ile sulandırılır. Suda çözünür olmayan ilaçlar için dimethy-sulfoxide (DMSO) ile stok solüsyon hazırlanıp daha sonraki sulandırmalar %0,9 SF ile yapılabilir. Bu durumda negatif kontrol olarak aynı konsantrasyonda DMSO kullanılır (10).
- İlaç tablet, kapsül veya topikal formda mevcutsa sadece DPT yapılabilir. Standardize bir protokol olmamakla birlikte genel uygulamada prik test için tablet **v**eya kapsül içeriği iyice ezilip toz haline getirildikten sonra %0,9 SF içinde çözündürülüp maksimum konsantrasyon elde edilmeye çalışılmalı ve metodun kaydı yapılmalıdır. Test konsantrasyonları mg ilaç/ml sulandırıcı şeklinde hesaplanmalıdır (7,10).

Prik ve İntradermal Testlerde Yanlış Pozitiflik ve Negatiflik Nedenleri

Hiçbir test kusursuz değildir**.** Test sonuçları değerlendirilirken yanlış negatiflik ve pozitifliğe yol açabilecek nedenler de akılda tutulmalı ve hem uygulamada hem sonuçların değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulmalıdır (1,4,7,10).

Prik ve İntradermal Test için Yanlış Pozitiflik Nedenleri

1. Hasta duyarlanmıştır ve düşük affinitede spesifik IgE antikorlarına sahiptir ancak klinik olarak reaksiyon vermez.
2. İlaç spontan mast hücre degranülasyonuna neden oluyordur (örneğin opiatlar ve kinolonlar)
3. Test solüsyonu gereğinden fazla konsantredir ve mast hücrelerinin nonspesifik irritasyonuna neden olarak reaksiyon oluşturuyordur.
4. Dermografizm veya kronik ürtikeri olan hastada cilt travmasına bağlı reaksiyon gelişiyordur.
5. Çözücü, preservatif (fenol, gliserol, vs) veya kontaminantlara karşı reaksiyon vardır.
6. Sonuçlar yanlış değerlendiriliyordur (örneğin ödem yerine eritem).
7. Standardize olmayan antijen için kontrol grubu kullanılmamıştır.

Prik ve İntradermal Test için Yanlış Negatiflik Nedenleri

- Antijen gereğinden az miktarda uygulanmıştır (fazla sulandırma, depolanma sırasında potens kaybı, vs).
- Test uygulama tekniği yanlıştır.
- Önerilen antijen serisinin tümü kullanılmamıştır (şüphelenilen ilaç dahil).
- Reaksiyonu oluşturan ana ilaç değil metaboliti ise ve metabolizma karaciğerde gerçekleşiyorsa veya 20 dk lık süre yetersizse test negatif bulunur.
- Kullanılan ilaçlarla reaksiyon baskılanmıştır.
- Reaksiyon yanlış değerlendirilmiş veya yanlış skorlama sistemleri kullanılmıştır.
- İlaç reaksiyonu gelişirken var olan önemli kofaktörler (viral enfeksiyonlar, ilaç-ilaç etkileşimleri vs) deri testleri yapılırken ortadan kalkmıştır.

- Söz konusu antijenin immün sisteme sunumu epikütanöz, oral veya parenteral uygulamalarda farklı şekillerde gerçekleşiyordur.
- Deri testi mast hücrelerinin degranüle olduğu ve henüz toparlanamadığı süreçte yapılmıştır.
- Gelişmiş olan ilaç reaksiyonuyla test arasındaki süre gereğinden uzundur (IgE aracılı reaksiyonlar için penisilin, amoksilin ve sefalosporin deri testlerinin %50 ile 100'ü 1-5 yılda negatifleşebilir).

B) İlaçlar ile Yama (Patch) ve Foto Yama Testleri

Yama Testi İçin Genel Yaklaşım ve Önlemler

- Yama testleri gecikmiş tip T hücre aracılı ilaç reaksiyonlarının tanısında kullanılır **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (1,7,11,28,42,45).
- Yama testlerinin gelişen ilaç reaksiyonu düzeldikten en az 1 ay sonra yapılması, tercihen 6 ayı aşmaması önerilmektedir**.**
- DRESS tanılı olgularda her inflamatuar stimulus virüs reaktivasyonuna yol açabileceğinden DRESS tablosu düzeldikten en az 6 ay sonra yama testi yapılması önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (18,30).
- Diğer ağır reaksiyonlarda uzun süreli sistemik steroid kullanımı söz konusu olduğunda reaksiyondan 6-12 ay sonra test yapılabilir (18).
- Testler öncesi belli ilaçlar, özellikle kortikosteroidler kesilmelidir (Tablo 2).
- Hasta immünsupresif (örn siklosporin, MTX, mycofenolate) tedavi altında olmamalıdır.
- Çok acil durumlar dışında hastada o esnada ateş, enfeksiyon, ciddi egzema veya aktif inflamasyon olmamalıdır.
- Hasta en az son 4 haftadır güçlü UV ışını almamış (örneğin deniz kenarında tatil) olmalıdır.
- Hasta ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.
- Özellikle beta laktam antibiyotikler ve NSAİİ ile gelişen ve mekanizması net olmayan reaksiyonlarda yapılan yama testi sonrası ilk bir saat içinde ani reaksiyonlar ve anafilaksi gelişebileceğinden hasta test sonrası en az 1 saat gözlemde tutulmalıdır (1).
- Yama testleri taşıyıcı ve konsantrasyonları için henüz yeterince deneyim ve standardizasyon olmadığı için kendimizin hazırladığı (home-made) yama test alerjenleri için en az 10 (ideal olarak ≥ 20) kişilik kontrol grubu kullanılması ve sağlıklı kişilerde maksimum nonirritan konsantrasyonun belirlenmesi en doğru yaklaşımdır **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (1,11,28).

Yama Testinin Uygulanması ve Değerlendirilmesi

- Yama test uygulama prensipleri ESCD ve ENDA grupları tarafından yayınlanmıştır (1,7,10,11,28, 29,42,45,46).
- Yama test için gerekli materyaller: İlaç preparatları, saf ilaç, alüminyum veya polietilen odacık, filtre kâğıdı, hipoalerjenik bant, beyaz vazelin, su, mermer havan, hassas terazi, mikropipet, spatula, işaret kalemi.
- Yama testlerinde potansiyel ilaç alerjenleri ve kontrol materyali alüminyum (Finn chamber, Epitest, Tuusula, Finlandiya) veya inert polietilen plastik (IQ Chamber, Chemotechnique, İsveç) odacıklar içinde ve irritan olmayan konsantrasyonlarda hastanın cildine hipoalerjenik bir bantla yapıştırılır**.**
- Bazı hastalarda alüminyum metale karşı reaksiyon gelişebileceğinden inert polietilen plastik daha avantajlı olabilir.
- İlaç alerjenlerine ek olarak ilacın karıştırıldığı taşıyıcı (vehicle) materyal (örnek: vazelin, alkol, su) negatif kontrol olarak konulmalıdır (47). Pozitif kontrol kullanılmaz.
- İşlem yeri üst sırt bölgesi olup temiz, lezyonsuz ve tedavi uygulanmamış olmalı ve alkolle temizlik yapılmamalıdır.
- Yamaların sırt orta hattına veya skapulalar üzerine uygulanmasından kaçınılmalıdır. Üst sırt bölgesi kullanılamıyorsa üst kola da uygulanabilir.
- Fiks ilaç erüpsiyonunda ve SDRIFE' de test uygulaması lezyonlu alana da yapılır.
- Diğer cilt tutulumlarında da (örn TEN, SJS, MPE) önceden etkilenmiş alana uygulama daha iyi sonuç verebilir (28).

İşlem sırasıyla şu şekilde uygulanır:

- Yama testi ünitesi (odacıklar içeren yapışkan bant ("Finn chamber", "IQ chamber", vb.)) masa üzerine konulup koruyucu sağ veya sol köşesinden kaldırılır.
- Koruyucu aşağıya doğru kıvrılarak ve bant geriye doğru çekilerek bütün odacıkların uygun konuma gelmesi sağlanır.
- Test materyalleri (uygun taşıyıcı içindeki alerjenler ve negatif kontrol), sağ üst köşeden başlanarak, test ünitelerindeki sığ odacıkların içlerine dikkatli bir şekilde konulur.
- Test ünitesi hastanın sırtına uygulandığı zaman sağ üst köşenin sol üst köşe olacağı unutulmamalıdır.
- Herhangi bir karışıklığı tümüyle ortadan kaldırmak için, yama testi ünitesinin sol üst köşesi, henüz koruyucu tabakasından ayrılmadan işaretlenebilir.
- Gecikmiş tip alerjinin ortaya çıkarılmasında kritik faktör birim alana uygulanan antijen dozu olduğu için kutucuklara konan ilaç alerjen miktarı önemlidir.
- Sıvı formdaki alerjenler uygulanırken, odacık içine (odacığın biçimine göre yuvarlak ya da kare biçiminde olan ve test materyalleri içinde bulunan) filtre kâğıdı yerleştirilir.
- Filtre kağıdına mikropipetle alerjen solüsyonu 30 mikrolitre/cm^2; yani 8 mm Finn chamber için 15 mikrolitre, IQ chamber için 20 mikrolitre damlatılır. Kağıdın aşırı ıslanmamasına dikkat edilmelidir. (46,48).
- Vazelin içinde hazırlanmış alerjenler uygulanırken odacık içine, orta kısma, etraftan taşmayacak şekilde 40 mg/cm^2; yani 8 mm Finn chamber için 20 mg , IQ chamber için 25 mg materyal konulur (46). Değişik kutucuklar için optimal alerjen miktarları aşağıda yer almaktadır. Daha farklı kutucuklarda; sıvılar için 30 mikrolitre/cm^2 ve katı materyal için 40 mg/cm^2 hesabına göre uyarlama yapılır (Tablo 12).
- Kutucukların sıvı alerjen uygulanmadan hemen önce doldurulması önerilir. Katılar 6-24 saat bekleyebilir.
- Test materyali sırt bölgesine yapıştırılır.
- Hastanın derisi (çok) yağlı ise test uygulanacak bölge, işlem öncesinde etanolle hafifçe temizlenir, yoksa su ile temizlik yeterlidir.
- Kullanıma hazır ilaç alerjen testleri de mevcuttur ("CAD-1000", Chemotechnique Diagnostics, İsveç" ve "AllergEAZE", Smartpractice, Kanada"). Bunlar uygulanacaksa, standart zarf açılarak içindeki hazır test materyali doğrudan deriye yapıştırılır.
- Odacıklar sırta yapıştırıldıktan sonra avuç içleriyle 5 saniye kadar üzerine bastırılır, uygulanan basınç ve ısı yapışmayı artıracaktır.
- Uygulama sonrası test materyalinin çevresi işaretlenip odacıklar numaralandırılır. Ayrıca kayıt formuna da alerjen numaraları ve isimleri sırasıyla kaydedilir.
- Test uygulandıktan sonra erken reaksiyonlar açısından hasta en 1 saat gözlenir.
- Test bölgesinin ıslanmaması (banyo, terleme, aşırı fiziksel aktivite, vb.) ve bantların yerlerinden ayrılmasına neden olabilecek etkinliklerde bulunulmaması gerektiği konusunda hasta uyarılır.
- Çok sıcak, tropikal bölgelerde bantların ayrılma olasılığı yüksektir. Gerekirse hipoalerjenik bantlarla materyaller iyice sabitlenebilir. Bu tip hastalarda daha iyi yapışan özel "IQ Ultra, Chemotechnique Diagnostics" odacıkları da tercih edilebilir.
- Test uygulandıktan 48 saat sonra test materyali çıkarılarak test alanı kalemle işaretlenir ve 15-20 dakika sonra değerlendirilir (48. saat değerlendirmesi).

Tablo 12. Yama testi materyaline göre uygulanacak optimal alerjen miktarları

	Sıvı form		**Petrolatumda**	
	µl	**µl/cm^2**	**mg**	**mg/cm^2**
Finn Chamber (8mm, 0,5 cm^3)	15	30	20	40
Van der Bend (0,64 cm^2)	20	30	25	40
IO Ultra (0,68 cm^2)	20	29	25	36

- Test bölgesi alerjen uygulamasından sonraki 72. ve 96. saatlerde ve 7. günde yeniden değerlendirilir (28).
- Ani tip reaksiyon olasılığı olan veya mekanizması belirsiz hastalarda yama testi konduktan sonra 20. dk değerlendirmesi yapılabilir (1,28).
- FDE de rezidüel lezyon ve sırta uygulanan yama testleri okumasına 24. saat de başlanır (6. saat de dahi öneriliyor, akselere reaksiyon gelişebilir) ve 48., 72., 96. saatler ve 7. gün devam edilir.
- Test değerlendirme işlemleri bitene kadar hasta yıkanmamalı ve sırt bölgesi travmatize edilmemelidir.
- Sonuçların değerlendirmesinde uluslararası ve Avrupa kontakt dermatit araştırma gruplarının (ICDRG ve EECDRG)) standart skorlama sistemi kullanılır (Tablo 13) (28,45,49).
- (+), (++), (+++) skorlar yama testi pozitif olarak, (-) skor ise yama testi negatif olarak değerlendirilir. Şüpheli ve irritan reaksiyonlarda test tekrar edilebilir. AGEP de test yerinde püstüler reaksiyon gelişebilir.
- Bazen ilk 48 saat içinde irritan reaksiyonlar görülebilir ancak bunlar 72. saatte kaybolur (dekreşendo etki). Buna karşılık alerjik reaksiyon genellikle artış gösterir (kreşendo etki).
- İrritan reaksiyonlar değişik morfolojiler gösterebilir; infiltrasyon olmadan dağınık eritem, keskin sınırlı kenar hattı, nekroz, vs.

Foto Yama Testi İçin Genel Yaklaşım ve Önlemler

Fotoalerjik reaksiyonlara neden olabilecek şüpheli ilaç alerjenlerinin belirlenmesinde kullanılan modifiye bir yama testidir. Yama testi uygulamasında sözü edilen tüm önlemler bu test için de geçerlidir.

- Test önceki kesilmesi gereken ilaçlar ve süreleri yama testine göre biraz farklılık göstermektedir (Tablo 14) (49).

Foto Yama Testinin Uygulanması ve Değerlendirme

- İlaç alerjenleri, konsantrasyonları ve taşıyıcı seçimi için yama testinde anlatılan prensipler uygulanır (1,49).
- Yama testinden farklı olarak, aynı test seti 2 ayrı grup olarak sırtın farklı bölgelerine yerleştirilir, 24 (veya 48) saat sonra her iki test seti çıkarılır. Bir test bölgesine geniş spektrumlu bir UVA kaynağı yardımıyla, tercihen PUVA (psoralen plus UVA) floresan lambalarıyla, 5 J/cm^2 UVA verilir. Diğer test setine ışık verilmez ve UVA geçirmeyen bir materyal ile kaplanır**.** Işık uygulamasından önce, hemen sonra 24, 48, 72 ve 96 saat sonra cilt reaksiyonları değerlendirilir (7,10,49).

Tablo 13. Geç tip ilaç alerjilerinin tanısında yama testi sonucunun değerlendirilmesi (ICDRG/EECDRG) 4,10)

Klinik Tablo	Skor	Değerlendirme
Hafif, homojen eritem	? veya (+)?	Şüpheli reaksiyon
Eritem, infiltrasyon, tek tük papül	(+)	Zayıf pozitif reaksiyon
Eritem, infiltrasyon, papül, vezikül	(++)	Güçlü pozitif reaksiyon
Şiddetli eritem, infiltrasyon, veziküllerde birleşme	(+++)	Çok güçlü pozitif reaksiyon
	(-)	Negatif reaksiyon
	IR	Değişik irritan reaksiyonlar

(+), (++), (+++) skorlar yama testi pozitif olarak, (-) skor ise yama testi negatif olarak değerlendirilir

Tablo 14. Foto yama testi öncesi kesilmesi gereken ilaçlar ve süreleri (4,10,50)

İlaçlar	Foto-yama testi öncesi kesilme zamanı
H1 antihistaminikler, NSAİİ, morfin	2 gün
Topikal her çeşit tedavi, güneş koruyucu, kozmetik	2 gün
Test alanında topikal steroid tedavisi	7 gün
Glukokortikoidler psoralenler, klorpromazin, yüksek dozda vitamin alımı	1 hafta
Klorokin, endoksan, metotreksat, imurel siklosporin	1 ay

- Test bölgelerinin değerlendirmesinde yama testinde kullanılan ICDRG standart skorlama sistemi kullanılır (Tablo 13).
- Fotoalerjik duyarlılık tanısı için ışınlanmış ve ışınlanmamış alanlardaki reaksiyon durumları karşılaştırılarak karar verilir (Tablo 15) (49).

Yama ve Foto Yama Testi İçin Test Alerjenleri ve Taşıyıcılar

- Her çeşit ilacın değişik formlarıyla (oral, parenteral, topikal) yama testi yapılabilir (1,11,28,46).
- En ideal form, ilacın saf halde (>95% saf) temin edilerek testin hazırlanmasıdır. Parenteral flakon içindeki veya kapsül içindeki toz şeklindeki ilaç tablet/şurup şeklindeki ilaca tercih edilmelidir. Bunlar mümkün değilse tablet/şurup ilaç formundan hazırlanır.
- İlaçlar bazı taşıyıcı maddelerle (vazelin = petrolatum (pet), su, alkol, DMSO) seyretilerek uygulanır. Nadiren direkt uygulama da yapılır.
- En çok kullanılan seyreltici beyaz yumuşak vazelin (pet) ve su (Water=w) dur. Betalaktam antibiotikler için vazelinle seyreltme, suyla seyreltmeye göre daha duyarlıyken, steroid hormonlar için alkol ile seyreltme diğerlerinden daha duyarlı bir yöntemdir. Cotrimoxazole içinse DMSO ile seyreltme önerilmektedir (11,50).
- İlaç alerjisi tanısında farklı taşıyıcıların tanısal öngörü değerini karşılaştıran çalışmalar sınırlıdır. Yeterli deneyim olmayan ilaçlarda düşük penetrasyona bağlı yanlış negatif sonuçları engellemek için farklı taşıyıcılar ile test yapılması önerilmektedir (28).
- Bazı ilaçların saf formuyla hazırlanmış standardize hazır yama testi preparatları mevcuttur (CAD-1000® ve AllergEAZE®). Bu test serisinde irritan olmayan optimal konsantrasyonda antibiyotikler, analjezikler, antiepileptikler ve başka bazı ilaçlar yer almaktadır**.** Bu antijenler olduğu şekilde teste konur, ağır reaksiyonlar dışında sulandırma gerekmez ve kontrol grubu kullanmaya gerek yoktur**.**
- Uygun metodla hazırlanan "home-made" yama testi preparatlarıyla hazır preparatların tanısal yararı benzer bulunmuştur.
- Geç tip beta laktam alerjilerinde benzyl penisilin (penisilin G), ampicillin, amoksilin ve şüphe edilen beta laktam ile yama testi yapılır, majör ve minör determinantlarla yama testi yoktur (3,19,31-33).
- Diğer ilaçlar için şüpheli ilaç preparatıyla ve gerekiyorsa çapraz reaksiyon potansiyeli olan ilaçlarla yama testi yapılır.

İlaç Yama Testinde Kullanılacak Konsantrasyonlar

- Optimal taşıyıcı madde ve konsantrasyonlar pek çok ilaç için henüz belirsiz olmakla birlikte bazı ilaçlar için önerilen maksimum nonirritan yama testi konsantrasyonları mevcuttur ancak bunların az sayıda vaka gruplarına dayandığı ve standardize olmadığı akılda tutulmalıdır **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (Tablo 16-19) (1,7,11,19,20,42,46,51-54).
- Pratik uygulamada ilacın önerilen maksimum nonirritan konsantrasyonuyla yama testi yapılır. Maksimum konsantrasyonla pozitif sonuç alındığında seri dilüsyonlar yapılması ve her pozitiflik için kontrol grubu kullanılması önerilir.
- Test konsantrasyonları sıvı seyrelticiler için "mg ilaç/ml taşıyıcı", vazelin için "gr ilaç/gr ilaç+vazelin"şeklinde hesaplanmalıdır (örneğin: %30'luk dendiğinde 30 gr ilaç + 70 gr vazelin karıştırılıp toplam 100 gr da 30 gr ilaç elde edilmiş olur).
- Ticari ilaçların genellikle aktif ilaç içeriği düşük ve değişkendir.

Tablo 15. Foto yama testinde test sonucunun yorumlanması (4,10,50)

Işınlanmamış tarafta reaksiyon	Işınlanmış tarafta reaksiyon	Değerlendirme
Negatif	Negatif	Kontakt alerji yok, fotoalerji yok
Negatif	Pozitif	Saf fotoalerji var (özellikle reaksiyon giderek artıyorsa)
Pozitif	Negatif	Kontakt alerji var, fotoalerji yok veya fotoinhibisyon var
Pozitif	Pozitif	Işıkla alevlenme gösteren kontakt alerji

- Bu nedenle yama testi için en çok önerilen yöntem ilaçların saf halde (>95% saf) temin edilmesi ve hem vazelin hem su ile seyreltmede maksimum %10'luk derişim kullanılmasıdır (28).
- Parenteral flakon preparatı veya kapsül içindeki toz ilaçta aktif ilaç içeriği daha yüksek olduğu için daima tercih edilmelidir.
- Son yıllarda ticari formun içindeki aktif ilaç oranının hesaplanması ve kaydedilmesi önerilmektedir (51). Bunun için tablet hassas terazide tartılır. Tabletteki aktif içerik ağırlığı prospektüsten bulunur. Aşağıdaki 2 formülle yama testine konan materyaldeki aktif içerik oranı hesaplanır ve kaydedilir:

(1) Formül 1: (Tabletteki aktif içerik gr miktarı X preparata konan tabletin gr ağırlığı) / tabletin gr ağırlığı = preparattaki aktif içeriğin gr ağırlığı

(2) Formül 2: (preparattaki aktif içeriğin gr ağırlığı X 100) / preparatın gr ağırlığı = preparattaki(yani yama testindeki) aktif içeriğin oranı

Tablo 16. Beta-laktam antibiyotik alerjisi geç tip reaksiyon tanısında yama testinde kullanılabilecek irritan olmayan maksimum konsantrasyonları*

İlaç	Konsantrasyon ve taşıyıcı
PPL ve MDM	yok
Penisilin G	% 5 ve % 10 pet*
Ampisillin	% 5 ve % 10 pet *
Amoksisilin	% 5 ve % 10 pet*
Sefotaksim, Seftriakson, Seftazidim, Sefoksitin, Sefuroksime, Sefazolin	% 5 ve % 10 pet* 200 mg/ml SF
Diğer sefalosporinler	% 5 ve % 10 pet* 200 mg/ml SF

* Saf haldeki ilaç molekülleri; **Pet:** Petrolatum (beyaz vazelin)

Tablo 17. Beta-laktam Dışı Antibiyotik alerjisi geç tip reaksiyon tanısında yama testinde kullanılabilecek irritan olmayan maksimum konsantrasyonları*

İlaç	Yama testi konsantrasyonu
Siprofloksasin	%5-10 petrolatum
Ofloksasin	%5 petrolatum
Norfloksasin	%10 petrolatum
Eritromisin	%1-10 petrolatum
Klaritromisin	%10 petrolatum
Trimetaprim-sulfometaksazol	%10 petrolatum
Gentamisin	%20 petrolatum
Tetrasiklin-HCL	%2-5 petrolatum
Neomisin	%20 petrolatum
Tobramisin	%20 petrolatum
Streptomisin	%1-5 petrolatum
Dosisiklin	%20 suda
Vankomisin	%0.005 sulandırma

- **İlaç Yama Testinde Kullanılacak Konsantrasyonlar ve Taşıyıcılar İçin Önerilen Genel Prensipler Şunlardır (1,7,11,19,20,42,51-54):**

  a. Saf halde temin edilebilen ilaçlar için hem vazelin hem su ile seyreltmede maksimum %10'luk derişim kullanılır.

  b. Piyasada satılan ve saf olmayan ilaçlar için vazelin, su veya alkol ile seyreltmede bazı istisnalar hariç (bkz c şıkkı) maksimum %30'luk derişim kullanılır. Yüzde 30'luk derişim tüm tabletin konsantrasyonunu ifade eder ve ilaç preparatının içinde bulunan aktif ilaç dışında diğer maddeleri de içerir. Bu derişim bir ilacın reaksiyon oluşturma potansiyelini kaybetmeden vazelin içinde homojen karışabileceği maksimum konsantrasyondur.

  c. İstenmeyen etki riskinin yüksek olması ve alevlenmeye neden olmaları veya irritan etkilerinden dolayı bazı ilaçlar için gerek saf formları gerek ticari formlarında şu yama testi konsantrasyonları aşılmamalıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (13):

     i. Asiklovir, karbamazepin, celecoxib, hydroxyzine ve psödoefedrin için önce %1, en fazla %10 pet

     ii. Desloratadine %1 pet

     iii. Colchicin %10 pet de yanlış pozitiflik, nonirritan konsantrasyon bilinmiyor

     iv. Misoprostol %1 pet

     v. Captopril %1 ve %5 pet

  d. SJS ve TEN öyküsü olan hastalarda yama testine hem vazelin hem su ile seyreltmede ticari formun %0.1'lik konsantrasyon ile başlanır ve negatifse % 1 ve maksimum % 10 konsantrasyona çıkılır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. DRESS ve AGEP'te ticari formun %1 konsantrasyonu ile başlanıp artırarak %30 konsantrasyona kadar yükseltilebileceğini ileri süren çalışmalar mevcuttur **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (18).

İlaç Yama Testi İçin Ticari İlaç Preparatından Test Materyalinin Hazırlanması

- Tablet şeklindeki ilaç ile test yapılacaksa dışındaki kaplama çıkartıldıktan sonra dövülerek çok ince toz haline getirilir. Daha sonra istenen taşıyıcıyla ve konsantrasyonlarda test materyali hazırlanır (Tablo 16-19).
- Kapsül şeklindeki ilaçlar için kapsül içindeki toz vazelin veya su ile seyreltilir. Kapsülün jel kısmı da ıslatılıp olduğu gibi teste konulur.
- Sıvı şeklindeki ilaçlar için seyreltme yapılmadan veya maksimum %30'luk derişimde su ile seyrelterek uygulama yapılır**.**
- Alerjen ve taşıyıcı çok iyi karıştırılarak homojen bir karışım elde edilmelidir.
- Uygun durumlarda ilacın içindeki koruyucu, renklendirici ve diğer katkı maddeleri ile de seyreltmeden veya %10 vazelin ile seyreltilmiş olarak test yapılması önerilir.

Tablo 18. NSAİİ lar ile oluşan T hücre aracılı reaksiyonlar için bazı NSAİİ'lar için kullanılan/önerilen irritan olmayan maksimum yama testi konsantrasyonları

İlaç	Konsantrasyon ve taşıyıcı
Parasetamol	% 10 pet*
Ibuprofen	% 2, % 5 ve % 10 pet
ASA	% 10 pet
Ketoprofen	% 1, % 5 ve % 10pet
Metamizol	% 1 ve % 10 pet, %10 w % 20 ve % 50 DMSO
Diklofenak	% 10 pet
Selekoksib	% 1 ve % 10 pet(ticari)
Nimesulid	% 10 pet

* Saf haldeki ilaç molekülleri; **Ticari:** Piyasada bulunan ticari preparat, **Pet:** Petrolatum (beyaz vazelin), **w:** Water(su), **DMSO:** Dimetilsulfoksit

Yama ve Foto-Yama Testleri için Yanlış Pozitiflik ve Negatiflik Nedenleri

- DPT ve İDT de olduğu gibi yama ve foto-yama testleri için sonuçlar değerlendirilirken yanlış pozitiflik ve negatiflik nedenleri göz önünde tutulmalıdır (1,4,54).

Yanlış pozitiflik nedenleri

1. Negatif kontrol olarak taşıyıcı maddenin test edilmemesi ve taşıyıcı maddeye duyarlılık
2. Saf ilaca değil ilacın içerdiği yardımcı diğer maddelere duyarlılık olması (iodine, sodyum sülfit, benzil alkol,vs)
3. İlaca veya yardımcı maddelere karşı kontakt alerji varlığı
4. İçerikte sodyum lauryl sulfat varlığı
5. İrritan potansiyeli yüksek ilaçlar ile test yapılması ve önerilen konsantrasyonların üzerine çıkılması (Tablo 16-19).
6. Diğer ilaçlar için önerilen standart konsantrasyonların üzerinde ilaç kullanımı
7. Kontrol grubu kullanılmaması

Yanlış Negatiflik Nedenleri

1. İlacın epidermise yetersiz penetrasyonu (taşıyıcı bu nedenle önemlidir)
2. Gereğinden düşük konsantrasyonda ilaç uygulama
3. İlacın kendisi değil metabolitinin reaksiyondan sorumlu olması
4. Eşlik eden diğer faktörlerin ortadan kalkmış olması (örneğin viral enf)

İlaç Deri Testlerinin Tekrarı Gerekir mi?

- IgE aracılı reaksiyonlarda bazı ilaçlara, özellikle de beta laktamlara karşı IgE antikorları düzeyleri ve deri testi duyarlılığı zaman geçtikçe azalabilmekte (yaklaşık %10/yıl), 10 yıl içinde negatifleşme oranı %80'i bulabilmektedir (55-57).

Tablo 19. Çeşitli ilaçlar için yama testinde kullanılan/önerilen irritan olmayan maksimum konsantrasyonları

İlaç	Konsantrasyon ve taşıyıcı
Carbamazepin	% 1, % 5,% 10 pet
Fenitoin	% 5 ve % 10pet
Lamotrigine	% 1 ve % 10 pet
Fenobarbital	% 5 ve % 10 pet
Diazepam	% 1 ve % 10 pet
Topiramate	% 30 pet vew (ticari ilaç)
Sodyum valproat	% 1, % 10 ve % 20 pet
Abacavir	% 25 pet
Psödoefedrin	% 1 pet (ticari ilaç)
Chlorpheniramin	% 20 pet (ticari ilaç)
Desloratadine	% 1 pet (ticari ilaç)
Hydroxzine	% 10 pet (ticari ilaç)
Radyokontrast madde	Sulandırılmadan
Allopurinol	% 1, % 10 ve % 20 pet
Heparin ve heparinoids	Sulandırılmadan
Morfin	% 5 pet
Proton pompa inhibitörleri	% 10 pet
Chlorhexidine	% 1 pet

* Saf haldeki ilaç molekülleri; **Ticari:** Piyasada bulunan ticari preparat, **Pet:** Petrolatum (beyaz vazelin), **w:** Water(su), **DMSO:** Dimetilsulfoksit

- Bu immün zayıflama esnasında yapılan test ve/veya ilaçla karşılaşma "booster" etkisi oluşturup duyarlılık artışına ve testlerin tekrar pozitifleşmesine neden olabilir (resensitizasyon) (12,58,59). Bu nedenle, özellikle IgE aracılı beta laktam alerjisi olan hastalarda öykü güçlüyse, reaksiyon öyküsü eskiyse veya yüksek doz parenteral beta laktam alımı olmuşsa, test negatif bulunsa bile tekrar edilmesi düşünülebilir **(düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (59).
- Yama testi reaktivitesi zaman içinde değişkenlik gösterebilir. Ancak T hücreli reaksiyonlarda yıllar içinde duyarlılık azalması veya kaybolması pek beklenmediğinden testlerin tekrarı gerekmez (42,54,60).

İlaç Deri Testlerinde Güvenlik ve Yüksek Riskli Hasta

- Hem ani tip hem de ani olmayan ve gecikmiş reaksiyonu olan bazı hastalarda DPT ve İDT sonrası sistemik reaksiyonlar olabilmektedir.
- Beta laktam antijenleriyle DPT ve İDT sonrası sistemik reaksiyon sıklığı tüm işlemler için %1.3, test öncesi tanı olasılığı güçlü olan kişilerde % 10, testi pozitif bulunan ve öncesinde anafilaksi öyküsü olanlar için %8.8 ile %20 arasında bulunmuştur (61,62).
- İntradermal testler ile reaksiyon alevlenmesi prik testlere göre çok daha sıktır (63). İlaç yama testleriyle de test sonucu negatif bile olsa reaksiyonda alevlenme gelişen vakalar bildirilmiştir (64).
- Bütün testler öncesinde bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.
- Testler bu konuda deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.
- Acil tedavi olanakları hazır olmalı ve gerekirse damar yolu açılmalıdır.
- Hasta yama testi dahil tüm testler süresince ve sonrasında en az 1 saat yakın gözlemde tutulmalıdır (2,4,6).
- Aşağıdaki gruplar ilaç deri testleri için yüksek riskli hastalar olup deri testlerinin yapılması tehlikelidir ve özel bir yaklaşım gerektirir (7,12,61,62):
  - o Anafilaksi
  - o Ağır geç tip reaksiyonlar (SJS, TEN, EM Major, AGEP, DRESS, vaskülit)
  - o Gebelik (test ertelenir)
  - o Beta-bloker tedavi alan hastalar (anafilaksi tedavisine direnç olur)
- Yüksek riskli hastalarda test kararı için risk/yarar analizi yapılmalıdır
- Gerekli tüm acil önlemler alınmalıdır, damar yolu mutlaka açık olmalıdır. Testlerin modifiye edilmesi gerekir (7,10-12,18,19):
  - o Anafilaksi öyküsü olan hastada;
    - ▪ Bu hastalarda deri testinden önce ilaç spesifik IgE çalışması yapılması önerilir, pozitifse deri testleri yapılmaz **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
    - ▪ Prik teste yüksek sulandırma (en az 1/1000 dilüsyon) ile başlanıp negatifse bir sonraki basamağa geçilmelidir **(düşük-çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.
    - ▪ İDT daha risklidir, yapılmayabilir veya çok kontrollü ortamda yapılmalıdır **(çok düşük/ zayıf pozitif öneri)**.
  - o Geç tip ilaç reaksiyonu SJS, TEN, DRESS, AGEP gibi ağır bir tabloysa;
    - ▪ Ağır reaksiyon öyküsü olan (DRESS, SJS/TEN, vs) veya riskli hastalarda öncelikle yama testleri konulmalıdır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
    - ▪ Yama testlerine rutinde kullanılanlardan daha düşük konsantrasyonlarda başlanır ve negatifse artırılır. SJS/TEN de %10 konsantrasyon aşılmaz. DRESS ve AGEP'te %30 konsantrasyona kadar çıkılabileceği bildirilmiştir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (18).
    - ▪ Yama testi basamakları arasındaki süre uzatılır.
    - ▪ Bu hastalarda genellikle İDT yapılması önerilmez ancak AGEP'te yama testi negatifse, yüksek sulandırmada İDT denenebileceği ileri sürülmüştür (11,18).

KAYNAKLAR

1. Barbaud A. Place of drug skin tests in investigating systemic cutaneous drug reactions. In: Pichler WJ, editor. Drug hypersensitivity. Basel, Switzerland: Karger;2007. p. 366–79.
2. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. Clin Exp Allergy 2009;39:43–61.
3. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy 2009;64:183–93.
4. Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 2002;57:45–51
5. Macy E, Khan DA, Castells MC, Lang DM. Penicillin allergy testing, a key component of antibiotic stewardship. Clin Infect Dis 2017; 64(4):531–2.
6. Drug allergy: an updated practice parameter.Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010 Oct;105(4):259-273
7. Brockow K and Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. Curr Pharm Des, 2008, 14, 2778-2791.
8. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol. 2011 Mar;127(3 Suppl):S67-73.
9. Kranke B,Aberer W. Skin Testing for IgE-Mediated Drug Allergy. Immunol Allergy Clin N Am 2009, 29: 503–516.
10. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, et al. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. Contact Derm 2001;45:321–8
11. Barbaud A. Skin Testing in Delayed Reactions to Drugs. Immunol Allergy Clin N Am 2009;29 : 517–535
12. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park H-S, Pichler W, Sanchez-Borges M,Shiohara T, Thong BY-H. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014; 69: 420–437.
13. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. Allergy. 2013; 68(8): 1057-1064.
14. Bircher AJ. Approach to the patient with a drug hypersensitivity reaction,Clinical perspectives. In: Pichler WJ, editor. Drug hypersensitivity. Basel, Switzerland: Karger;2007. p. 352-65.
15. Bircher AJ, Scherer Hofmeier K. Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions. J Allergy Clin Immunol. 2012 Jan;129(1):263-4.
16. Castells MC. Drug allergy: phenotypes, endotypes, and biomarkers. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5(3):626–7.
17. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy 2017;72:1006–21.
18. Barbaud A, Collet E, Milpied B,Assier H et al. on behalf of the Toxidermies group of the French Society of Dermatology. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. Br J Dermatol. 2013 Mar;168(3):555-62.
19. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013; 68: 702–712
20. Kuyucu S, Mori F, Atanaskovic-Markovic M, Caubet JC, Terreehorst I, Gomes E, et al. Hypersensitivity reactions to non-betalactam antibiotics in children:an extensive review. Pediatr Allergy Immunol.2014;25(6):534–43. https://doi.org/10.1111/pai.
21. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J et al. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. Pediatrics 1999; 104:e45.
22. Waton J,Tre´chot P, Loss-Ayav C,_ Schmutz JL and Barbaud A.Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions.BJD 2009 160:786–794.
23. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. Oral challenge in patients with suspected cutaneous adverse drug reactions: findings in 784 patients during a 25-year-period. Acta Derm Venereol (Stockh)2005; 85:491–6.
24. Romano A, Quaratino D, Papa G et al. Aminopenicillin allergy. Arch Dis Child 1997; 76: 513–17.
25. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, Juarez C, Blanca M. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing.Allergy. 2001 Sep;56(9):850-6.
26. del Real GA, Rose ME, Ramirez-Atamoros MT, Hammel J, Gordon SM, Arroliga AC, Arroliga ME. Penicillin skin testing in patients with a history of beta-lactam allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007 Apr;98(4):355-9.
27. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivityreaction. Ann Intern Med. 2004 Jun 15;140(12):1001-6.
28. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. Toxicology 2005;209: 209-16.
29. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K et al.Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy 2004;59:1153–1160.
30. Santiago F, Goncalo M, Vieira R et al. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). Contact Dermatitis 2010;62:47–53.
31. Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, Di Fonso M, Papa G et al. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests. Int Arch Allergy Immunol 2002;129:169–174

32. Torres MJ, Mayorga C,Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. J Investig Allergol Clin Immunol 2009; Vol. 19(2): 80-90
33. Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. Clin Exp Allergy 2008; 38: 822-828.
34. Lezmi G, Alrowaishdi F, Bados-Albiero A, Scheinmann P, de Blic J, Ponvert C. Non-immediate-reading skin tests and prolonged challenges in non- immediate hypersensitivity to beta-lactams in children.Pediatr Allergy Immunol. 2018 Feb;29(1):84-89. doi: 10.1111/pai.12826. Epub 2017 Dec 19.
35. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. J Investig Allergol Clin Immunol 2011; 21: 442-453.
36. Empedrad R, Darter AM, Earl HS, et al. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. J Allergy Clin Immunol 2003;112:62930
37. Brozˇ P, Harr Th, Hecking C, Grize L, Scherer K, Jaeger KA, Bircher AJ. Nonirritant intradermal skin test concentrations of ciprofloxacin,clarithromycin, and rifampicin. Allergy 2012; 67: 647–652.
38. Torres MJ, Blanca M; European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Importance of skin testing with major and minor determinants of benzylpenicillin in the diagnosis of allergy to betalactams. Statement from the European Network for Drug Allergy concerning AllergoPen withdrawal. Allergy 2006; 61: 910-1.
39. Torres MJ, Ariza A, Mayorga C et al. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 502-505 e502
40. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Yilmaz EA, Sekerel BE,SoyerO. Testing for clarithromycin hypersensitivity: a diagnostic challenge in childhood. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(2):330–2.e1. https://doi.org/ 10.1016/j.jaip.2015.09.015.
41. Torres MJ, Romano A, Celik G, Demoly P, Khan D,Macy E, et al. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. Clin Transl Allergy.2017;7:7.
42. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, et al. Nonimmediate cutaneous reactions to beta-lactams: approach to diagnosis. Curr Allergy Asthma Rep.2017;17(4):23.doi.org:10.1007/s11882-017-0691-4.
43. Romano A Bousquet-Rouanet L,Viola M, Gaeta F, Demoly P. Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins. Allergy 2009: 64: 249–253.
44. Romano A, Viola M, Bousquet PJ,Gaeta F, Valluzzi R, Caruso C et al. A comparison of the performance of two penicillin reagent kits in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. Allergy 2007;62:53–58.
45. Cham P and Warshaw EM. Patch testing for evaluating dug reactions due to systemic antibiotics.Dermatitis 2007;18(2):63-77.
46. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, Cannavó A, Giménez-Arnau A, Gonçalo M, Goossens A, John SM, Lidén C, Lindberg M, Mahler V, Matura M, Rustemeyer T, Serup J, Spiewak R, Thyssen JP, Vigan M, White IR, Wilkinson M, Uter W. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice.Contact Dermatitis. 2015 Oct;73(4):195-221. doi: 10.1111/cod.12432. Epub 2015 Jul 14.
47. Jonker, M.J., Bruynzeel, D. Anaphylactic reaction elicited by patch testing with diclofenac. Contact Dermatitis 2003; 49:114–115.
48. Ulrich G, Schmutz JL, Trechot P, et al. Sensitization to petrolatum: an unusual cause of false positive drug patch tests. Allergy 2004;59:1006–9
49. Bruze M, Isakson M, Gruvberger B and Frick-Engelfeldt M. Recommendation of appropriate amounts of petrolatum preparation to be applied at patch testing. Contact Dermatitis 2007: 56: 281–285
50. Bruynzeel, D. P., Ferguson, J., Andersen, K., et al., Photopatch testing: a consensus methodology for Europe.J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18: 679-682.
51. Ozkaya-Bayazit E, Bayazit H, Ozarmagan G. Topical provocation in 27 cases of cotrimoxazole-induced fixed drug eruption. Contact Dermatitis 1999;41:185–9.
52. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests.Contact Dermatitis. 2014 Sep;71(3):170-5. doi: 10.1111/cod.12269. Epub 2014 Jul 1.
53. Pinho A, Coutinho I, Gameiro A, Gouveia M, Gonçalo M. Patch testing - a valuable tool for investigating non-immediate cutaneous adverse drug reactions to antibiotics.J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Feb;31(2):280-287.
54. Romano A, Viola M, Gaeta F, Rumi G, Maggioletti M. Patch testing in non-immediate drug eruptions.Allergy Asthma Clin Immunol. 2008 Jun 15;4(2):66-74. doi: 10.1186/1710-1492-4-2-66. Epub 2008 Jun 15.
55. Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. J Allergy ClinImmunol. 1999;103:918 –924.
56. Seitz CS, Bröcker EB, Trautmann A. Diagnosis of drug hypersensitivity in children and adolescents: discrepancy between physician-based assessment and results of testing. Pediatr Allergy Immunol. 2011;22:405–410.
57. Fernández TD, Torres MJ, Blanca-López N, et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. Allergy. 2009;64:242–248.
58. Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. Allergy. 2007;62:42–46.

59. Lopez-Serrano MC, Caballero MT,Barranco P, Martinez-Alzamora F. Booster responses in the study of allergic reactions to beta-lactam antibiotics. J Investig Allergol Clin Immunol 1996;6:30–35.

60. Romano A, Di Fonso M, Pietrantonio F, et al. Repeated patch testing in delayed hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. Contact Dermatitis 1993;28:190.

61. Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C,Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with betalactams: a risk factor analysis. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 466–8.

62. Antico A, Pagani M, Compalati E, Vescovi PP, Passalacqua G. Risk assessment of immediate systemic reactions from skin tests with β-lactam antibiotics. Int Arch Allergy Immunol. 2011;156(4):427-33.

63. Riezzo I, Bello S, Neri M et al. Ceftriaxone intradermal test-related fatal anaphylactic shock: a medico-legal nightmare. Allergy 2010; 65: 130-131.

64. Mashiah J, Brenner S. A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematous pustulosis. Arch Dermatol 2003; 139:1181–3

İLAÇ PROVOKASYON TESTLERİ

Tanım

- İlaç provokasyon testi (İPT) immünolojik ya da non-immünolojik mekanizmayla gelişen ilaca bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısını koymak amacıyla şüpheli ilacın kontrollü olarak verilmesi şeklinde tanımlanır. Hastanın kendi metabolizması ve immünolojik yapısı da rol oynadığından bu testler avantajlıdır (1-4).
- Test sırasında yalnızca alerjik reaksiyonlar değil aynı zamanda mekanizmasına bakmaksızın ilaca bağlı diğer yan etkiler de gözlemlenebilir. İlaç provokasyon testi (İPT) tıbbi gözlem altında, şüpheli ilaca alternatif olabilecek başka bir ilaçla, yapısal ya da farmakolojik olarak bu ilaca benzeyen başka bir bileşikle ya da bazen şüpheli ilacın kendisiyle yapılır (1).
- Bu testler günümüzde ilaç alerjilerinin tanısı için "altın standart" olarak kabul edilmektedir ancak testler sırasında ciddi alerjik reaksiyon gelişme olasılığı ve reaksiyonların kontrolsüz olarak tekrarlayabilmesi nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Bu testler önemli bir ilaçla ortaya çıktığından şüphelenilen reaksiyonlarda ve alternatif test yöntemleri yetersiz kaldığında uzmanlaşmış merkezlerde yapılmalıdır. Mümkünse oral yol tercih edilmelidir (2-4).

Genel Prensipler

- İlaç alerjisi şüphesi olduğunda altta yatan patogenetik mekanizma göz önünde bulundurularak doğrulanmalıdır.
- Detaylı bir öykü ve klinik bulgular uygun test yönteminin belirlenmesi için zorunludur. Öyküde reaksiyondan önce hastanın aldığı tüm ilaçlar ve eşlik eden diğer faktörler sorgulanmalıdır (5).
- Bazı ilaç reaksiyonlarının patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, birçok ilaç için optimal deri testi konsantrasyonları henüz belirlenmemiştir. Bu nedenle ilaca bağlı alerjik reaksiyonların tanısı için provokasyon testi kullanılmaktadır. Özel bir ilaç ya da ilaç alerjeni ile yapılan deri testi ya da *in vitro* test sonucu pozitif olduğunda aşırı duyarlılığı gösterebilir. Ancak bu sonuç hastanın öyküsüyle uyumlu olmalıdır.
- Negatif deri testi ya da *in vitro* test ilaç alerjisi tanısını dışlamaz, bu testlerin sonuçlarına duyarlılık ve negatif prediktif değer üzerinden karar verilerek karar verilir. Bu nedenle şüphe olduğunda hastanın ilacı kesilmeli veya alternatif olarak İPT ile bu test sonuçlarının klinikle ilişkisi kanıtlanmalı ya da dışlanmalıdır.
- Alerjik reaksiyonun erken belirtilerini maskeleyebileceğinden hastalara İPT öncesi antihistaminikler ya da glukokortikoidlerle premedikasyon önerilmez (1).
- İlaç provokasyon testleri; ilaç alerjisi öyküsü olan, deri ve *in vitro* testleri negatif hastaların %80'inden fazlasında tanıyı dışlayabilir (6).
- Ancak yalnızca eğer daha az tehlikeli ya da daha az emek isteyen yöntemler yapılamıyorsa ya da kesin sonuç vermekte yetersiz kalırsa, gizli kalmış bir patolojik durumun açığa çıkarılmasına yardımcı olacaksa ve ilaçla yapılacak test kesin tanıyı koyduracaksa İPT yapılmalıdır. Reaksiyona yol açan ilaç alternatiflerden daha etkiliyse ya da yerine başka ilaç bulunamıyorsa ilacın kendisiyle test uygulanmalıdır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (7).
- Çocuklarda İPT'nin negatif prediktif değeri (NPV) %95,6 oranında bildirilmiştir ve ilaç alerjisinin güvenilir tanısında çok yararlı bir yöntemdir. Bununla birikte negatif İPT yaşamın sonraki evrelerinde ilaca toleransın devam edeceği anlamına gelmez. Çok nadir olmakla birlikte negatif provokasyon testlerinden sonra bile ciddi alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilir (8).
- İlaç provokasyon testleri konusunda Avrupa (1) ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) rehberleri (9) arasında benzerlik ve farklılıklar mevcuttur. En büyük fark İPT yapmayı gerektirecek klinik endikasyon konusundadır. ABD rehberinde eğer ilaç aşırı duyarlılığı reaksiyonu olasılığı düşükse ve klinik senaryo olası riski göze almak için yeterliyse, örneğin başka alternatif ilaç yoksa sorumlu ilaçla İPT önerilmektedir. Ek olarak İPT birden çok ilaçla alerji öyküsü olan hastalarda tıbbi tedaviyi düzenlemek için kullanılır. ABD rehberinde bunun tek istisnası nonsteroid antiinflamatuvarla alevlenen solunumsal hastalıkta (NERD) Aspirin ile İPT'nin tedavideki rolüdür, Aspirin desensitizasyonu tedavide etkilidir. ABD rehberi 4-5 adımdan fazlasının toleransı uyarabileceğini ileri sürmekteyken Avrupa İPT protokollerinde 4-6 adım kullanılır. Amerika ve Avrupa rehberlerinde negatif İPT değerleri de farklılık göstermektedir. Bu fark İPT'nin farklı amaçlar için kullanılmasına bağlı olabilir. Şüpheli ilaçla İPT

Avrupa'da hem ilaç alerjisi tanısını koymak hem de dışlamak için önerilirken ABD rehberinde düşük olasılıklı ilaç alerjisinde tanıyı dışlamak için yapılması tavsiye edilmektedir (10).

- Sonuç olarak İPT, her hasta için risk/yarar oranı belirlendikten sonra uygulanmalıdır (2).

Endikasyonlar

"The European Network for Drug Allergy (ENDA) (The interest group on drug hypersensitivity of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI))" tarafından hazırlanan rehberde İPT için endikasyonlar aşağıdaki şekilde belirlenmiştir (1):

- Öyküsü ilaç alerjisini düşündürmeyen ve lokal anesteziye bağlı vagal semptomlarda olduğu gibi non-spesifik belirtileri olan hastalarda aşırı duyarlılığı dışlamak için (11).
- Beta laktam alerjisi olan hastalarda diğer antibiyotikler gibi farmakolojik ve/veya yapısal olarak ilişkisiz ilaçlarla aşırı duyarlılık açısından güven sağlamak amacıyla. (Bu endikasyon İPT alerjisi olmadığı kanıtlanmadan ilaç almayı kabul etmeyen anksiyöz hastalarda yardımcı olabilir.)
- İlaç alerjisi olan hastalarda çapraz reaksiyonları belirlemede İPT önemli bir yere sahiptir. Kanıtlanmış aşırı duyarlılığı olan hastada ilişkili ilaçla çapraz reaksiyonları dışlamak için; örneğin penisilin alerjik hastada sefalosporin ya da aspirin duyarlı astımlı hastada alternatif NSAI ile olduğu gibi.
- Test sonucu negatif ya da kesin tanı koyduramayan ya da testi yapılamayan bir ilaçla aşırı duyarlılık düşündüren öyküsü olan hastada tanıyı doğrulamak için. Örneğin alerji testleri negatif olan hastada aminopenisilin tedavisi süresince makülopapüler erupsiyon öyküsü varsa.
- Erken tip aşırı duyarlılığı dışlamak için; Örneğin aminopenisilin aldıktan sonra egzantem öyküsü olan, deri testi ve *in vitro* testi negatif olan hastalarda uygulanmalıdır.

Özet olarak İPT sıklıkla:

- Deri ve *in vitro* testler yeterli olmadığında (NSAİİ alerjisi gibi)
- *İn vitro* testler yapılamadığında ya da deri testleri lokal irritasyondan dolayı yapılamadığında (Kinolonlar gibi)
- Deri testlerinin duyarlılık oranı düşük olduğunda (heparinler ve glukokortikoidler gibi)
- Negatif prediktif değeri yüksek olan diğer alerji testleri ile (BL ile öykü kuvvetli ve doğru seçilmiş alerjenlerle testler negatifse) negatif test sonucu olan beta laktam ilaçlarla erken ya da geç aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştiğinde yapılabilir (7).

Kontrendikasyonlar

1. Hamile kadınlar: Olağan koşullarda gebelerde ilaç provokasyon testi önerilmez. Sadece bazı durumlarda şüpheli ilacın kullanılması zorunluysa İPT yapılabilir. Lokal anesteziklerle şüpheli aşırı duyarlılık öyküsü olan ve epidural anestezi ya da doğum süresince analjezi planlanan hastada doğum odasında yapılan intradermal deri testi negatif olduğunda lokal anestezikle İPT yapılabilir. Lokal anestezikle İPT epidural kateter takılmadan önce yapılması önerilir (1,12).
2. Akut infeksiyonlar ya da kontrol altında olmayan astım, altta yatan kardiyak, hepatik, renal ya da diğer hastalıklar gibi riski artıran komorbid durumlar varlığında reaksiyonun kontrol altındaki hastalığın alevlenmesine yol açabileceği durumlarda kontrendikedir.
3. Daha önce ciddi reaksiyon geçiren hastalarda İPT yapılmamalıdır. İlaç provokasyon testi (İPT) için kontrendikasyon oluşturan durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir (13).

Tablo 1. İlaç provokasyon testi için kontrendikasyon oluşturan durumlar

Otoimmün hastalıklar	Ciddi eksfoliyatif deri reaksiyonları	Ciddi vaskülitik sendrom	Spesifik organ tutulumları
Büllöz pemfigoid	AGEP		Kanda sitopeni
Pemfigus vulgaris	DRESS		Hepatit
Sistemik lupus eritematozus	Eksfoliyatif dermatitis		Nefrit
	Stevens Johnson sendromu (SJS)		Pnömonitis
	Toksik epidermal nekroliz (TEN)		

Bazı deri reaksiyonlarında İPT yapılmasıyla ilgili literatür verileri tartışmalıdır. Fiks ilaç erupsiyonlarında eğer hastada bir veya birden fazla lezyon varsa İPT çocuklarda bile güvenilir olarak kabul edilmektedir (14). Anafilaksi gibi tedavi edilebilen reaksiyonlar oluşmuşsa seçilmiş vakalarda İPT yapılabilir (1).

İPT Avantaj ve Dezavantajları

İPT Avantajları

- İlaç aşırı duyarlılığı tanısını doğrulama ve dışlamayı sağlar.
- Pahalı alternatifler daha az kullanılmasını sağlar.
- Geniş spektrumlu antibiyotiklerin daha az kullanılması sağlanır, böylece antibiyotik direnci riski azaltılabilir.
- İlaç alerjisi algoritmasının maliyetini azaltır.
- Genellikle güvenlik profili iyidir.
- Çoğu hasta için kabul edilebilirdir.
- Gereksiz desensitizasyondan kaçınmayı sağlar.
- Güvenli alternatif bulmayı sağlar.
- İlaç alerjisinin sosyal yükünü azaltır.

İPT Dezavantajları

- Potansiyel olarak tehlikelidir.
- İPT protokolü hastada gelişen reaksiyona göre belirlenir.
- Yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar oluşabilir.
- Kofaktörler bulunmayabilir bu da testin yalancı negatif çıkmasına neden olabilir.
- Resensitizasyon riski vardır.
- İPT altın standart olmakla birlikte birçok kontrendikasyon olabilir.
- Özellikle geç reaksiyonlar için standardize protokoller yoktur.
- Subjektif semptomları yorumlamak güç olabilir.
- Objektif ve güvenilir biyobelirteçler yoktur (Örn: Serum triptaz).
- Negatif sonuçlar sorumlu ilacın tekrar kullanımı için yeterli olmayabilir.
- Deneyimli personel ve iyi donanımlı klinik gerektirir (15).

Özel Risk Gruplarında İPT

- HIV infeksiyonu olan kişilerde fırsatçı infeksiyonların önlenmesi ve tedavisi gerekmektedir. İlaç yan etkileri morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Bu ilaç yan etkilerinin mekanizması tam olarak anlaşılamadığından özellikle yanlış negatif test olasılığı yüksek olduğu için İPT yerine desensitizasyon protokolü uygulanabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (16).
- Sıklıkla uzun süreli antibiyotik kullanımı gereken kistik fibrozis ya da tüberküloz hastalarında kullanılması gereken ilaç alternatif ilaçtan daha etkili olduğundan detaylı alerji testlerinden çok desensitizasyon başlangıçta uygulanmalıdır. "Graded challenge" ikisi arasında yer alan bir yöntem olarak seçilebilir (17).
- Kanserli hastalarda taksanlar gibi antineoplastik ilaçlarla direkt olarak erken reaksiyon geliştiğinde erken desensitizasyon yöntemi tercih edilebilir. Çünkü bu hastalar sıklıkla alerji testlerine yanıt vermezler (18).
- Eğer orijinal reaksiyon geç reaksiyonsa ya da tehlikeli değilse İPT poliklinikte yapılabilir ancak ciddi reaksiyon öyküsü olan hastalarda İPT hastaneye yatırılarak yapılmalıdır (19).

İPT ile Desensitizasyon ve "Graded Challenge" Arasındaki Farklar

Tanı amaçlı yapılan İPT ile tedavi amaçlı yapılan desensitizasyon ya da tolerans indüksiyonu yani "Graded challenge" yöntemlerini İPT ile karıştırmamak gerekir (Tablo 2). Desensitizasyon hasta duyarlı olduğu ilacı almak zorunda olduğunda ve alternatifi olmadığında yapılır. Bu yöntem ilaç alındığı sürece hastanın duyarsız hale gelmesini sağlar fakat ilaç kesildikten birkaç gün sonra geriye döner (20). "Graded challenge" aynı zamanda "test dozu" olarak da bilinir, ilaca karşı gerçekten alerjik olma olasılığı olmayan hastaya ilacın dikkatli olarak uygulanması demektir. Desensitizasyonun aksine kişinin alerjik olduğu ilacı vücudun kabul etmesi için immün sistemi aldatmaz ya da değiştirmez (21). "Graded challenge" en sık kullanılan tanı testi alerjiyi dışlamaya yeterli olmadığında ve klinisyen hastanın alerjik olduğunu

Tablo 2. Test dozu, desensitizasyon ve ilaç provokasyon testi arasındaki farklılıklar

	İlaç provokasyon testi	*Graded challenge* "Test dozu"	Desensitizasyon
İlaca aşırı duyarlılık durumu	Bilinmiyor /şüphe var	Bilinmiyor/şüphe düşük	Biliniyor/şüphe yüksek
Amaç	Aşırı duyarlılığı kanıtlamak veya/dışlama	Aşırı duyarlılığı dışlamak	Tolerans geliştirmek
Test zamanı	Elektif şartlarda	Tedavi gerektiği dönem	Tedavi gerektiği dönem
İmmün sistem üzerine etki	Yok	Yok	Geçici tolerans gelişir
Alerjik reaksiyon riski	Var	Beklenmiyor (düşük olasılık)	Var
Başlangıç dozu	1/10.000-1/10	1/100-1/10	1/1.000.000-1/100
Basamak sayısı	Maksimum 5	Maksimum 5	Minimum 6 genelde ≥10 un üstünde
Reaksiyon gelişince	İşlem sonlandırılır	İşlem sonlandırılır	İşleme ara verilir, tedavi edilir ve devam edilir

düşünmediğinde kullanılır. Genellikle tam dozun 1/100 ya da 1/10'uyla başlanır, her 30-60 dakikada bir terapötik doza ulaşıncaya kadar 10 kat artan dozlarda uygulanır. İPT ise hasta sağlıklıyken, aktif hastalığı yokken gelecekte hastanın yarar göreceği ilacın güvenilir olup olmadığını bulmak için yapılan tanısal amaçlı bir testtir. "Graded challenge" ve desensitizasyon ise tedavi amacıyla kullanılan yöntemlerdir, hastanın o ilaçla hemen tedavi edilmesi gereken durumlarda uygulanırlar (1,7). Desensitizasyon sırasında orta şiddette reaksiyon geliştiğinde bile devam edilmelidir ancak İPT ve "Graded challenge" yöntemleri sırasında objektif istenmeyen reaksiyonlar geliştiğinde işlem sonlandırılmalıdır (7).

İPT YÖNTEMLERİ

İPT Öncesinde Yapılması Gerekenler

1. Adım: Detaylı Öykü

Mümkünse ENDA tarafından birkaç dile çevrilmiş olan standardize ilaç alerjisi anketi kullanılarak reaksiyonun tam olarak tanımlanması, ilaç alımı ve reaksiyon arasındaki sürenin belirlenmesi ve diğer risk faktörlerinin tespit edilmesi gerekir. Erken ve geç reaksiyon ayırımı yapılmalıdır (22).

2. Adım: İn Vivo Deri Testi veya İn Vitro Alerji Testleri

Erken reaksiyonların tanısında erken okunan deri testleri en kolay uygulanan tanı yöntemidir. İlaca karşı oluşmuş spesifik IgE düzeyi ölçümü sınırlı tanı değerine rağmen halen en sık kullanılan *in vitro* tanı yöntemidir. İntradermal testin geç okunması ve yama testleri geç reaksiyonların tanısında kullanılmaktadır (23-25). Alerji test sonuçları pozitif olduğunda hastaya alternatif ilaçla test yapılabilir.

3. Adım: İlaç Provokasyon Testi

* ***Onam formu:*** Hasta alternatif tedaviler ve İPT riskleri hakkında bilgilendirilmeli ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmalıdır (26).
* ***Güvenlik tedbirleri:*** İPT uzman ekip tarafından yapılmalıdır. Ciddi durumlar için resusitasyon malzemeleri hazır olmalıdır. İPT'de oluşacak erken belirtileri tespit edecek şekilde monitorizasyon yapılmalıdır. Önceki reaksiyon ciddiyse provokasyondan önce hastanın damar yolu açılmalıdır (1).
* ***İPT öncesi kesilmesi gereken ilaçlar:*** İPT öncesi ilaçların doz ve güçlerine göre değişmekle birlikte antihistaminikler 5 gün, glukokortikoidler 3 gün-3 hafta öncesinde kesilmelidirler (1).

Hastanın kullandığı bazı ilaçlar İPT sırasında ortaya çıkabilecek alerjik reaksiyonların şiddetini arttırıp tedavisini güçleştireceğinden işlem öncesinde kesilmeli ya da uygun alternatifle değiştirilmelidir. Beta blokerler ve anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEI) bu grup ilaçlardandır (27,28). İlacın tam olarak elimine edildiğinden emin olmak için ilaç eliminasyon yarılanma süresinin en az 5 katı süre geçmelidir. Kontakt alerji tedavisinde kullanılan topikal steroidler için bu süre 4 haftayı aşabilir (25). İPT öncesi kesilmesi gereken ilaçlar Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. İlaç Provokasyon Testi öncesi kesilmesi gereken ilaçlar (1,2)

İlaç	Erken reaksiyon	Geç reaksiyon	Kesilmesi gereken süre	Kesilme nedeni
H1 antihistaminikler	+	-	3-7 gün	Reaksiyonları maskeler
Antidepresanlar (klasik)	+	-	5 gün	Reaksiyonları maskeler
Beta 2 agonistler				Reaksiyonları maskeler
Kısa etkili	+	-	6-8 saat	
Uzun etkili	+	-	1-2 gün	
Beta blokerler				
Oral	+	+	1-2 gün	Reaksiyonu arttırır
Göz damlası	+	-	1-2 gün	Acil tedaviyi güçleştirir
Kortikosteroidler				
Kısa süreli, düşük doz (< 50 mg)	+	-	3-5gün	Reaksiyonları maskeler
Kısa süreli, yüksek doz (> 50 mg)	+	+	1 hf	
Uzun süreli	+	+	3 hf	
Topikal*	-	?	3 hf	
İpratropium bromide	+	-	6-8 st	Reaksiyonları maskeler
Antilökotrienler	+	-	> 1 hf	Reaksiyonları maskeler
Uzun etkili teofilin	+	-	1-2 gün	Reaksiyonları maskeler
ACEI**	+	+	1 gün	Reaksiyonu arttırır

*Uzun süreli (>5 gün) kulanım yama testi yanıtını baskılayabilir, **ACEI: Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri

* ***Reaksiyon ve İPT arasında geçmesi gereken süre:*** İPT'den önce oluşmuş alerjik reaksiyon tamamen düzelmiş olmalıdır. Genel kural olarak reaksiyonun üzerinden en az 4 hafta geçtikten sonra İPT yapılmalıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Bazı yazarlar 2-4 hafta içinde yapılabileceğini ileri sürmüşlerdir ancak bu görüş yaygın olarak kabul görmemiştir (29,30).

* ***Dokümantasyon:*** İPT ciddi reaksiyon gelişme riski olan bir yöntemdir. Bu nedenle hastanın kişisel bilgilerini, anamnezini ve kullandığı ilaçları İPT'den önce kaydetmek gerekir. Provokasyondan önce ve sonra tüm ilişkili fiziksel bulgular, laboratuvar parametreleri, solunum fonksiyon testlerindeki (SFT) değişiklikler ve eğer ilişkili bir hastalığı varsa EKG değişiklikleri kaydedilmelidir.

İLAÇ PROVOKASYON TESTİ YÖNTEMLERİ

Test İçin Kullanılacak İlaçlar

* İlaç provokasyon testi plasebo kontrollü, tek kör olarak yapılmalıdır. Bazı durumlarda psikolojik faktörler hakimse çift-kör bile yapılabilir. Sağlıklı öğrenciler ve sağlık çalışanları ile yapılan çalışmada %41 oranında çoğunlukla subjektif (sedasyon, irritasyon) semptomlar bildirilmiş, 3 gün içinde burun tıkanıklığı, ateş, egzantem ve ürtiker bile ortaya çıkmıştır (31).

* Genellikle, ticari preparatlar kullanılır. Bazı reçetesiz satılan ilaçlarda olduğu gibi, ilaç kombinasyonları söz konusuysa tek bileşikler ayrı ayrı test edilmelidir. Aktif bileşik ve katkı maddeleri ile ayrı ayrı testler yapılmalıdır (32).

İlaçların Uygulama Yolu

Test ilaçları oral, parenteral (intravenöz, intramuskuler ya da subkutan) ya da topikal (nazal, bronşiyal, konjunktival ya da cilt) yolla uygulanabilir (33-36). İlacın uygulama yolu tercih edilmelidir. Oral yol tercih edilir ancak absorbsiyon daha yavaştır ve ilaç yan etkileri parenteral yolla yapılan İPT ile karşılaştırıldığında daha erken tedavi edilebilir (2).

İlaçların Test Dozları ve Dozlar Arasındaki Zaman Aralıkları

İlaçların test dozları ve dozlar arasındaki zaman aralıklarını belirleyen birkaç değişken vardır:

* İlacın özellikleri
* Araştırılan aşırı duyarlılık reaksiyonunun şiddeti
* Uygulama yolu

* İlacın verilmesi ve reaksiyon arasında geçmesi beklenen süre
* Hastanın sağlık durumu
* Kullandığı ek ilaçlar

İPT sonrasında gelişecek reaksiyonun şiddeti önceden bilinemez bu nedenle test dozlarının çok dikkatli belirlenmesi gerekir. "ENDA" rehberinde düşük dozla başlanması, doz artışlarının dikkatli yapılması ve ilk objektif semptom geliştiğinde sonlandırılması önerilmiştir. Eğer reaksiyon yoksa ilacın tek dozuna kadar test sürdürülür (1). Tanımlanmış günlük doz uygulanır.

- Önceki reaksiyon erken reaksiyonsa reaksiyonun şiddetine bağlı olarak başlangıç dozu tedavi dozunun 1:10 000-1:10'u arasında olmalıdır.
- Doz aralığı en az 30 dk olmalıdır. Ancak bazı özel durumlarda ve bazı ilaçlar için süre daha uzun olabilir (37).
- Önceki reaksiyon geç reaksiyonsa başlangıç dozu tedavi dozunun 1:100'ü olmalıdır. İlaca ve hastanın yanıtına bağlı olarak İPT birkaç saat, gün ya da nadiren hafta içinde tamamlanır (38).
- Genel kural olarak araştırılan erken tip reaksiyonlar için daha kısa, geç reaksiyonlar için daha uzun gözlem süresi gerekebilir ancak bu konuda özel bir protokol yoktur (2).

Çeşitli ilaçlar için İPT'de uygulanması önerilen doz basamakları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Test Sonrası Gözlem Süresi

Test sırasında hafif reaksiyon gelişirse stabilize edildikten sonra hasta en az 2 saat gözlenmelidir. Erken tanınmaz ve tedavi edilmezse ölümle sonuçlanabilecek bifazik reaksiyon olasılığı nedeniyle ciddi reaksiyon geçiren hastalar mutlaka hastaneye yatırılmalıdır. Hastaneden taburcu edildikten sonra ürtiker gibi semptomlar için antihistaminik, glukokortikoidler ve beta mimetikler gibi ilaçların verilmesi gerekir. Genellikle önce güvenlik politikası uygulanmalı ve hasta 24 saat gözlem altında tutulmalıdır. Lokal düzenlemeler yapılabilir (1,2).

Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

- Eğer orijinal belirtiler oluşmuşsa ya da en az bir objektif bulgu saptanırsa test sonucu pozitif olarak kabul edilir.
- Eğer orijinal belirtiler subjektifse ve test sırasında da subjektif belirtiler olmuşsa plasebo ile provokasyon testi yapılmalıdır. Eğer plasebo testi negatifse önceki ilaç provokasyon test dozu tekrarlanmalıdır (1,2).
- Objektif test sonuçları kayıt altına alınmalıdır. Deri belirtilerinin fotoğrafları, solunum sistemi belirtileri için zirve ekspiratuvar akım hızı (PEFR) ya da SFT kayıtları, anafilaksi belirtileri için kardiyovasküler parametreler önem taşımaktadır.

Tablo 4. Çeşitli ilaçlar için İPT'de uygulanması önerilen doz basamakları (1)

İlaç	İlaç grubu	Doz (mg)	Uygulama yolu	Günlük erişkin dozu
Amoksisilin	Penisilin	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Oral	1000–2000 mg
Sefaklor	Sefalosporin	1, 5, 25, 125, 500	Oral	750 mg
Sefiksim	Sefalosporin	1, 5, 25, 100, 225	Oral	400 mg
Seftriakson	Sefalosporin	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Intravenöz	1000–2000 mg
Azitromisin	Makrolid	1, 5, 25, 75, 125, 250	Oral	500 mg
Siprofloksasin	Kinolon	1, 5, 25, 100, 500	Oral	500–1500 mg
Asetilsalisilik asid	NSAİİ	1, 5, 20, 50, 100, 200, 500	Oral	500–3000 mg
Meloksikam	NSAİİ	1, 3, 7.5	Oral	7.5–15 mg
Prednizolon	Steroid	2, 10, 20, 40	Oral	20–80 mg
Omeprazol	PPİ	1, 5, 10, 20	Oral	20–40 mg
Lidokain	Lokal anestezik	0.1, 1, 2 mL	Subkutan	1–3 mL

- *In vitro* testler, uzman olmayan kişiler tarafından gereğinden fazla kullanılmaktadır. Temel laboratuar testleri (hemogram), kanda histamin, idrarda metilhistamin, eozinofil katyonik protein (ECP) ve serum triptaz düzeyleri çok nadiren yardımcı olabilir. Sitokin, immün kompleks, kompleman ve diğer parametrelerin ölçümü araştırma amaçlı kullanılmaktadır, klinik güvenilirlikleri araştırılmaktadır.

- Test sırasında ve gözlem döneminde herhangi bir reaksiyon olmadığında sonuç "negatif" olarak kabul edilir. İlaç alerjisi öyküsü güçlü olan bir hastada test sonucu negatifse ya da öykü ilaç alerjisini düşündürmemekle birlikte test sonucu pozitifse test sonucunu yorumlamak problem olmaktadır. Bu durumda testin plasebo kontrollü olarak tekrarlanması yararlı olabilir (1). Yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik nedenleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

*Negatif İPT gelecekte bu ilaca karşı reaksiyon gelişmeyeceğini göstermemektedir. Ancak test zamanında ve koşullarında reaksiyon gelişmeyeceğini gösterir. IgE duyarlılığı zamanla azalmaktadır, gıda, egzersiz veya viral infeksiyonlar gözden kaçırılabilir (39). İlaç provokasyon testi tekrarlayan reaksiyonları önlemez. Hastanın İPT'de kullanılan ilacla reaksiyon geçirmemesi gelecekte ilacı aldığında alerjik reaksiyon gelişme olasılığını ortadan kaldırmaz. İPT'de antibiyotik ve NSAİİ ilaçları tolere eden hastaların %8'inden fazlasında reaksiyon geliştiği bildirilmiştir (40). Bununla birlikte bazı çalışmalarda beta laktam İPT için negatif prediktif değer (NPV) %94-98 oranında bulunmuştur. Hastalar tarafından genellikle geç hafif reaksiyonlar bildirilmiştir (41,42). Bu bilgiler test sonucu negatif olan hastalar ve reçete yazan doktorlar için güven vericidir. Antibiyotiklerde olduğu gibi NSAİİ ile İPT için de NPV %96 düzeyinde saptanmıştır (42)

İlaç alerjisi öyküsü olan hastalarda ilaç alerjisinin tedavisinde güvenli bir alternatif bulmak için plasebo kontrollü oral ilaç provokasyon testi temel tanı yöntemidir. Test esnasında ana ilacın gittikçe artan dozlarda verilmesinden önce daima plasebonun uygulanması gerekir. Böylece oluşan semptomların ana ilaca bağlı olduğu gösterilmiş olur. Ancak bazı hastalarda plasebo ile "nosebo" adı verilen istenmeyen belirtiler oluşabilir. Bu etki yüksek eğitimli, atopik olmayan ve yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir (43).

"Booster" ya da "Amnestik" Yanıt

Başlangıçta alerji testleri negatif olan hastalarda tekrarlayan deri testlerinde yanıtın pozitife dönüşmesi genellikle resensitizasyonla karıştırılan "booster" ya da "amnestik" yanıttır. Bu durum esas olarak beta laktamlarla erken reaksiyon öyküsü olan hastalarda görülür, en az 1 yıl sonra yeniden testleri yapılan hastalarda deri testi ya da spesifik IgE negatifliği gözlenmiştir (42). ENDA rehberinde pozitif öykü ve negatif testi olan hastaların 2 hafta sonra tekrar değerlendirilmesi önerilmekle birlikte bazı çalışmalarda bu görüş kabul edilmemiştir (1, 39, 44). Beta laktamlarla geç reaksiyon nedeniyle yapılan provokasyon testi negatif olduğunda tekrar test yapılması önerilmektedir (38).

Özel Durumlarda İlaç Provokasyon Testleri

- **Beta laktamlarla** erken ve geç reaksiyon öyküsü olan hastalarda tanı basamakları içinde İPT yer almaktadır (37,38). Bu durum sefalosporinler için de geçerlidir (45). Beta laktam alerjisi tanısı konulduğunda tolere edilebilecek alternatif beta laktam bulmak için de İPT önerilmektedir. Deri testleri ve *in vitro* testler çapraz reaksiyon gelişebilecek hastalarda alternatif beta laktam saptanması için kullanılmakla birlikte yetersizdirler ve hastanın tolerabilitesini göstermek için İPT yapılması önerilmektedir (46,47).

- **Aspirin-NSAİİ duyarlılığının** tanısında IPT "altın standart" olarak kabul edilir, deri testleri ya da *in vitro*

Tablo 5. İlaç Provokasyon Testinde yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik nedenleri (1)

Yanlış pozitiflik nedenleri	Yanlış negatiflik nedenleri
*Psikolojik belirtiler *Önceden var olan semptomlar (örnek: ürtiker) *İlacın önceki hastalığı alevlendirmesi *Hastanın kendi kendine irritasyon uygulaması	*Antialerjik ilaçlar *Gözden kaçırılan kofaktörler (ışık, alınan diğer ilaçlar, viral infeksiyon, fiziksel egzersiz…) *Maruziyet ya da gözlem süresinin çok kısa olması *Reaksiyon ve test arasında geçen sürenin çok kısa ya da çok uzun olması *Dozun çok düşük olması *Test sırasında desensitizasyon

testlerin etkili olmadığı düşünülmektedir. Aspirin-NSAİİ alerjisinin klinik bulguları çok çeşitlidir (solunum, deri belirtileri ya da anafilaksi), klinik öykünün güvenilirliğini değerlendirmek güçtür. Bundan dolayı hastaların bir kısmında İPT tanıyı doğrulamak ya da dışlamak için gereklidir (48). Özellikle yalnızca güçlü siklooksijenaz (COX) inhibitörüne yanıt veren hastalarda İPT alternatif ilaçlara tolerabiliteyi değerlendirmek için gereklidir (49).

- **Radyokontrast madde alerjisi** olan hastalarda İPT yalnızca tanı aracı değildir aynı zamanda alternatif deri testi negatif olduğunda radyokontrast maddeye toleransın doğrulanması için de kullanılır. Geç reaksiyon gelişen hastalarda deri testi tanıyı doğrulamakta yetersizdir, bu nedenle vakaların yarısından fazlasında tanı için İPT gerekmektedir. Deri testi pozitif olan hastalarda alternatif RKM ile deri testi negatif olsa bile tolerans garanti değildir, İPT bu hastaların %32,3'ünde pozitiftir (50).

- Amid grubu **lokal anestetiklerle** gerçek erken alerjik reaksiyon prevalansı nadirdir ve tanının doğrulanması için subkutan provokasyon gerekmektedir. İçindeki katkı maddeleriyle birlikte lokal anesteziklerle alerjik reaksiyon sıklığı tahmin edilenin altında olabilir çünkü provokasyonların %61'inde saf lokal anestezik kullanılmamıştır. Bu vakalarda, İPT nadiren alternatif bir ilaca toleransı gösterebilir, oysa şüpheli lokal anestezik ile ilgili şüphe devam eder (44).

Sonuç olarak, İPT'nin hem tıbbi (endikasyon/kontrendikasyon), hem teknik (test yöntemi) hem de hastanın yaklaşımı (test yaptırma isteği, NPV) gibi bileşenleri vardır. Bu testlerin sonucu hastanın tedavisini düzeltebilir. Bu yeni yaklaşımların hangisinin zaman içinde kalıcı olacağı ve geçerlilik kazanacağı büyük çalışmaların sonunda görülecektir (3).

KAYNAKLAR

1. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et.al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003;58:854–63.
2. Aberer W, Kränke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. Immunol Allergy Clin North Am. 2009;29:567-84.
3. Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests: up-date and novel approaches. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013;9(1):12.
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA et al, International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014;69(4):420-37.
5. Weiss M, Adkinson N Jr. Diagnostic testing for drug hypersensitivity. Immunol Allergy Clin North Am 1998;18:731-44.
6. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. Ann Intern Med 2004;140:1001–1006.
7. Bousquet PJ, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, Lefrant JY, Demoly P, Romano A. Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. Curr Pharm Des 2008;14(27):2792-802.
8. Misirlioglu ED, Toyran M, Capanoglu M, Kaya A, Civelek E, Kocabas CN. Negative predictive value of drug provocation tests in children. Pediatr Allergy Immunol. 2014 Nov;25(7):685-90.
9. Joint Task Force on Practice P, American Academy of Allergy A, Immunology American College of Allergy A, Immunology, Joint Council of Allergy A, et al. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;105:259–273
10. Torres MJ, Romano A, Celik G, Demoly P, Khan DA, Macy E, Park M, Blumenthal K, Aberer W, Castells M, Barbaud A, Mayorga C, Bonadonna P. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. Clin Transl Allergy. 2017;7:7.
11. Baluga JC, Casamayou R, Carozzi E, López N, Anale R, Borges R et al. Allergy to local anaesthetics in dentistry. Myth or reality? Allergol Immunopathol (Madrid) 2002;30:14
12. Gleckman RA, Borrego F. Adverse reactions to antibiotics. Postgrad Med 1997;101:97–108.
13. Aberer W, Kränke B. Clinical manifestations and mechanisms of skin reactions after systemic drug administration. Drug Discov Today Dis Mech 2008;5:237–47.
14. Mahboob A, Haroon TS, Iqbal Z, Saleemi MA, Munir A. Fixed drug eruption and intradermal provocation tests. J Coll Physicians Surg Pak 2008;18(12):736-9.
15. Soyer O, Sahiner UM, Sekerel BE. Pro and Contra: Provocation tests in drug hypersensitivity. Int J Mol Sci. 2017;18(7):1437.
16. Davis C, Shearer WT. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2008;121:826–32.
17. Bernstein ML, McCusker MM, Grant-Kels JM. Cutaneous manifestations of cystic fibrosis. Pediatr Dermatol 2008;25:150–7.
18. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. Gynecol Oncol. 2005;96(3):824-9.
19. Romano A, Quaratino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. J Allergy Clin Immunol. 1999;103(6):1186-90.
20. Stark BJ, Earl HS, Gross GN, Lumry WR, Goodman EL, Sullivan TJ. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. J Allergy Clin Immunol. 1987;79(3):523-32.

21. Solensky R. Drug hypersensitivity. Med Clin North Am 2006;90:233–60.
22. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. Allergy 1999;54(9):999-1003.
23. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 2002;57(1):45-51
24. Aberer W, Zidarn M, Kränke B. IgE antibodies to penicillin are indicative for but not conclusive proof of penicillin allergy. Br J Dermatol 2006;154:1209–10.
25. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. Contact Derm 2001;45:321–8.
26. Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramaon E, Vega JM, Miranda A, Juarez C. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to betalactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol 1999;103:918–924.
27. Lee S, Hess EP, Nestler DM, Bellamkonda Athmaram VR, Bellolio MF, Decker WW ET AL. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2013;131(4):1103-8
28. Kammerl MC, Schaefer RM, Schweda F, Schreiber M, Riegger GA, Kramer BK. Extracorporal therapy with AN69 membranes in combination with ACE inhibition causing severe anaphylactoid reactions: still a current problem? Clin Nephrol 2000;53: 486–488.
29. Lopez Serrano MC, Caballero MT, Barranco P, Martinez-Alzamora F. Booster responses in the study of allergic reactions to betalactam antibiotics. J Invest Allergol Clin Immunol 1996;6:30–35.
30. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. Arch Int Med 2002;162:822–826.
31. Reidenberg MM, Lowenthal DT. Adverse nondrug reactions. N Engl J Med 1968;279:678–679.
32. Grims RH, Kränke B, Aberer W. Pitfalls in drug allergy skin testing: false-positive reactions due to (hidden) additives. Contact Derm 2006;54:290–4.
33. Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by accoustic rhinometry. Thorax 2000;55:921–924.
34. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. Eur Respir J 2000;15:863–869.
35. Batinac T, Sotošek Tokmadžić V, Peharda V, Brajac I. Adverse reactions and alleged allergy to local anesthetics: Analysis of 331 patients. J Dermatol. 2013;40(7):522-7
36. Hannuksela M, Salu H. The repeated open application test (ROAT). Contact Dermatitis 1986;14:221–227.
37. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W et al. ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy 2003;58:961–72.
38. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy 2004;59:1153–60.
39. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Férnandez J, Mayorga C, Rodriguez J, Demoly P, Bousquet PJ, Merk HF, Sanz M, Ott H, Atanasković-Marković M: Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactams. Allergy 2009, 64:183–193.
40. Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, Walecki P, Bourgeois ML, de Blic J, Scheinmann P. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. Allergy 2007; 62:42–46.
41. Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, Rumi G, Rodrigues Cernadas J, Bousquet PJ. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. Allergy 2010; 65:327–332.
42. Fernández TD, Torres MJ, Blanca-López N, Rodríguez-Bada JL, Gomez E, Canto G, Mayorga C, Blanca M. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. Allergy 2009; 64:242–248.
43. Bavbek S, Aydın Ö, Sözener ZÇ, Yüksel S. Determinants of nocebo effect during oral drug provocation tests. Allergol Immunopathol (Madr). 2015 Jul-Aug;43(4):339-45.
44. Rerkpattanapipata T, Chiriacb AM, Demoly P. Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:299–304.
45. Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Amoghly F, Gaeta F, Nicolas JP, Guéant JL. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. Clin Exp Allergy 2005; 35:1234–1242.
46. Schiavino D, Nucera E, Lombardo C, Decinti M, Pascolini L, Altomonte G et al. Cross-reactivity and tolerability of imipenem in patients with delayed-type, cell-mediated hypersensitivity to b-lactams. Allergy 2009; 64:1644–1648.
47. Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Guéant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. Ann Intern Med. 2004;141(1):16-22.
48. Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano A. Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. Clin Exp Allergy 2011; 41:96–103.
49. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. Clin Exp Allergy 2011; 41:86–95.
50. Torres MJ, Gomez F, Doña I, Rosado A, Mayorga C, Garcia I, Blanca-Lopez N, Canto G, Blanca M: Diagnostic evaluation of patients with non-immediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. Allergy 2012, 67:929–935.

İlaç Gruplarına Spesifik Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

BÖLÜM 3

- Nonsteroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar
- Beta Laktam Antibiyotikler
- Beta Laktam Dışı Antibiyotikler
- Genel Anestezikler
- Lokal Anestezikler
- Radyokontrast Maddeler
- Kemoterapötikler
- Biyolojik Ajanlar
- Diğer İlaç Grupları

NONSTEROİDAL ANTİ-İNFLAMATUVAR İLAÇLAR

Asetil salisilik asit (ASA) yani aspirin ve diğer nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) tüm dünyada en sık kullanılan ilaç grupları içinde yer alırlar. İlk NSAİİ, 1883'de sentezlenen antipirindir ve bunu 1887' de ASA'nın sentezlenmesi izlemiştir. Bundan sonra da benzer anti-inflamatuvar aktivitesi olan bir dizi NSAİİ sentezlenmiş ve bu ilaçlar hem ağrı hem inflamasyon tedavisinde geniş bir kullanım alanı bulmuştur.

- NSAİİ'ların temel etki mekanizması siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonudur. COX enzimi araşidonik asitten prostaglandinlerin sentezlenmesine aracılık eder ve COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki ayrı izoformu vardır. Bunlardan COX-1 enzimi yapısal olarak pek çok hücre üzerinde bulunur ve koruyucu fonksiyonu vardır. COX-2 enzimi ise ya yapısal olarak vardır ya da sitokinler, büyüme faktörleri gibi inflamatuvar uyarılar altında sentezlenir ve inflamasyonda rol alan prostaglandinlerin sentezlenmesine aracılık eder (1).
- Günlük kullanımda 30'dan fazla NSAİİ mevcuttur. Kimyasal yapılarındaki farklılıklara karşın tümünün COX enzimlerini inhibe etme özelliği vardır ve anti-inflamatuvar etkilerini bu yolla gösterirler. Mevcut NSAİİ, COX-1 ve COX-2 enzimi üzerindeki etkileri temelinde, farmakolojik ve kimyasal yapılarına göre iki alt grupta tanımlanmaktadırlar (Tablo 1,2) (1-4). Ülkemizde bulunan NSAİİ ilaçlar Tablo 3'de görülmektedir.

SINIFLAMA

- NSAİİ'lar diğer tüm ilaçlar gibi istenmeyen ilaç reaksiyonlarına yol açabilirler. WHO tarafından ilaç alerjisi geneline önerilen sınıflama NSAİİ aracılı istenmeyen reaksiyonlar için de kullanılabilir (5).
- Uzun yıllar aspirin en sık kullanılan NSAİİ olduğu için, NSAİİ aşırı duyarlık reaksiyonları geçmişte "aspirin" ile tetiklenen (indüklenen) reaksiyonlar olarak tanımlanmıştır. Ancak son yıllarda, diğer NSAİİ'ların aspirinden daha sık olarak kullanılması yanında, özellikle çapraz reaksiyon mekanizması ile ortaya çıkan gruplarda reaksiyonun birçok NSAİİ ile de meydana gelmesi nedeniyle yeni sınıflamalarda reaksiyonları "aspirin" yerine "NSAİİ" ifadesi ile ilişkilendirme önerilmektedir (2-4).
- Geçmiş yıllarda NSAİİ ile ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tanımlamada ortaya çıkış zamanına göre (erken/geç), hedef organa göre (deri, havayolu

Tablo 1. NSAİİ'lerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

Ortak Kimyasal Bileşen	İlaç Etken Madde
Salisilik Asitler	1. Asetil salisilik asit 2. Diflunisal 3. Metilsalisilat 4. Sodyum salisilat
Propionik Asitler	1. Fenbufen 2. Fenoprofen 3. Flurbiprofen 4. İbuprofen 5. Ketoprofen 6. Naproksen 7. Oksaprozin 8. Pranoprofen 9. Tiaprofenik asit
Asetik Asitler	1. Asetmetasin 2. Diklolfenak 3. İndometasin 4. Etodolac 5. Ketorolak 6. Nabumeton 7. Sulindak 8. Tolmetin
Fenamatlar (Antranilik Asitler)	1. Etofenomat 2. Mefenamik asit 3. Meklofenamat 4. Flufenamat 5. Tolfenamat
Oksikamlar (Enoloik Asitler)	1. Lornoksikam 2. Piroksikam 3. Tenoksikam 4. MeloksiKam
Pirazolonlar	1. Azapropazon 2. Fenilbutazon 3. Metamizol 4. Oksifenbutazon 5. Propifenazon
Sulfonanilidler	1. Nimesulid
Diğer Narkotik Olmayan Analjezikler	1. Benzidamin 2. Parasetamol 3. Prokuazon

veya diğer organlar) ya da reaksiyonun ciddiyetine göre (hafif dispneden anafilaksi ve ölüme kadar giden) yapılan sınıflamalar söz konusu idi (3,6,7). 2001'de Stevenson tarafından önerilen; NSAİİ aşırı duyarlık reaksiyonlarını; klinik özellikleri, alta yatan hastalık, çapraz reaksiyon olup olmamasına göre değerlendiren sınıflama güncel sınıflamalara da dayanak teşkil etmiştir (8).

- Güncel sınıflama, EAACI/ENDA ve GA²LEN/HANNA tarafından yapılmış ve burada NSAİİ ilişkili aşırı duyarlık reaksiyonları, ortaya çıkış zamanına göre "erken" ve "geç" olarak ele alınırken aynı zamanda alta yatan mekanizmaya göre "alerjik" ve "non alerjik" olarak da tanımlanmıştır (3,4) (Tablo 4, 5).
- Reaksiyonun ortaya çıkış zamanı ile olaya katılan NSAİİ'lar, immün ve nonimmün mekanizmalar hakkında da fikir verir.
- Kimyasal olarak benzerliği olmayan ancak ortak özelliği farmakolojik olarak COX-1 enzimini inhibe etmek olan birden fazla NSAİİ'a karşı reaksiyonlar erken olarak ortaya çıkar ve ve "çapraz reaksiyon" tipi NSAİİ duyarlığı olarak adlandırılırlar.

Tablo 2. NSAİİ'lerin farmakolojik etkilerine göre sınıflandırılması

COX-1/COX-2 inhibitörleri	Selektif COX-2 inhibitörleri	Kısmi selektif COX-2 inhibitörleri	Zayıf COX-1 veya COX-2 inhibitörleri
Indometazin	Celekoksib	Nimesulid	Salsalat
Piroksikam	Rofekoksib	Meloksikam	Asetaminofen
Ibuprofen	Valdekoksib		
Flurbiprofen	Etorikoksib		
Naproksen	Parekoksib		
Fenoprofen	Lumirakoksib		
Ketoprofen			
Diklofenak			
Ketorolak			
Etodolak			
Nabumeton			
Diflunisal			
Tolmetin			
Mefenamik asid			
Sulindak			
Oksaprozin			

Tablo 3. Kasım 2018 tarihi itibari ile ülkemizde bulunan NSAİİ'lar

Kimyasal Grup	İlaç Etken Madde	Ticari Form
Salisilik Asitler	Asetil salisilik asit	Aspirin tablet, Ecopirin tablet, Coraspin tablet, Sederjin tablet, Aspirine tablet, Ataspin tablet, Dispril tablet, Opon tablet, Pharmaspirin tablet
	Diflunisal	Dolphin tablet
	Metilsalisilat	Antidot pomade, ben-gay pomade, capsi-gel pomade, fantan pomade, kamfolin pomade, nesgarin gargara, rumasin pomade, sadrüd jel
	Sodyum salisilat	Entersal draje

Tablo 3 devam

Propionik Asitler	Fenbufen	Cinopal kapsül
	Fenoprofen	
	Flurbiprofen	Algopet tablet, Ansaid tablet, Fiera tablet, Flubi kapsül, Flubimak tablet, Flupen tablet, Flurend gargara, Flurflex tablet, Fluridin jel, Fortine tablet, Frolix tablet, Majezik tablet, Maxaljin SR kapsül, Maximus tablet, Merdex SR kapsül, Netfen SR kapsül, Projezik tablet, Unijezik tablet, Zero-p tablet
	İbuprofen	Advil liquigel kapsül, Apireks tablet, Artril tablet, Balafen tablet, Berkofen saşe, Biophen tablet, Brufen tablet, Caldolon flakon, Calrofen ampul, Dufen tablet, Dolgit krem, Dolorin tablet, Dolven süspansiyon, Gerofen tablet, İbu-600 tablet, İbu-fort tablet, İbuactive tablet, İbufen süspansiyon, İbutrit tablet, İbutek kapsül, İntrafen flakon, Kidyfen süspansiyon, Nurofen draje, Pedifen süspansiyon, Profen tablet, Repozal tablet, Rofen tablet, Suprafen tablet, Temsofen draje, Ultrafen süspansiyon, Upren tablet
	Ketoprofen	Arfen ampul, Arveles tablet-ampul, Darkin tablet, Deksalgin tablet-jel, Dex-forte tablet, Dexday eff tablet, Dexenje ampul, Dexfull saşe, Dexiren tablet- ampul, Dexmol eff tablet, Dexofen tablet, Dexpro tablet, Elektra tablet, Justus tablet, Ketavel tablet, Ketesse tablet-ampul, Leodex tablet-jel-ampul, Longdex XR tablet, Rastel tablet, Redagon tablet, Revafen ampul, Sepremil ampul, Sertofen tablet, Toria tablet, Vanceryl tablet, Varles tablet, Velores tablet, Zirven tablet
	Naproksen	A-nox fort tablet, Aleve tablet, Apraljin forte tablet, Apranax tablet, Apranax forte tablet, Apraxin forte tablet, Aprodent fort tablet, Aprol tablet, Aprol fort tablet, Apromed tablet, Aprowell forte tablet, Armanaks fort tablet, Atren tablet, Cut tablet, Exvile tablet, İnaprol tablet-jel, Karoksen fort tablet, Mednap tablet-jel, Napren S forte tablet, Naponal tablet-jel, Naprodol fort tablet, Naproff tablet, Naprosyn CR tablet, Nexpro Forte, Opraks tablet, Relokap fort tablet, Rumazolidin draje, Sodinax fort tablet, Synax fort tablet
	Oksaprozin	Duraprox tablet
	Pranoprofen	
	Tiaprofenik asit	Surgam tablet
Asetik Asitler	Asetmetasin	Acetudil Fort kapsül, Asec tablet, biofenac tablet, rantudil fort tablet, Romactil Forte tablet
	Diklolfenak	Cataflam tablet, Deflamat ampul, Diclofix eff tablet, Dicloflam draje, Diclomec tablet, Difenak tablet, Difenject ampul, Dikles ampül, Diklojik ampul, Dikloron tablet, Dikloteva tablet, Dolorex draje, Dorado tablet, Kalidren tablet, Miyadren tablet-ampul, Rapidus tablet, Rodinac ampul, Volfenaks ampul, Voltaflam tablet, Voltaren tablet-emulgel
	İndometasin	Endol tablet, Endosetin tablet, Endosetin SR tablet
	Etodolak	Barca SR tablet, Dolarit tablet, Edolar tablet, Etotac tablet, Esodax tablet, Etodin tablet, Etol tablet, Etopan tablet, Etoteva tablet, Etoxa tablet, Lodine tablet, Maxdol tablet, Tadolak tablet, Tilac tablet, Tilac SR tablet
	Ketorolak	Ketadon tablet, Mediolgin ampul, Acular göz damlası
	Nabumeton	Relifex tablet
	Sulindak	
	Tolmetin	Tolectin tablet

Tablo 3 devam

Fenamatlar (Anthranilik Asitler)	Etofenomat	Efamat jel, Etofast ampul, Etover ampul, Doline amp-sprey-jel, flexo ampul-jel, painex jel, Restafen ampul, rheumon ampul-jel-sprey, thermo-rheumon krem, thermo-doline krem, thermoflex krem
	Mefenamik asit	Ponstan fort tablet, Roladol ampul-kapsül, Rolan kapsül
	Meklofenamat	
	Flufenamat	
	Tolfenamat	Tolfenak flakon
Oksikamlar (Enoloik Asitler)	Lornoksikam	Fixlor tablet,Lorqua tablet, Quando tablet, Xefo tablet- flakon
	Piroksikam	Cycladol tablet,_Felden tablet- jel, İnflamex tablet, Meco jel, Oksikam tablet
	Tenoksikam	Arcotil ampul, Artoxan tablet, Oksamen flakon, Nobateks tablet-supozituar, Tenoksan kapsül, Tenox kapsül, Tilcotil tablet-flakon, Tilko kapsül, Trocmetam tablet, Vienoks tablet, Zikaral kapsül
	Meloksikam	Blithe fort tablet, Exen tablet, Loxidol ampül, Meksun tablet, Melcam tablet, Melox tablet, Melurjin tablet, Meticam tablet, Mone tablet, Romacox tablet, Runomex tablet, Zeloxim tablet
Pirazolonlar	Azapropazon	
	Fenilbutazon	
	Metamizol	Adepiron tablet-ampul, Andolor tablet-ampul, Baralgin, Devaljin tablet-ampul, Geralgine tablet, Geralgine-K tablet, Karmizol ampul, Nogesic ampul-tablet, Novakom ampul, Novalgin tablet-ampul, Novamizol ampul, Novoplan ampul, Novopyrine ampul, Sebon ampul, Sedoral tablet-ampul
	Oksifenbutazon	
	Propifenazon	Optalidon
Sulfonanilidler	Nimesulid	Nimes tablet, coxulid tablet, motival tablet, nimelid tablet, sulidin jel
Diğer	Benzidamin	Andorex, beniflex, benzidan, clioro, enmiks, farengil, farhex, geraks, klodamin, kloroben, orohex, septonat, tanflex, tantum, ternex
	Parasetamol (Asetaminofen)	Aferin, aljil tablet, asomal, avamigran, benical, calpol, cetaflu forte, coldex, comax, corsal, darvolin, deflu, deksan, doladamon P, dorsilon, Dristan, efferalgan, efpa tablet, ekostel, epidosin, ergafein, excedrin tablet,forza, gerakon, geralgine,gribal tablet, gribex, gripamol, gripaljin, gripin, griport tablet,kalmet tablet,kataljin, katapirin, katarin tüm formları, kongest, kuiflex, kuilil, maxihot, medafein, medicold medapol, minoset, minafen, molit, muskozaon, nopain, noral, oledro, pacofen, paracold,polmofen, panadol, panaljin, paracet, parafon, paranox, parasedol,, parasinus, parakodin, parol, paroma, pedimat, peditus, peraljin, perfalgan, pharmadol, pir hot, pirofen, pirosal, remidon, sedalon, seskamol, setakaf, setamol, sifenol,spalt, spazmol, spasmo-panalgine, spazmotek, tamifen, tamol, tempo, temsaljin, termacet, termalgine, Theraflu, tylol, vermidon, vicks medinait, volpan, wintus, zaldaks ….tüm formları
	Prokuazon	Biarison kapsül

Tablo 3 devam

Kombine Preparatlar	Flurbiprofen+ tiyokolşikosid	Majezik duo tablet-jel-sprey/ Multiflex tablet
	İbuprofen+ klorfeniramin	İburamin zero süspansiyon
	Tenoksikam+t iyokolşikosid	Mixolex tablet
	Deksketaprofen+parasetamol	Aseket,Dexpaduo,Dexpas eff tablet,Indexpa tablet
	Deksketaprofen+asetilsistein	Dexnac eff tablet
	Deksketoprofen+tiyokolşikosid	Destıyo tablet, Dexcorıl tablet, Dexplus eff tablet, Tiyokas saşe, detroits tablet,leodex plus tablet, Rastel plus eff tablet, tıo-dexiren tablet, tıyokas saşe, flexmus eff tablet
	Diklofenak+ tiyokolşikosid	Megaflex tablet,Muscoflex duo tablet, Voltonik eff tablet, diclomec plus jel
	Diklofenak+ kodein	Codefen tablet
	Diklofenak+ rebeprazol	Dicorab kapsül, Rabedic MR kapsül
	Naproksen+ rabeprazol	Napro-pac tedavi paketi
	Naproksen+ kodein	Apranax plus tablet, Apranax semiplus tablet, Cut tablet
	Etodolak+ famotidin+ tiyokolşikosid	Etoplus tablet
	Etodolak+ famotidin	Etofam tablet
	Etodolak+ tiyokolşikosid	Etotio tablet, etodolak tablet,
	Parasetamol+ propifenazon+ kafein	Minoset plus tablet, aljil tablet, panalgine tablet
	Parasetamol+ ASA	Afebryl, coldsal tablet, thomapyrin tablet,multicold tablet, excedrin tablet, multicold eff tablet

Tablo 4. NSAİİ lar ile meydana gelen reaksiyonların zamanlamaya göre sınıflaması

Reaksiyon zamanı	Klinik bulgular	Reaksiyon tipi	Altta yatan hst.	Mekanizma
Erken (İlk birkaç saat-24 saat)	Rinit/Astım (AERD/NERD)	Çapraz	Astım/ Rinit/ Nazal polip/ Kr. ürtiker	COX-1 inh.
	Ürtiker/Anjioödem (AECD/NECD)			
	Ürtiker/Anjioödem		Yok	
	Ürtiker/Anjioödem/ Anafilaksi	Tek NSAİİ ile tetiklenen	Atopi, Besin alerjisi. İlaç alerjisi	IgE aracılı
Geç tip reaksiyonlar (24 saatten sonra)	FİE, MPE Büllöz deri rks. Kontakt dermatit Hepatit Pnömonitis Nefrit	Tek NSAİİ ile tetiklenen	Genellikle yok	T lenfosit aracılı

Tablo 5. NSAİİ'lerle ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonların altta yatan mekanizmaya göre sınıflama ve isimlendirilmesi

A. Non-immünolojik (çapraz reaksiyon tip) aşırı duyarlılık reaksiyonları
1- NSAİİ'lar ile Alevlenen Hava Yolu Hastalığı (*NSAIDs-Exacerbated Respiratory Disease: NERD*)
2- NSAİİ'lar ile Alevlenen Deri Hastalıkları (*NSAIDs-Exacerbated Cutaneous Disease: NECD*)
3- NSAİİ'lar ile Tetiklenen Ürtiker/Anjioödem (*NSAIDs -Induced Urticaria/Angioedema: NIUA*)
B-İmmünolojik aşırı duyarlılık reaksiyonları
1-Tek NSAİİ ile Tetiklenen Ürtiker /Anjioödem veya Anafilaksi (*Single NSAID- Induced Urticaria/Angioedema and Anaphylaxis: SNIUAA*)
2-Tek NSAİİ ile Tetiklenen Geç Tip Reaksiyonlar (*Single NSAID-Induced Delayed Reactions : SNIDR*)

- Bu sınıflamada, erken reaksiyonların ilk üç tipi, COX-1 inhibisyonu ile ortaya çıkan dolayısıyla çapraz reaksiyon grubuna ait olan reaksiyonları tanımlar (Tablo 4,5).
- Bazı hastalarda ise aşırı duyarlık reaksiyonu tek bir NSAİİ veya aynı kimyasal gruba ait NSAİİ ile olur ve diğer NSAİİ'lar hasta tarafından sorunsuz alınabilir. Bu grup reaksiyonlar immün mekanizmalarla ortaya çıkar ve "alerjik" tip aşırı duyarlık olarak tanımlanır. Reaksiyonlar olaya katılan immün mekanizmaya göre erken (IgE aracılı) veya geç (T lenfosit aracılı) olarak ortaya çıkar.
- Klinik pratikte bu sınıflamalara tümüyle uymayan olgular da bulunmaktadır (9-11).

NSAİİ'ler İLE ORTAYA ÇIKAN AŞIRI DUYARLIK REAKSİYONLARI

A. Non-İmmünolojik (Çapraz Reaksiyon Tipi) Aşırı Duyarlık Reaksiyonları

1- NSAİİ'lar ile Alevlenen Hava Yolu Hastalığı

(*NSAIDs-Exacerbated Respiratory Disease: NERD*)

Klinik

- Aspirin veya diğer NSAİİ'larla karşılaşma, altta yatan hastalık olarak astım/rinit/nazal polipi olan bir grup hastada; burun akıntısı, hapşırık, burunda tıkanıklık, gözlerde sulanma, öksürük, nefes darlığı, ağır bronkospazm gibi solunumsal yakınmalara neden olur. Bazı hastalarda bu tabloya; ürtiker, anjioödem, karın ağrısı, bulantı, kusma, tansiyon düşüklüğü gibi solunum sistemi dışı bulgular da katılabilir (3,4).
- Bu klinik durum geçmiş yıllarda "*aspirin triadı, Samter sendromu, Widal sendromu, aspirinle tetiklenen astım veya aspirine duyarlı rinosinüzit /astım sendromu, aspirin- intolerant astım, aspirinle alevlenen solunum hastalığı*" olarak tanımlanmıştır. Günümüzde dil birliği açısından önerilen en uygun isimlendirme "Non-steroidlerle Alevlenen Solunum Yolu Hastalığı" (***NSAIDs-Exacerbated Respiratory Disease: NERD)*** dir (12).
- Kullanılan tanı yöntemi ve çalışılan hasta grubuna göre değişmekle birlikte görülme sıklığı %1,8-%44 arasındadır (13-16). Genel popülasyonda %1,8, astımlı hastalarda %10-20 arasında görüldüğü bildirilmektedir. En son yapılan meta-analizde ise erişkin astımlıların ort. %7,1'nde görüldüğü tespit edilirken bu oranın provokasyon testi ile erişkin astımlılarda %21'e çıktığı tespit edilmiştir (17). Astımın ağırlığı arttıkça NERD görülme oranı da artmaktadır; ağır astımlılarda %14,9 iken yoğun bakım gerektiren astım atağı olanlarda bu oran %24'e ulaşmaktadır (12,18).
- Astımın kontrolsüz olduğu olgularda bu semptomlar daha hızlı ve daha ciddi ortaya çıkar ve ölüme kadar götürebilir (19).
- Olguların çoğunda astım ağır seyreder ve NERD'li hastalarda ağır astım oranı genel astımlılardaki ağır astımın iki katına ulaşır (20). Ancak astımı ağır olmayanlarda da NERD tablosu ile karşılaşılabilmektedir. Hatta bu olgularda üst solunum yolu semptomları ön planda olup astım gözden kaçabilmektedir (21,22).
- Çocukluk çağında da astımlıların %5'inde NERD varlığı bildirilmekte olup, bu yaşlarda solunumsal semptomlara sıklıkla ürtiker-anjiyoödem, diyare ve karın ağrısının da eşlik ettiği dikkati çekmektedir (23-25).
- Ailede NERD ve nazal poliple birlikte astım varlığı NERD için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Atopi oranları ise eskiye göre bu grup hastalarda giderek artan oranlarda bildirilmektedir (16,26).

Tanı

- Özellikle son 5 yıl içerisinde tekrarlayan ve güvenilir ASA/NSAİİ ilişkili reaksiyon öyküsü tanıda değerlidir.
- Astım ve nazal polipli olguda NSAII ile ilişkili reaksiyon öyküsü olmaması aşırı duyarlılık olmadığı anlamına gelmez. Aspirin provokasyonu tanıda altın standarttır **(düşük-orta/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Aspirinin uygulama biçimine göre oral, bronşial, nazal ve intravenöz olmak üzere dört tip provokasyon testi vardır. Bu testlerin tümü plasebo kontrollü uygulanmaktadır.
- Aspirin ile oral veya bronş provokasyonlarının deneyimli kişilerce yoğun bakım olanaklarının ve entübasyon-ventilasyon için eğitilmiş kişilerin bulunduğu alerji/klinik immünoloji merkezlerinde yapılması gereklidir. Hastalar test sırasında doktor kontrolünde tutulmalı ve gerektiğinde kullanılmak üzere beta–2 agonistler, steroidler, vazopressörler, IV sıvı ve oksijen ortamda hazır bulundurulmalıdır. Hastalar, doktor kontrolünde ve birebir hemşire takibinde yakın gözetim altında tutulmalıdırlar. Aspirin provokasyonu endikasyon ve kontrendikasyonları Tablo 6,7'de özetlenmektedir (12).
- Oral aspirin provokasyonu en duyarlı (%89-90) tanı yöntemidir.
- ASA duyarlığının değerlendirilmesinde başlangıç dozları ve uygulama aralıkları farklı olan çeşitli oral provokasyon protokolleri vardır. Hangi protokolün seçileceği hastanın öyküsüne bağlıdır. Doz aralıklarının 3 saat olması; başlangıç aspirin dozunun ise öyküde solunum yolu reaksiyonu varlığında 20-40 mg; ürtiker-anjiyoödem varlığında ise 80-160 mg olması; doz artışlarının iki kat olacak şekilde planlanması önerilmektedir (27). Testin ilk günün plasebo ile yapılması özellikle astmatik bireylerde

Tablo 6. Aspirin provokasyonu endikasyonları

Oral Aspirin Provokasyonu
• Öykünün müphem olduğu durumlarda teyit etmek amaçlı • İnhalasyonel veya intranazal testin negatif olması durumunda doğrulama amaçlı • Oral aspirin desensitizasyonu öncesinde provokatif dozun belirlenmesi amaçlı • Araştırma amaçlı
İnhalasyonel Aspirin Provokasyonu
• NSAII aşırı duyarlılık tanısı koyabilmek amaçlı • Araştırma amaçlı
İntranazal Aspirin Provokasyonu
• İnhalasyonel veya oral aspirin proovkasyon testi için kontrendikasyonu olanlarda NSAII aşırı duyarlılık tanısı koyabilmek amaçlı • NSAII ile üst solunum yolu belirtileri olanlarda tanı koyabilmek amaçlı • Araştırma amaçlı

Tablo 7. Aspirin provokasyonu kontrendikasyonları

Oral veya İnhalasyonel Aspirin Provokasyonu
• Aspirin ve/veya diğer NSAII ile anafilaktik reaksiyon öyküsü (intranazal test düşünülebilir) • Astımın kontrolsüz olması • FEV_1 < %70 • Kronik böbrek yetmezliği veya gastrointestinal kanama öyküsü • Testten önceki son 4 hafta içerisinde solunum yolu enfeksiyonu veya astım atak öyküsü • Gebelik • Beta-blokör tedavi alıyor olmak
İntranazal Aspirin Provokasyonu
• Nazal provokasyon için karışıklık yaratabilecek nazal kavite patolojileri • Testten önceki son 4 hafta içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü

havayolu kalibrasyon değişkenliğini gözlemlemek adına önemlidir. Tablo 8 ve 9'da provokasyon öncesi kesilmesi gerekli ilaçlar ve süreleri özetlenmektedir.

- Szczeklik ve ark. tarafından tanımlanan oral provokasyon protokolü uzun zamandır kullanılan protokoldür (28). Bu uygulamada testin ilk günü plasebo, ikinci günü ASA ile provokasyon yapılır. İkinci gün ASA toplam 500 mg olacak şekilde 1,5–2 saat ara ile 10, 17, 44, 117 ve 312 mg gibi geometrik artışlar içinde verilir.
- Yakın zamanda *EAACI Position Paper'da* 2018 yılında konunun uzmanları tarafından provokasyon/desensitizasyon ortak protokolü uygulanması önerilmektedir **(orta/kuvvetli pozitif öneri)** (Tablo 10) (12).
- Bunun dışında piyasada bulunan NSAII preparatları ile doz ayarlaması yapılan aspirin provokasyon yöntemi mevcuttur (Tablo 11).
- Test boyunca hastalar nefes darlığı, hırıltı, göğüste tıkanma hissi gibi alt solunum, burun akıntısı, tıkanıklığı gibi üst solunum ve de gözde sulanma, göz çevresinde şişlik, ciltte kızarıklık, ürtiker plakları gibi genel yakınmalar açısında gözlenir. FEV_1'de %20'den fazla düşme olması, solunumsal yakınmaların olması ve/veya buna eşlik eden ekstrabronşial yakınmaların

Tablo 8. Nazal ASA provokasyonu öncesinde gerekli ilaç kesim süreleri

İlaç grubu	Kesilmesi gerekli süre
Nazal kortikosteroidler	7 gün (veya hastayı stabil tutan mümkün olan en düşük doz)
Oral kortikosteroidler	7 gün (veya hastayı stabil tutan mümkün olan en düşük doz)
Kısa etkili antihistaminikler	3 gün
Nazal alfa-mimetikler	24 saat
Oral alfa-mimetikler	24 saat
Nazal kromonlar	24 saat
Lökotrien düzenleyici ilaçlar	En az 1 hafta

Tablo 9. Oral ASA provokasyonu öncesinde gerekli ilaç kesim süreleri

İlaç grubu	Kesilmesi gerekli süre
Kısa etkili Beta 2 agonistler	6 saat (mümkünse 8 saat)
İpratropium bromid	6 saat (mümkünse 8 saat)
Uzun etkili Beta 2 agonist	24 saat (mümkünse 48 saat)
Uzun etkili teofilin	24 saat (mümkünse 48 saat)
Tiotropium bromide	24 saat (mümkünse 48 saat)
Kısa etkili antihistaminikler	3 gün
Kromolin sodyum	8 saat
Nedokromolin	24 saat
Lökotrien düzenleyici ilaçlar	En az 1 hafta

Tablo 10. *EAACI* tarafından önerilen oral aspirin provokasyon/desensitizasyon ortak protokolü

Saat	1. gün	2. gün
9.00	20-40 mg	100-160 mg
11.00	40-60 mg	160-325 mg
13.00	60-100 mg	325 mg

çok yoğun olması durumunda test pozitif kabul edilir. Provokasyon ile görülen reaksiyon tipleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

- Aspirin ile bronş provokasyonlarında ise lizin ASA'nın artan konsantrasyonları inhalasyon yoluyla uygulanmaktadır. Dozimetre ile 30 dk aralarla, 0.18 mg'dan 115 mg kadar değişen, toplam 181 mg' lık lizin ASA inhale ettirilip, 10, 20, 30. dakikada FEV_1 ve FVC değerleri ölçülerek FEV_1'de %20 düşme olduğunda veya total doza ulaşıldığında veya ekstrabronşial yakınmalar ortaya çıktığında test sonlandırılır. Lizin ASA' nın bu yolla uygulanmasının oral yolla uygulamaya göre daha güvenli ve daha hızlı sonuçlar vermek gibi üstünlüğüne karşın semptomların sadece hava yoluna sınırlı kalması gibi kısıtlayıcı tarafları vardır. Nazal provokasyon ise yine lizin ASA ile yapılır ve nazal akımlarda azalma ve semptomların ortaya çıkması pozitif olarak kabul edilir.
- Lizin ASA ile inhalasyon provokasyonu hızlı ve güvenli bir yöntemdir ancak duyarlılığı (%77-90) daha düşüktür. Bu nedenle inhalasyon provokasyonu negatif ise oral ASA provokasyonu yapılması önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Lizin aspirin ülkemizde ruhsatlı değildir.
- İntranazal aspirin provokasyonu oral provokasyona göre daha hızlı ve güvenli olduğu için oral ve/veya inhalasyonal provokasyonun kontrendike olduğu hastalarda alternatif olabilir. Reaksiyon öyküsü şiddetli olgularda intranasal aspirin provokasyonuyla başlanarak oral provokasyonla da devam edilebilir.
- *In vitro* yöntemler yeterli duyarlık ve özgüllüğe sahip değildir, bu nedenle rutin pratikte kullanımları önerilmez (3,4,29-32). Ancak NERD tanısında aspirinin non irritan konsantrasyonları ile BAT yapılması tanıya katkı sağlayabilir **(düşük/zayıf pozitif öneri).** Pozitiflikte yanıt elde edilen dozun nonirritan doz olmaması önemlidir.

Tedavi

- ASA ve diğer NSAİİ' dan kaçınılmalıdır. Bu durum hastalığın kronik gidişini etkilemez ama ortaya çıkacak akut reaksiyonlardan korur.
- Hastalar yazılı olarak, hem potansiyel olarak reaksiyona yol açabilecek NSAİİ hem de güvenli alternatifler hakkında bilgilendirilmelidir.
- Trisalisilat ve salsalat gibi non-asetil salisilatlar ve parasetamol (<1000 mg dozlarda) hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilir. Selektif COX-2 inhibitörleri

Tablo 11. NSAII ile oral provokasyon test dozları

İlaç adı	Dozlar (mg)
Parasetamol	50, 100, 350, 500, (1000)*
Piroksikam	5, 15, (25)*
Diklofenak	12,5, 12,5, 25
Dipiron	50, 100, 150, 300, (575)*
İbuprofen	150, 150, 300
İndometazin	10, 20, 20

*opsiyonel doz

Tablo 12. Oral aspirin provokasyon testinde gözlenen reaksiyon tipleri

Reaksiyon Tipi	Bulgular
Yanıt yok	Semptom yok, FEV_1' de <%15 değişim
Klasik yanıt	FEV_1' de>%20 azalma ile birlikte nazo-okuler yakınmalar
Astmatik yanıt	FEV_1'de >%20 azalma
Rinit yanıtı	Nazo-okuler yakınmalar
Kutanöz yanıt	Eritem±kaşıntı, ürtiker anjioödem
Sistemik yanıt	Kutanöz ve/veya solunumsal yakınmaları olsun olmasın yoğun ekstrapulmoner semptomlar (skor≥ 12)

de hastaların önemli bir çoğunluğu (%98-100) tarafından iyi tolere edilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (33-36).

- Selektif COX-2 ve/veya ağırlıklı COX-2 enzimi inhibe eden ilaçlar, ilaç provokasyon testi ile hasta tarafından tolere edilebildikleri gösterildikten sonra reçete edilmelidir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Altta yatan astım ve rinosinüzit uluslararası rehberlerin önerileri doğrultusunda tedavi edilmelidir.
- Lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) ilaçlar astım ve rinosinüzit tedavisinde etkilidir ancak NSAİİ'lar ile alevlenen havayolu hastalığında, ASA duyarlı olmayan hastalardan daha etkili değildir.
- Aspirin desensitizasyonu hem astım hem de nazal yakınmalar için etkili bir tedavi seçeneğidir **(orta/kuvvetli pozitif öneri)**.

2- NSAİİ'lar ile Alevlenen Deri Hastalıkları
(*NSAIDs-Exacerbated Cutaneous Disease: NECD*)

Klinik

- ASA/NSAİİ aracılı kutanöz reaksiyonların $^{3}/_{4}$'ü bu gruptur. Kronik ürtikeri olan hastalarda görülür. Bu hastaların %10-50'unda ASA/NSAİİ alımını takiben ürtiker ve/veya angioödem tetiklenir (3,4,37). Bu prevalans, ilaç dozu ve altta yatan ürtikerin aktivitesi ile ilişkilidir.
- İlaç alımını takiben 30 dk. veya birkaç saate kadar uzayan bir süre sonrasında ürtiker ve anjioödem ortaya çıkar. Lezyonlar birkaç saat-birkaç gün içinde düzelir (38).
- Bazı olgularda önce ASA/NSAİİ duyarlığı başlar daha sonra buna kronik ürtiker katılır (39).

Tanı

- Kronik ürtiker öyküsü olan hastalarda, ASA/NSAİİ alımı ile lezyonların tetiklenme öyküsü yeterince duyarlı olmayabilir. Kesin tanı gerektiği ya da öykünün yeterince güvenli olmadığı durumlarda risk/yarar oranı dikkate alınarak kuşkulu ilaç ile provokasyon yapılmalıdır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Eğer öykü aspirin dışı bir ilaçla ise ve aspirin kullanımı ile reaksiyon durumu bilinmiyorsa çapraz reaksiyon durumunu değerlendirmek için oral aspirin provokasyonu yapılmalıdır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (40).
- Provokasyon testleri hastanın ürtikerinin olmadığı ve antihistaminik kullanmadığı bir dönemde ve hastane koşullarında, deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır.
- Provokasyon başlangıç dozu 80-160 mg olup, semptomlar ortaya çıkana veya total doza ulaşana kadar 3'er saatlik aralarla iki katına doz artırımı önerilir. Genellikle reaksiyon 160-650 mg doz aralığında ortaya çıkar.
- Bazofil aktivasyon testi gibi *in-vitro* tanısal testlerin tanıda yeri sınırlıdır, rutin kullanımda önerilmez **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (3,4,29,30)

Tedavi

- ASA ve diğer NSAİİ'dan kaçınılmalıdır. Bu durum hastalığın kronik gidişini etkilemez ama ortaya çıkacak akut reaksiyonlardan korur.
- Altta yatan kronik ürtiker uluslararası rehberlerin önerileri doğrultusunda tedavi edilmelidir
- Alternatif selektif veya kısmi selektif COX-2 inhibitörleri hastaların büyük çoğunluğunca iyi tolere edilirler ancak bu ilaçlar plasebo kontrollü oral provokasyon testinden sonra önerilmelidirler **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (3,4,41). Acil durumlarda antihistaminik tedavi altında provokasyon yapılabilir.

3- NSAİİ'lar ile Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem
(*NSAIDs -Induced Urticaria/Angioedema: NIUA*)

Klinik

- Altta yatan kronik ürtikeri olmayan bir grup hastada ASA ve diğer NSAİİ'ların alımını takiben genellikle ilk 1 saatte ürtiker ve/veya anjiyoödem ortaya çıkar. Yakınmaların farklı kimyasal gruptan en az iki NSAİİ ile görülmesi esastır (3,4,42).
- Daha önce "*aspirinle tetiklenen ürtiker; çoklu ilaçla tetiklenen ürtiker/anjioödem*" olarak tanımlanmıştır.

Tanı

- Altta yatan kronik ürtikeri olmayan olgularda NSAİİ alımını takiben tekrarlayan ürtiker ve/veya anjiyoödem öyküsü tanıda önemlidir.
- Farklı kimyasal gruptan en az iki NSAİİ ile reaksiyon öyküsü NSAİİ ile tetiklenen ürtiker/anjiyoödemi, tek ilaçla tetiklenen ürtiker/anjiyoödemden ayırır.

- Ancak oral provokasyon testi olmadan öykünün tanıdaki yeri tartışmalıdır ve öykünün güvenilir olmadığı durumlarda sorumlu ilaçla provokasyon yapılmalıdır **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Aspirin sorumlu ilaç ise çapraz reaksiyon varlığını göstermek ya da dışlamak için başka güçlü bir COX-1 inhibitörü ile oral provokasyon yapılmalıdır.
- Deri testleri ve *in vitro* testlerin tanıda yeri yoktur.

Tedavi

- COX-1 inhibisyonu yapan ilaçlardan kaçınılmalıdır.
- Güvenli alternatifler olarak zayıf COX-1 inhibitörleri veya COX-2 inhibitörleri oral provokasyon yapıldıktan sonra önerilmelidir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

B-İmmünolojik Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

- ASA/NSAİİ ile ortaya çıkan deri reaksiyonlarının %30'u bu gruptandır. Bu grupta reaksiyonlar tek bir NSAİİ veya aynı kimyasal gruptan olan NSAİİ'ler ile ortaya çıkarlar.
- En sık sorumlu olan NSAİİ'lar; *pirazolonlar*, *ibuprofen*, *diklofenak*, *aspirin* ve *parasetamol*'dür. Hastalar bunlar dışındaki NSAİİ' ları tolere ederler.
- Bu reaksiyonlar erken tip (IgE aracılı) veya geç tip (T lenfosit aracılı) reaksiyonlar olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar (3,4):

1-Tek NSAİİ ile Tetiklenen Ürtiker / Anjioödem veya Anafilaksi

Klinik

- Tek bir NSAİİ veya aynı gruptan NSAİİ alımını takiben dakikalar içinde hafif ürtiker/ lokalize anjioödem veya anafilaksiye kadar giden klinik ortaya çıkar.
- Hastaların altta yatan kronik ürtikeri yoktur ancak besin alerjisi veya diğer ilaçlara alerji öyküsü olabilir.
- Klinik bulgular ve reaksiyonun ortaya çıkış zamanı IgE aracılı mekanizmayı düşündürür. Az sayıda çalışmada aspirin, pirazolonlar ve diğer NSAİİ'lara karşı sIgE gösterilmiştir (3,4,37,43).

Tanı

- Altta yatan kronik, kutanöz hastalığı olmayan bir hastada tek bir NSAİİ ile erken tip reaksiyon öyküsü tanıda ilk basamaktır.
- Öyküde diğer NSAİİ'ların tolere edilmesi tanıyı destekler.
- Çapraz reaksiyon tip aşırı duyarlık reaksiyonunu dışlamak için ASA provokasyonu yapılabilir.
- IgE aracılı duyarlılığı göstermek için deri testleri yapılabilir ancak deri testlerinin sadece pirazolonlar ile reaksiyonların tanısında yararlı olabileceği gösterilmiştir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (Tablo 13) (44).
- SIgE ölçümü veya bazofil aktivasyon testi tanıda henüz rutin olarak kullanılmamaktadır.

Tedavi

- Reaksiyon sadece bir NSAİİ ile ortaya çıktığı için kimyasal olarak farklı diğer NSAİİ'lar kullanılabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (Tablo 1).
- Desensitizasyona ait veri bulunmamaktadır.

Tablo 13. NSAII ile oluşan IgE aracılı reaksiyonlarda deri test solüsyonları

İlaç	Prik Testi		İntradermal Test	
	Dilüsyon	Maksimum konsantrasyon (mg/ml)	Dilüsyon	Maksimum konsantrasyon (mg/ml)
Metamizol ve parasetamol	Sulandırılmamış toz ilaç	-	1/100	0.1 mg/ml
Diklofenak	Sulandırılmamış toz ilaç	-	1/10	-

*Belirtilen dozlar irritan olmayan maksimum dozdur. Hastanın hikayesine göre bu doz dilüe edilerek teste başlanır (örneğin maksimum konstantrasyonun1/1000 i ile başlanıp, 1/100'ü, 1/10'u ve maks konsantrasyon şeklinde devam edilebilir)

Tablo 14. NSAII ile oluşan T hücre aracılı reaksiyonlarda deri yama testi konsantrasyonları

İlaç	Konsantrasyon ve taşıyıcı
Parasetamol	% 10 pet*
Ibuprofen	% 2, % 5 ve % 10 pet
ASA	% 10 pet
Ketoprofen	% 1, % 5 ve % 10pet
Metamizol	% 1 ve % 10 pet, %10 w % 20 ve % 50 DMSO
Diklofenak	% 10 pet
Selekoksib	% 1 ve % 10 pet(ticari)
Nimesulid	% 10 pet

* Saf haldeki ilaç molekülleri; **Ticari:** piyasada bulunan ticari preparat, **Pet:** Petrolatum (beyaz vazelin), **w:** water(su), **DMSO:** Dimetilsulfoksit

2-Tek NSAİİ ile Tetiklenen Geç Tip Aşırı Duyarlık Reaksiyonları

Klinik

- Tek bir NSAİİ veya aynı gruptan NSAİİ alımını takiben 24-48 saat sonra kutanöz semptomlar (kontakt dermatit, MPE, FİE) veya organ spesifik semptomlar (örn: böbrek, pulmoner) veya ciddi kutanöz reaksiyonlar (SJS/TEN, AGEP, DRESS) görülür.
- Klinik bulgular olaya katılan ilaca göre değişebilir. Metamizol, parasetamol ve mefenamik asit sıklıkla FİE'na, ibuprofen ve naproksen ise MPE'na yol açar.
- T hücre bağımlı mekanizmaların olaya katılımı gösterilmiştir (3,4,45,46).

Tanı

- Tanı temelde öyküye dayanır.
- Yama testlerinde standardizasyon sorunu olmakla birlikte bazı geç tip reaksiyonların tanısında kullanılır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (Tablo 14). (3,4,46).

Tedavi

- NSAİİ aracılı geç tip reaksiyonlarda ortaya çıkan kliniğe tedavi uygulanır.
- Reaksiyon sadece bir NSAİİ ile ortaya çıktığı için kimyasal olarak farklı diğer NSAİİ' lar kullanılabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (Tablo 1).
- Desensitizasyona ait veri bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Stevenson DD. Aspirin and NSAID sensitivity. Immunol Allergy Clin N Am 2004; 24: 491– 505.
2. Kowalski ML, Stevenson DD. Classification of reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. Immunol Allergy Clin N Am 2013; 33: 135–145
3. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Niżankowska-Mogilnicka E,Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, Wöhrl S, Makowska J. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity tononsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy. 2013 Oct;68(10):1219-32.
4. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. Allergy. 2011;66:818-29.
5. Johansson SG, 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;113:832–6.
6. Gollapudi RR, Teirstein, Donald DD, Stevenson D, Simon RA. Aspirin Sensitivity: Implications for Patients With Coronary Artery Disease. JAMA, 22/29, 2004; 292(24): 3017-23.
7. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. Eur Respir J 1990;3: 588–93.
8. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;87:177–80.
9. Caimmi S, Caimmi D, Bousquet PJ, Demoly P. How can we better classify NSAID hypersensitivity reactions? -Validation from a Large Database. Int Arch Allergy Immunol 2012;159:306-312.

10. Karakaya G, Celebioglu E, Kalyoncu AF. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in adults and the factors associated with asthma. Respir Med 2013;107(7):967-74.
11. Demir S, Olgac M, Unal D, et al. Evaluation of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification. Allergy 2015; 70(11): 1461-1467.
12. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD)-a EAACI position paper. Allergy 2018 Sep 14. Doi: 10.11117all.13599.
13. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systemic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. BMJ 2004; 328(7437)434.
14. Makowska JS, Burney P, Jarvis D, Et Al. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA(2)LEN). Allergy 2016; 71: 1603-1611.
15. Bavbek S, Dursun B, Dursun E, Korkmaz H, Sertkaya Karasoy D. The prevalence of aspirin hypersensitivity in patients with nasal polyposis and contributing factors. Am J Rhinol Allergy 2011;25(6):411-5.
16. Bavbek S, Yilmaz I, Celik G, Aydin O, Erkekol FÖ, Orman A, et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease in patients with asthma in Turkey: a cross-sectional survey. Allergol Immunopathol (Madr). 2012 ;40(4):225-30).
17. Morales Dr, Guthrie B, Lipworth BJ, et al. NSAID-exacerbated respiratory diseases: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. Allergy 2015; 70: 828-835.
18. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of literature. J Allergy Clin Immunol 2015; 135: 676-681.
19. Yoshimine F, Hasegawa T, Suzuki E, Terada M, Koya T, Kondoh A, Arakawa M, Yoshizawa H, Gejyo F. Contribution of aspirin-intolerant asthma to near fatal asthma based on a questionnaire survey in Niigata Prefecture, Japan. Respirology. 2005 ;10(4):477-84.
20. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleecker ER, Borish L; TENOR Study Group. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. J Allergy Clin Immunol. 2005;116(5):970-5).
21. Bochenek G, Kuschill-Dziurda J, Szafraniec K, Plutecka H, Szczeklik A, Nizankowska- Mogilnicka E. Certain subphenotypes of aspirin-exacerbated respiratory disease distinguished by latent class analysis. J Allergy Clin Immunol 2014;133:98-103.
22. Lee HY, Ye YM, Kim SH, Ban GY, Kim SC, Kim JH, et al. Identification of phenotypic clusters of nonsteroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease. Allergy 2017;72:616-626.
23. Cavkaytar O, Arik Yılmaz E, Karatmaca B, et al. Different phenotypes of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity during childhood. Int Arch Allergy Immunol 2015; 167: 211-221.
24. Ertoy Karagol HI, Yılmaz O, Topal E, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease in adolescents. Int Forum Allergy Rhinol 2015; 5: 392-398.
25. Tuttle KL, Schneider TR, henrickson Se, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease: not always "adult onset". J Allergy Clin Immunol Pract 2016; 4: 756-758.
26. Stevens WW, peters At, Hirsch AG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5: 1061-1070.
27. Simon RA. Diagnostic challenge and desensitization protocols for NSAID reactions. www.uptodate.com/Dec 2018.
28. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C,Scadding G, Kowalski ML, Setkowicz M, Ring J, Brockow K, Bachert C, Wöhrl S, Dahlén B, Szczeklik A. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. Allergy. 2007;62:1111-8.
29. Celik GE, Schroeder JT, Hamilton RG, Saini SS, Adkinson NF. Effect of in vitro aspirin stimulation on basophils in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. Clin Exp Allergy 2009;39:1522-31.
30. Bavbek S, Ikincioğullari A, Dursun AB, Guloğlu D, Arikan M, Elhan AH, et al. Upregulation of CD63 or CD203c alone or in combination is not sensitive in the diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. Int Arch Allergy Immunol 2009;150:261-70.
31. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Jermann JM, Kowalski M, Medrala W, Sainte-Laudy J, Shneider MS, Weber JM, Medrala AW. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome: a multicenter study. II. Basophil activation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and its impact on pathogenesis. J Investig Allergol Clin Immunol 2010;20:39-57.
32. Bavbek S, Dursun AB, Birben E, Kalayci O, Misirligil Z. Cellular allergen stimulation test with acetylsalicylic acid-lysine is not a useful test to discriminate between asthmatic patients with and without acetylsalicylic acid sensitivity. Int Arch Allergy Immunol 2009;149:58-64.
33. Bavbek S, Dursun AB, Dursun E, Eryilmaz A, Misirligil Z. Safety of meloxicam in aspirin-hypersensitive patients with asthma and/or nasal polyps. A challenge-proven study. Int Arch Allergy Immunol. 2007;142(1):64-9
34. Bavbek S, Celik G, Pasaoglu G, Misirligil Z. Rofecoxib, as a safe alternative for acetyl salicylic acid/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients. J Investig Allergol Clin Immunol. 2006;16(1):57-62.
35. Celik G, Paşaoğlu G, Bavbek S, Abadoğlu O, Dursun B, Mungan D, Misirligil Z. Tolerability of selective cyclooxygenase inhibitor, celecoxib, in patients with analgesic intolerance. J Asthma. 2005;42(2):127-31.

36. Bavbek S, Celik G, Ozer F, Mungan D, Misirligil Z. Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam, and rofecoxib. J Asthma. 2004;41(1):67-75.
37. Dona I, Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernandez J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. Clin Exp Allergy 2011;41:86-95.
38. Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:771-5.
39. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1095-8).
40. Asero R. Oral aspirin challenges in patients with a history of intolerance to single non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clin Exp Allergy 2005;35:713-6.
41. Goksel O, Aydin O, Misirligil Z, Demirel YS, Bavbek S. Safety of meloxicam in patients with aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. J Dermatol 2010;37:973-9.
42. Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Cortellini G, Nizankowska-Mogilnicka E et al. Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs: An Expert Panel Review. Int Arch Allergy Immunol 2013;160:126–133.
43. Cantoa MG, Andreub I, Fernandez J and Blanca M. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009, 9:293–297.
44. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. J Allergy Clin Immunol 2003;111:882-8.
45. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. Ann Intern Med 2003;139:683-93.
46. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. Toxicology 2005;209: 209-16.

BETA LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

- Grubunun ilk örneği olan Penisilinin keşfinden sonra sayıları giderek artan Beta Laktam (BL) antibiyotikler günümüzde birçok enfeksiyonun tedavisinde ilk sırada tercih edilen ve dolayısı ile tüm dünyada çok yaygın olarak kullanılan ilaç grubudur.
- Ancak, öldürücü anafilaksiye dek uzanan alerjik reaksiyonlara yol açabilmeleri nedeniyle kullanılmaları hekimler ve hastalarda tedirginlik yaratmaktadır. Bu yüzden birçok durumda gerçekten gerektiği halde BL antibiyotikler yerine daha az etkili ve daha pahalı olan başka antibiyotikler kullanılmaktadır.
- Beta-laktam antibiyotikler dört grupta toplanır (1) (Tablo 1):
  - Penisilinler
  - Sefalosporinler
  - Aztreonam
  - Karbapenemler
- Alerjik reaksiyonlar bu dört grubun herhangi bir üyesi ile oluşabilir ise de günlük klinik pratikte en sık aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olan gruplar penisilinler ve sefalosporinlerdir (1).

Epidemiyoloji

BL antibiyotik alerjisi sıklığı toplumlara göre değişmekle birlikte gerçek penisilin alerjisi sıklığı tahmin edilenden azdır (1-3). Prevalansı %0,2-%5 arasında değişmektedir (4).

Avrupa'da ve ülkemizde benzilpenisilin reaksiyon sıklığında azalma ile birlikte kullanım sıklığının artmasına bağlı olarak amoksisilin/amoksisilin klavulonat, klavulonat alerjilerinde artış olmaktadır.

Sefalosporin ile reaksiyon sıklığı penisiline göre on kat daha az görülmektedir. Son yıllarda artış bildirilmektedir.

Öykü pozitif olgularda testler yapıldığında, penisilinlere karşı gerçek alerji oranı %10 ile %60 arasında değişmektedir (1,2). Erken tip reaksiyon öyküsü ile test yapılan hastalarda pozitiflik oranı geç tip reaksiyon şüphesi olan hastalara göre daha yüksektir (5).

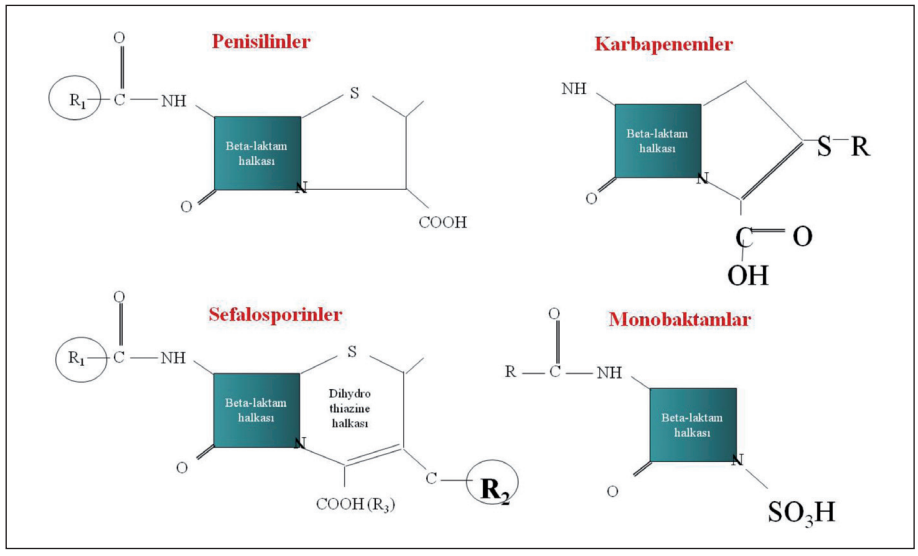
Ülkemizde çocuklarda yapılan çalışmalarda da erken tip beta laktam alerjisi şüphesi ile tanısal test yapılan hastalarda doğrulama oranı %13 (45/346) iken geç beta laktam alerjilerinde doğrulama oranı %3,4 (4/119) bulunmuştur (6,7).

Tablo 1. Beta-laktam antibiyotiklerin sınıflandırılması

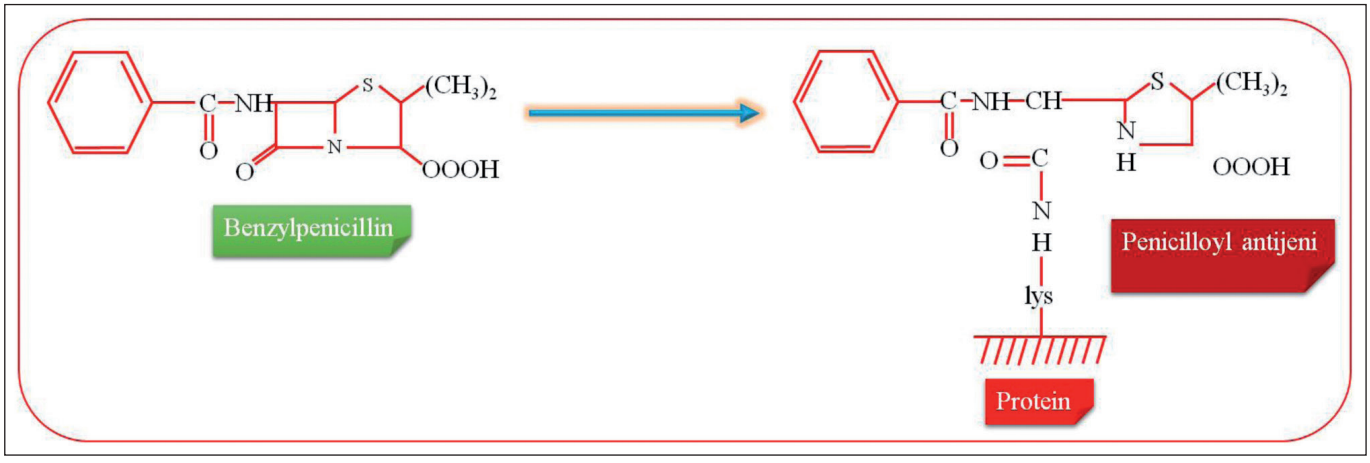
Penisilinler	Spekturum	Dar	*Beta laktamaz duyarlı:* Benzil penisilin (penisilinG), Benzatil penisilin, Fenoksimetil penisilin (penisilin V), Prokain penisilin *Beta laktamaz dirençli*: Kloksasilin, Dikloksasilin, Flukloksasilin, Metisilin, Nafsilin, Oksasilin
		Orta	Amoksisilin, Ampisilin
		Geniş	Amoksisilin-klavulonik asit
		Çok geniş	Mesillinam
	Karboksipenisilin		Karbenisilin, Tikarsilin
	Üreidopenisilin		Azlosilin, Mezlosilin, Piperasilin
Sefalosporinler	1. kuşak		Sefazolin, Sefaleksin, Sefadroksil, Sefalotin
	2. kuşak		Sefaklor, Sefamandol, Sefuroksim, Sefoksitin, lorakarbef
	3. kuşak		Sefiksim, Sefotaksim, Seftazidim, Seftriakson
	4. kuşak		Sefepim, Sefpirom
	5. kuşak		Seftobiprol
Monobaktamlar	Aztreonam, Tigemonam, Nokardisin A		
Karbapenemler	Meropenem, İmipenem, Biapenem, Doripenem		

Patogenez

- Penisilinlerin hepsinde ortak bir BL halkası ve bunun çevresinde R1 yan zinciri mevcuttur. (Şekil 1). Penisilin molekülü fizyolojik koşullarda parçalanır ve %95'i *majör antijenik determinanta* (Majör AD) (Şekil 2) ve geri kalan %5'lik kısım ise *benzilpenisiloat* ve *benzilpeniloat* gibi minör antijenik determinantlara (Minör AD) dönüşür (1). Penisilin G de bir Minör AD olarak kabul edilir (1). Anafilaksi gibi ciddi alerjik reaksiyonların çoğundan Minör AD sorumludur (8). Bundan dolayı penisilin alerjisinin tanısında hem Majör AD hem de Minör AD ile deri testleri yapılmalıdır.
- Sefalosporinlerin molekül yapıları penisilinlerinkine çok benzer (Şekil 1). Penisilinlerden farklı olarak beş üyeli *thiazolidine* halkası yerine altı üyeli *dihidrothiazine* halkası bulunur. Sefalosporinlerin antijenik belirleyicileri bilinmediği için penisilinlerin aksine bu ilaçlarla test için standart solüsyonlar hazırlanamamıştır (9). Ancak, bu moleküllerin antijenik özelliğinden molekülün merkez kısmında bulunan yapılardan çok 7. pozisyondaki R1 ve 3. pozisyondaki R2 yan zincirler sorumlu olduğundan bir sefalosporin molekülüne alerjik olan kişinin yan zincirleri farklı olan diğer sefalosporinlere de duyarlı olma olasılığı düşüktür (10) (Şekil 1).
- *Monobaktam* grubundan aztreonam, penisilinler ve sefalosporinlere göre çok daha az immünojenik olduğu için klinikte ender olarak alerjik reaksiyonlara yol açmaktadır (11).



Şekil 1. Beta laktam antibiyotiklerin yapısal özellikleri (1).



Şekil 2. Majör determinantın yapısı (1).

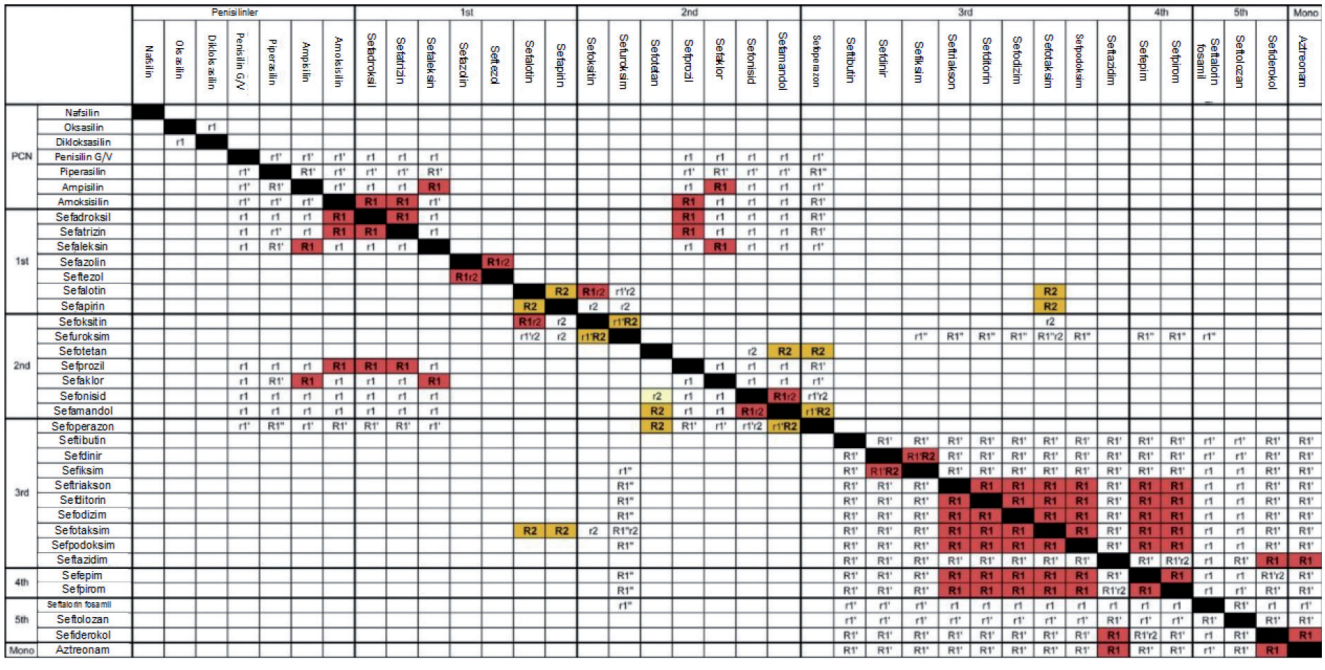
BL Antibiyotikler Arasında Çapraz Reaksiyon

- Penisilinlerle sefalosporinler arasındaki çapraz reaksiyon sıklığı tam bilinmemektedir. Bu antibiyotiklerin ilk kullanıldığı yıllarda çok sık olduğu rapor edilen çapraz reaksiyonlar esas olarak bu ilaçların içinde eser miktarda penisilin bulunması nedeni iledir. Yeni kuşak sefalosporinlerde bu durum artık geçerli değildir ve çapraz reaksiyondan esas olarak "R" yan zincirlerini sorumlu tutulmaktadır (Tablo 2) (12,13). Buna rağmen, penisilin alerjisi öyküsü veren hastalarda sefalosporin kullanılmasından önce mutlaka deri testi yapılmalıdır (13,14).
- Son yıllarda özellikle yan zincir reaksiyonları daha fazla bildirilmektedir (15).
- Yan zincir reaksiyonu açısından erken tip beta laktam alerjisi doğrulanan 45 çocuğun penisilin alerjisi olanların %71,4'ü, sefalosporin alerjisi olanların %93,7'si yan zincir ilişkili bulunmuştur (16).
- Penisilinlerle aztreonam arasında çapraz reaksiyon olmadığı gösterilmiştir (17). Sefalosporinlerden ise yalnızca seftazidim ile aztreonam arasında çapraz reaksiyon saptanmıştır (18). Genel bir yaklaşım olarak, penisilin ve -seftazidim dışında- sefalosporinlere alerjisi olan bireylerde aztreonam güvenle kullanılabilir (19).
- *Karbapenem* grubundan *meropenem* ve *imipenem* ile penisilinler arasında çapraz reaksiyon olabilmektedir. Penisilinlerle alerjik reaksiyon öyküsü olan vakaların %6-8'inde imipenemle de reaksiyon saptanmıştır (20). Bundan dolayı penisilinlere alerjisi olan vakalara karbapenemler, karbapenemlere duyarlılığı olan bireylere de penisilinler verilirken deri testleri yapılması gerekir (21).
- Doğrulanmış erken tip penisilin alerjisi olan hastalarda alternatif beta laktamlar (sefalosporin, karbapenem, aztreonam) deri testleri yapılıp negatif saptandıktan sonra artan dozlarda uygulanarak verilmelidir.

Klinik

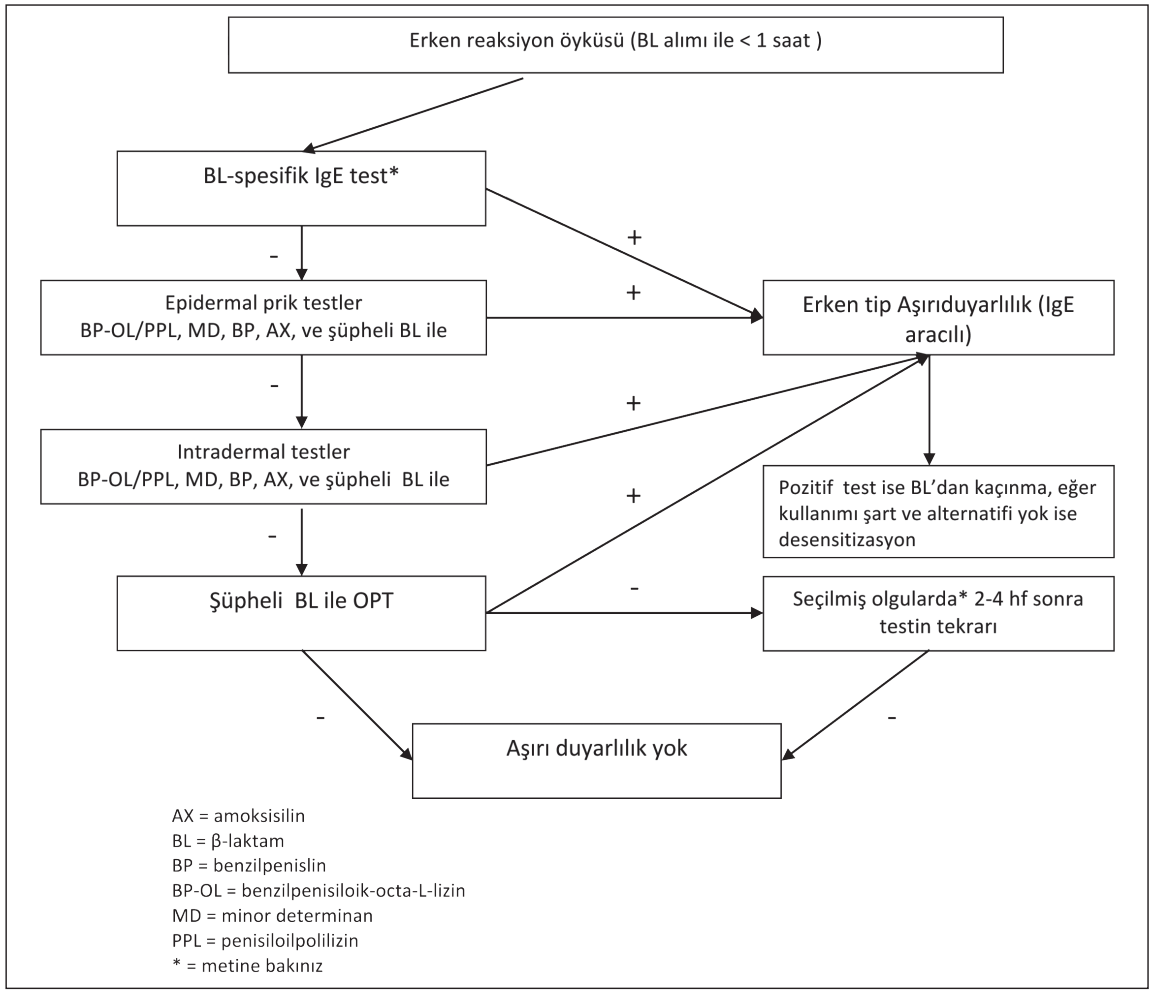
- Beta laktam antibiyotikler özellikle de penisilin alerjenitesi son derece yüksek bir moleküldür. İlaç grupları içinde alerjik reaksiyonlar hakkında en fazla bilgi sahibi olunandır. Dört tip immün reaksiyona da neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle atopik bireylerde reaksiyonlar daha şiddetlidir.
- Parenteral veya oral maruziyetlerde reaksiyon gelişmesinin yanı sıra penisiline çok duyarlı olgularda inhalasyon yolu veya topikal maruziyette de ciddi alerjik reaksiyon gelişebilir.

Tablo 2. Beta-laktam antibiyotiklerde çapraz reaksiyon (48).

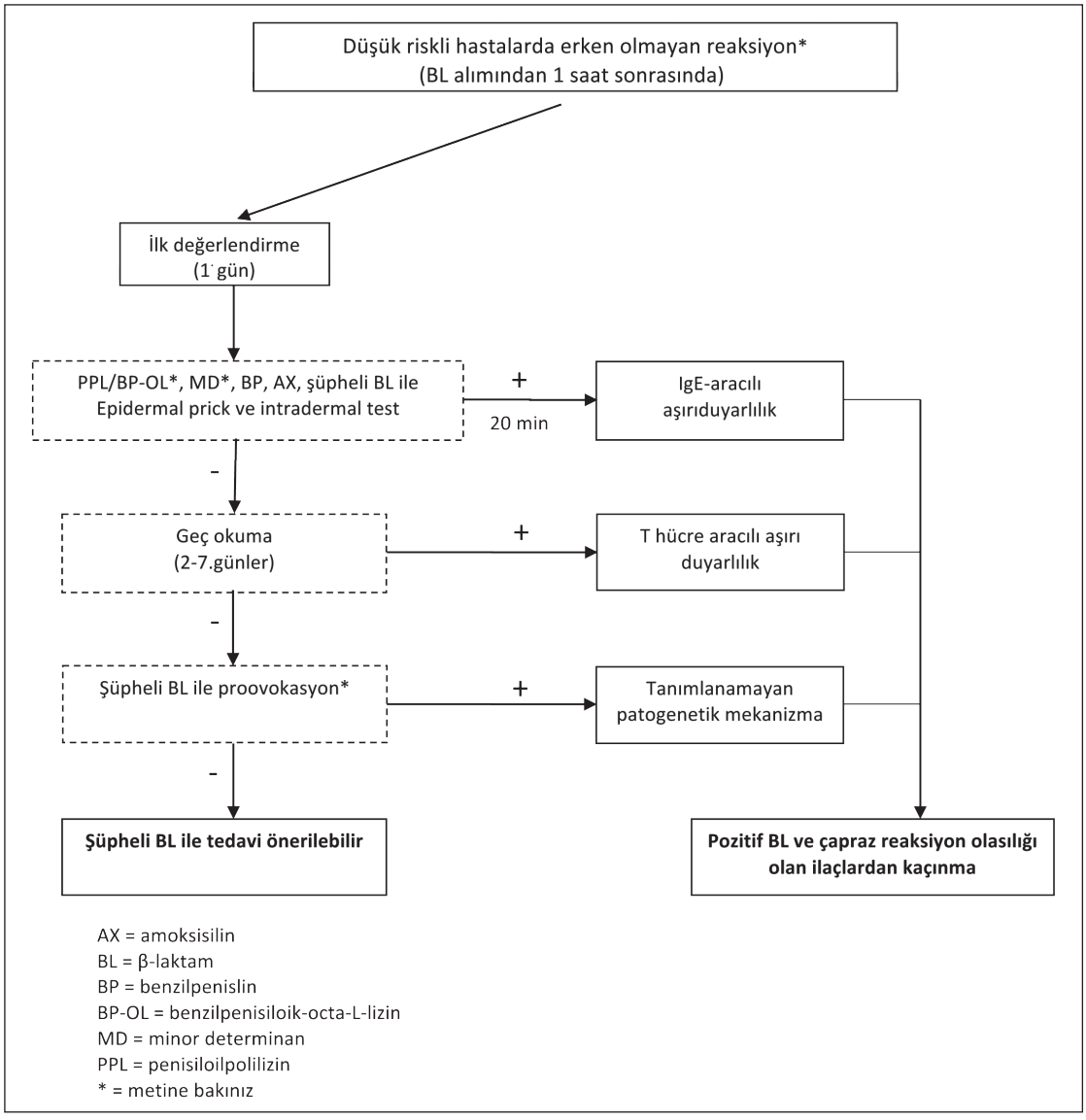


Beta-Laktam Antibiyotik Alerjisine Yaklaşım

- Beta-laktam antibiyotik alerjisinin tanısında öykü ve fizik muayene yol gösterici olmakla birlikte kesin tanı için deri testleri ve/veya ilaç provokasyon testi yapılması gerekir (Şekil 3-4) (22).
- Deri testi değerlendirmesi BL antibiyotik ile önceki maruziyette ortaya çıkan alerjik reaksiyona ve patogeneze bağlı olarak değişir. Erken tip reaksiyon öyküsü varlığında epidermal ve intradermal testin erken; geç tip reaksiyon öyküsü durumunda ise yama testi ve intadermal testin geç okuması önerilir **(düşük-orta/kuvvetli pozitif öneri)** (Şekil 3,4).
- Deri testleri için ortam, gerekli koşullar, kontrendikasyonlar ve dikkat edilecek durumlar genel test prensiplerinde olduğu gibidir.
- Deri testleri, söz konusu ilaçlara bağlı olarak son 1 yıl içinde ciddi anafilaksi, DRESS, SJS, TEN veya interstisyel nefrit gelişmiş olan olgularda yapılmamalıdır (23).
- Bunun yanı sıra son 1 yıl içinde beta laktam kullanımı sonrası ciddi anafilaksi tanımlayan veya çok duyarlı olgularda (inhalasyon yolu ile bile semptom tanımlayanlar) prik ve İD testler kesinlikle yapılmamalıdır **(düşük/kuvvetli negatif öneri)**. Çok duyarlı olgularda penisilin testleri sırasında ölüm bildirilmiştir.
- Deri testleri, hastalar semptomsuz iken ve testleri baskılayacak herhangi bir ilaç –antihistaminikler gibi- kullanılmadığı bir dönemde yapılmalıdır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (24).
- Geçmişte penisilinle hiç reaksiyonu olmayan veya hiç penisilin kullanmamış kişilerde tarama amacıyla deri testi yapılması önerilmez **(düşük/kuvvetli negatif öneri)**.



Şekil 3. Beta-laktam antibiyotikler ile erken tip reaksiyon tanımlayan olgulara yaklaşım.



Şekil 4. Betalaktam antibiyotik alerjilerinde erken olmayan (non immediate) reaksiyonlarda yaklaşım.

ERKEN TİP REAKSİYONA YAKLAŞIM

Prik ve İntradermal Testler

- Spesifik standardize deri testi kiti sadece penisilinler için mevcuttur (DAP®, Diater Laboratories, İspanya). Penisilin testlerinde ticari olarak satılan bu test solüsyonları tercih edilmelidir (Tablo 3) (24). Bu kitte Majör AD (PPL) ve Minör AD bulunmaktadır. Bu kitin sonuçları geçmiş yıllarda kullanılan kitlerin sonuçları ile benzer bulunmuştur (25,26).
- Ayrıca amoksisilin (20 mg/ml) ve klavulonik asit (20 mg/ml) standardize deri testi kitleri de bulunmaktadır (DAP®, Diater Laboratories, İspanya).
- Sulandırılmış veya bekletilmiş penisilin preparatları Minör AD yerine kullanılmamalıdır.

İdeal Prik/İD Test Materyalleri

- Beta-laktam antibiyotikler ile erken tip reaksiyon şüphesi olan hastalarda optimal test duyarlılığı için aşağıdaki test materyalleri ile prik ve intradermal testler uygulanmalıdır **(düşük-orta/kuvvetli pozitif öneri)**:

- o Majör AD, Minör AD, Benzyl Penisilin (Pen G)
- o Amoksisilin, Ampisilin
- o Varsa şüphe edilen diğer beta laktam alerjeni (3,11,24,27).
- o Ayrıca, şüphe edilen hastalarda klavulonik asit ile de test yapılmalıdır (28).

- Prik ve İD test için irritan olmayan en yüksek konsantrasyonlar Tablo 3'de görülmektedir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Amoksisilin ve ampisilinle test, bu ilaçların ticari formlarının 3-25 mg/ml, standardize amoksisilin kiti (20 mg/ml) konsantrasyonunda olacak şekilde, diğer BL antibiyotikler ile testler ise bu ilaçların ticari formlarının 10-100 kat sulandırılması ile yapılabilir (Tablo 3) (29). Amoksisilin-klavulonat kombinasyonuna alerjisi olan ama amoksisiline alerjik bulunmayan vakalarda mutlaka tek başına klavulonat ile de (20 mg/ml) test yapılması gerekir (27).
- Beta laktam antibiyotikler için reaksiyonun genel beta laktam yapılarına mı karşı geliştiği, yoksa yan zincirlere karşı selektif bir reaksiyon mu olduğunun belirlenmesi için beta laktam antijenlerinin iki grupta incelendiği, bir hafta aralıklı iki basamaklı bir tanı yaklaşımı uygulanması önerilir **(düşük-orta/kuvvetli pozitif öneri)** (Şekil 3) (3,11).

Test İçeriğine Göre Penisilin Deri Testlerinin Tanısal Değeri

- Beta-laktam alerjisi olan hastalarda en büyük oranda pozitiflik saptanan ilaç alerjenleri Majör ve Minör AD'dır. Fransa, İtalya ve Türkiye'de yapılan çalışmalarda beta-laktam alerjisi öyküsü olan hastaların %20 -70'inde sadece Majör ve/veya Minör AD duyarlılığı saptanmıştır (29,30). Majör ve Minör AD'ın kullanılmaması halinde test duyarlılığı oldukça düşüktür.
- Buna karşılık, hastaların %3'ünde sadece BP (Pen G) duyarlılığı vardır (31).
- İdeal test panelinde önerilen tüm ilaçlar ile test yapılırsa olguların %96-99'unda alerji tanısı konulabilmektedir.

Tablo 3. Beta-laktam antibiyotiklerle IgE aracılı reaksiyon tanısında prik ve intradermal testler için kullanılması önerilen haptenler ve irritan olmayan maksimum konsantrasyonları*

Hapten	Prik ve intradermal test: Maksimum konsantrasyon	Birim
Majör antijenik determinant (PPL)	$5X10^{-5}$(Allergopharma®)	mMol/L
	$1,07\ X10^{-2}$(Diater®)	mMol/L
Minör antijenik determinant karışımı (MDM)	$2X10^{-2}$(Allergopharma®)	mMol/L
	1,5 (Diater®)	mMol/L
Amoksisilin	20-25	mg/ml
Ampisilin	20-25	mg/ml
Benzilpenisilin	10.000	IU/ml
Sefotaksim, Seftriakson, Seftazidim, Sefoksitin, Sefuroksim, Sefaklor, Sefaleksin, Sefazolin, Sefatrizin)	2ve 20	mg/ml
Sefepim ve diğer sefalosporinler	2	mg/ml
Amoksisilin/klavulanat	20/4	mg/ml
Diğer penisilinler	20-25	mg/ml
İmipenem/silastatin	0.5/0.5	mg/ml
Meropenem	1	mg/ml
Aztreonam	2	mg/ml

*Belirtilen dozlar irritan olmayan maksimum dozdur. Hastanın hikayesine göre bu doz dilüe edilerek teste başlanır (örneğin maksimum konstantrasyonun1/1000'i ile başlanıp, 1/100'ü, 1/10'u ve maks konsantrasyon şeklinde devam edilebilir)

Dolayısı ile %1-4 olguda yalancı negatif sonuç elde edilir.

- Majör AD+Pen G ile test yapıldığında olguların %7,2-12'sinde yalancı negatif sonuç elde edilmiştir.
- Minör AD+Pen G ile test yapıldığında olguların yaklaşık %25-60'ında yalancı negatif sonuç elde edilmiştir.

Testlerin Pozitif Prediktif Değeri

- Etik nedenler ile deri testi pozitif bireylere oral provokasyon yapılamayacağı için testlerin tam olarak tanısal değeri bilinmemektedir.
- Bununla birlikte penisilin alerjenlerinin BL alerjisi tanısında duyarlılığı minor ve majör AD için %22.1 ile %77.7 arasında, sefalosporin deri testinin duyarlılığı ise %30.7 ile %69.7 arasında bildirilmiştir.
- Deri testi pozitif olan olguların %40-73'ünde penisilin uygulaması ile anafilaktik reaksiyon gelişir.
- Penisilin deri testi pozitif olan olguların %80'i 10 yıl içinde duyarlılıklarını kaybetmektedir.

Testlerin Negatif Prediktif Değeri

- Penisilin deri testlerinin negatif prediktif değeri yüksektir (%67,1-82,5). Doğru antijenler kullanılarak test yapıldığında ve sonuç negatif bulunduğunda ciddi alerjik reaksiyonların gelişme olasılığı önemli ölçüde ortadan kalkar (1,3).
- Öykü (+), deri testleri negatif olgularda daha sonraki dönemde penisilin uygulaması ile reaksiyon gözlenme oranı %1-3 civarındadır. Bu reaksiyonlar da genelde yaşamı tehdit etmeyen boyuttadır.
- Yine de daha önce BL antibiyotiklerle alerjik reaksiyon gelişmiş olan, fakat deri testleri negatif olan bireylerde şüpheli antibiyotikle oral provokasyon testi yapılmasında yarar vardır (32).

Prik/İD Testlerin Emniyeti

- Doğru yöntemlerle yapıldığı takdirde BL antibiyotiklerle yapılan deri testleri sırasında sistemik reaksiyon oluşması ihtimali çok düşüktür (1,3). Geniş kapsamlı bir çalışmada penisilin deri testi yapılan 1710 hastadan yalnızca ikisinde (%0,12) sistemik reaksiyon görülmüş, hiç ölüm vakasına rastlanmamıştır (33).

Provokasyon Testleri **(Tablo 4)**

- Deri testleri negatif olan ve kontrendikasyon olmayan hastalarda son basamak olarak provokasyon testi yapılmalıdır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Deri testi veya invitro test pozitif olan hastalarda provokasyon testi yapılmamalıdır.
- Ağır anafilaksi gibi ağır reaksiyonlarda kontrendikedir (34).
- Provokasyonun oral yolla yapılması tercih edilmelidir.
- Son doz hastanın tek seferde alacağı doz olmalı ve kümülatif doz bir günlük dozu geçmemelidir.
- 1-5 dozda (5 doz geçilmemeli) ve doz aralıkları 30 -60 dakika olmalıdır.
- Çocuklarda doz yaş ve kiloya göre hesaplanmalıdır.
- Reaksiyon görülmeyen ve negatif kabul edilen provokasyon testi sonrası hastalar 3-5 gün süre ile ilacı evde almaya devam etmelilerdir (4,35).

Provokasyon Testlerin Negatif Prediktif Değeri

- Provokasyon testinin negatif prediktif değeri yüksektir.
- Erişkinlerde beta laktamlarla provokasyon testinin negatif prediktif değeri %94,1 olarak bulunmuştur (36).

Tablo 4. Beta laktam antibiyotikler ile yapılan ilaç provokasyon testlerinde kullanılan test dozları*

İlaç	İlaç grubu	Doz (mg)	Uygulama yolu	Günlük erişkin dozu
Amoksisilin	Penisilin	1, 5, 25, 100, 500, (1000)**	Oral	1000–2000 mg
Sefaklor	Sefalosporin	1, 5, 25, 125, 500	Oral	750 mg
Sefiksim	Sefalosporin	1, 5, 25, 100, 225	Oral	400 mg
Seftriakson	Sefalosporin	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Intravenöz	1000–2000 mg

*Doz aralığı önceki reaksiyon öyküsüne göre belirlenir. Erken tip reaksiyonlar için 30 -60 dakikadır. **opsiyonel

- Ülkemizde çocuklarda yapılan bir çalışmada beta laktamlar için provokasyon testinin negatif prediktif değer %93,3 bulunmuştur (37).

***In Vitro* Yöntemler**

- Alerjen IgE düzeyleri, RAST veya *RIA* yöntemleri ile ölçülebilir (38). Bu testler ticari olarak *ImmunoCAP® FEIA* yöntemi olarak bulunmakla birlikte bu testlerle yalnızca penisilloil, amoksisilin, ampisilin ve sefaklor test edilebilmektedir (31). FEIA'nın duyarlılık oranı %38, özgüllüğü %87'dir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Bu testler arasında *CAST;* bazofillerin ilaçla uyarılması sonucu oluşan lökotrien düzeylerinin ölçülmesi esasına dayanır. Bu testin duyarlılığı %46, özgüllüğü %80'dir. Bazı olgularda tanıya katkı sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (39).
- *"Flow cytometric basofil activation test" (BAT):* Bu testte, ilaçla karşılaştırılan bazofil yüzeyindeki CD63 molekülleri ölçülür. Bu testin ise duyarlılığı %50, özgüllüğü %93' dür (40).
- *BAT* deri testi negatif olgularda ya da ciddi reaksiyon öyküsü olan olgularda cilt testleri öncesi önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Beta laktam antibiyotikler için spesifik IgE ile birlikte BAT yapılması tanı olasılığını artırır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Sefalosporinlerin birçoğu için geliştirilmiş spesifik IgE analizi olmadığı için BAT uygulanabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.

Resensitizasyon

- Resensitizasyon oranları çocuk yaş grubunda erişkinlere göre daha düşüktür ve olguların %0,5-%2 kadarında ilk testler (deri ve provokasyon testleri) negatif bulunup, 1-6 hafta sonra testler tekrar edildiğinde pozitif bulunduğu saptanmıştır (41).
- Ülkemizde de çocuklarda yapılan bir çalışmada ilk provokasyonu negatif olan 71 hastada 4 hafta sonra provokasyon testi tekrarlandığında 2 (%2,8) hastada pozitif bulunmuştur (42).
- Bazı olgularda testler negatif bulunsa bile 4-6 hafta sonra testlerin tekrarlanması önerilir. Bu durumlar;
  - o Özellikle öykü ve test arasındaki süre uzunsa (>1 yıl), hasta erişkinse, indeks reaksiyon şiddetli ise ve/veya testi negatif bulunan hastaya sonrasında yüksek doz parenteral penisilin verilmişse, deri testleri ve provokasyon negatif bulunsa bile bir kür tedavi verilip 4-6 hafta sonra deri testlerinin tekrarı (retest) önerilmektedir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (3,9)

PROGNOZ

- o Beta-laktam antibiyotiklere duyarlılığı olan bireylerin %80'inde ilaçlardan uzak kalınması durumunda 10 yılın sonunda deri testleri çok yüksek bir oranda negatifleşmektedir (1). BL antibiyotik alerjisi saptanan bireyleri ömür boyu bu ilaçlardan uzak tutmak, gereksiz yere vankomisin ve kinolonlar gibi antibiyotiklerin kullanılmasına yol açmaktadır. (43).

GEÇ TİP REAKSİYONA YAKLAŞIM

- Penisilinlere karşı gelişen geç tip reaksiyonların araştırılmasında yama testi ve/veya İD testin geç okuması önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (Şekil 4) (Tablo 5).
- Geç tip betalaktam alerjilerinde genel BL/ yan zincir duyarlılığı ayrımı yapılmak isteniyorsa beta laktam

Tablo 5. Beta-laktam antibiyotik alerjisi geç tip reaksiyon tanısında yama testinde kullanılabilecek irritan olmayan maksimum konsantrasyonları*

İlaç	Konsantrasyon ve taşıyıcı
PPL ve MDM	Yok
Penisilin G	%5 ve %10 pet*
Ampisillin	%5 ve %10 pet *
Amoksisilin	%5 ve %10 pet*
Sefotaksim, Seftriakson, Seftazidim, Sefoksitin, Sefuroksime, Sefazolin	%5 ve %10 pet* 200 mg/ml SF
Diğer sefalosporinler	%5 ve %10 pet* 200 mg/ml SF

* Saf haldeki ilaç molekülleri; Pet: petrolatum (beyaz vazelin)

test alerjenleri iki grup halinde ve farklı günlerde uygulanabilir (1,44).

- Penisilinlere karşı gelişen geç tip reaksiyonların araştırılmasında yama testi ve/veya İDT geç okuma testinin duyarlılık oranı %2,6 ile %37,8 arasında değişmektedir. Uygun metodla yapıldığında bu testlerin geç tip BL alerjileri için özgüllüğünün %90'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir (1,44).
- SJS, TEN, DRESS, AGEP gibi ağır jeneralize geç reaksiyonlarda provokasyon testi kontrendikedir.
- Geç tip hafif reaksiyonlarda deri testleri negatif ise ilaç oral provokasyon testi ile ileri değerlendirme yapılması önerilir.
- Provokasyon testlerinin tek gün veya uzamış (3-7 gün) olarak yapılması ile ilgili veriler mevcuttur (45,46).
- Çocuklarda geç tip hafif deri döküntüsü, makülopapüler döküntü şeklinde olan reaksiyonlarda ilaçla deri testleri yapılmadan da direkt provokasyon testi yapılabilir. Bu durumda provokasyon hastanede yapıldıktan sonra 5 gün süre ile günlük tedavi dozuna evde devam edilir (35).
- Beta laktam kullanımı sonrası geç hafif kutanöz reaksiyon öyküsü veren 119 çocuk hastaya deri testleri yapılmadan direkt provokasyon yapıldığında ve 5 gün süre ile evde devam edildiğinde 4 hastada (%3,4) hafif reaksiyon gelişmiştir (7).

Beta-Laktam Antibiyotik Alerjisi Olan Vakalarda Alternatif Antibiyotik Seçimi

- Beta-laktam antibiyotik kullanımı ile gelişen reaksiyonun zamanlamasına ve kliniğine göre risk sınıflaması yapılarak alternatif antibiyotik seçimine karar verilmelidir (Tablo 6,7).
- Beta-laktam antibiyotik kullanımı sonucu yaygın ürtiker ve anafilaksi olmuşsa aynı veya başka bir beta-laktam antibiyotik yerine mutlaka farklı gruptan bir antibiyotik kullanılmalıdır (47) **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

Tablo 6. Beta-laktam alerjisi tanı ve yönetiminde risk sınıflandırması

Erken Reaksiyon	Yüksek Risk	• Anafilaksi • Hipotansiyon • Laringeal ödem • Bronkospazm • Ürtiker/anjiyoödem • Eritem • Mast hücre hastalıkları
	Düşük Risk	• Kaşıntı • Gastrointestinal belirtiler (bulantı, kusma, diyare gibi) • Lokal reaksiyon (intramusküler uygulamada)
Erken Olmayan Reaksiyon	Yüksek Risk	• Stevens-Johnson sendromu(SJS) • Toksik epidermal nekroliz (TEN) • İlaçla ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar (DRESS) • Eritema multiforme • Jenaralize büllöz fiks erüpsiyon • Akut jenralize ekzantamtöz püstolozis (AGEP) • Linear IgA büllöz dermatit • Ağır makülopapüler ekzantem (MPE) ❶ • Sistemik vaskülit/Serum hastalığı/Serum hastalığı benzer reaksiyon • Spesifik organ belirtileri ❷ • İlaçla tetiklenen otoimmün hastalık ❸
	Düşük Risk	• Kontakt dermatit • Lokal reaksiyon (intramusküler uygulamda) • Palmar eksfolyatif ekzantem • Fiks ilaç erüpsiyonu • Ürtikaryal erüpsiyon • Hafif ❹/Orta ❺ MPE (özellikle çocuklarda) • Eritem • Sistemik ilaçla ilişkili intertriginöz fleksural ekzantem (SDRIFE)

❶Sistemik semptomlarla beraber >1 hf, ❷Sitopeni (anemi, granülositopeni, trombositopeni), hepatitis, nephritis, pneumonitis
❸Sistemik (veya kutanöz) lupus eritematozis, pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, ❹<1 hf, ❺>1 hf

Tablo 7. Beta-laktam alerjisinde alternatif antibiyotik seçimi

Penisilin ve/veya sefalosporinlerle erken olmayan reaksiyon Yüksek Riskli Bireyler	**Penisilin ve/veya sefalosporinlerle erken reaksiyon** Yüksek Riskli Bireyler	**Penisilin ve/veya sefalosporinlerle erken veya erken olmayan reaksiyon** Düşük Riskli Bireyler	
• SJS/TEN • DRESS • Eritema multiforme • Jeneralize büllöz fiks ilaç erupsiyonu • AGEP • Linear IgA büllöz dermatitis • Ağır MPE ❶ • Sistemik vaskülit/serum hastalığı • Serum hastalığı benzeri reaksiyon • Spesifik organ belirti-bulguları ❷ • İlaçla tetiklenen otoimmün hastalıklar ❸	• Anafilaksi • Hipotansiyon • Laringeal ödem • Bronkospazm • Ürtiker ve/veya anjiyoödem • Eritem • Mast hücre bozuklukları VEYA Mukozal tutulum, deri soyulması veya organ tutulumu olmaksızın bilinmeyen reaksiyon	*Erken olmayan reaksiyonlar* • Kontakt dermatit • Lokal reaksiyon (IM) • Palmar ekfolyatif ekzantem • Fiks ilaç erüpsiyonu • Ürtikaryal erüpsiyon • Hafif ❹/Orta ❺ MPE • Eritem • SDRIFE	*Erken reaksiyonlar* • Kaşınma • Gastrointestinal sempotmlar • Lokal reaksiyon (IM)
Penisilin ve sefalosporin kullanımından kaçınma; BL dışı antibiyotik kullanımı VEYA Test yapılarak karbapenem veya aztreonam * VEYA Test yapıalarak penisilinle reaksiyonu olanlara 3./4. kuşak sefalosporin veya sefalosporinlerle reaksiyonu olanlara sorumlu sefalosporinin yan zincirinden farklı yan zincirli penisilin *	Sorumlu BL grubunun tümünden kaçınma ; VEYA Test yapılarak penisilinle reaksiyonu olanlara 3./4. kuşak sefalosporin veya sefalosporinlerle reaksiyonu olanlara sorumlu sefalosporinin yan zincirinden farklı yan zincirli penisilin § VEYA Test yapılarak karbapenem veya aztreonam § VEYA BL dışı antibiyotik kullanımı	Penislinle reaksiyonu olanlara 3./4. kuşak sefalosporin veya sefalosporinle reaksiyonu olanlara yan zinciri farklı penisilin VEYA Karbapenem veya aztreonam VEYA BL dışı antibiyotik kullanımı	

AGEP: Akut jeneralize ekzantamatöz püstülozis, **BL:** Beta-laktam, **DRESS:** İlaçla ilişkili eozinosili ve sistemik semptomlar, **IM:** İntramusküler uygulama, **MPE:** makülopapüler ekzantem, **SDRIFE:** simetrik ilaçla ilişkili intertriginöz flecural ekzantem, **SJS:** Stevens-Johnson Senromu, **TEN:** Toksik epidermal nekroliz

- Penisilin veya bir BL antibiyotikle ateş veya makülopapüler döküntü olmuşsa diğer beta-laktamlarla çapraz reaksiyon olasılığı %5'den daha azdır. Bu durumda gerçekten gerekliyse başka bir beta laktam antibiyotik verilebilir (47).
- Çok ender durumlarda –nörosifiliz gibi- gerçekten penisilin kullanmak gerekebilir. Bu durumlarda bir alerji- immünoloji uzmanı tarafından "desensitizasyon" yapılması gerekir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (1).
- Beta-laktam antibiyotik alerjisi olan hastalarda, makrolid, aminoglikozid, kinolonlar, vankomisin gibi BL dışı antibiyotikler tercih edilebilir. Ancak bu antibiyotikler de ilaç provokasyon testi yapılıp tolere edildikleri gösterildikten sonra güvenli alternatif olarak önerilmelidir.

Ülkemizde Penisilin Deri Testleri ile İlgili Güncel Durum

2017 yılı itibari ile ülkemizde de penisilin majör-minör determinantların, amoksisilin ve klavulonik asit için ticari test kiti mevcuttur. Çeşitli merkezlerde kullanılmaya başlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. Clin Rev Allergy Immunol 2003;24:201–219.
2. Cetinkaya F, Cag Y. Penicilin sensitivity among children without a positive history for penicilin allergy. Pediatr Allergy Immunol 2004;15, 278-280.
3. Macy E, Schatz M, Lin CK, Poon K- Y. The falling rate of positive penicillin skin tests from 1995 to 2007. Perm J 2009;13:12-8.
4. Mirakian R. BSACI-Guideline. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. Clinical Experimental Allergy 2015;45:300-327.
5. Fernandez T et al. Allergic reactions to antibiotics in children. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014;14:278-285.
6. Misirlioglu ED, Guvenir H, Toyran M, Vezir E, Capanoglu M, Civelek E, Buyuktiryaki B, Ginis T, Kocabas CN. Frequency of selective immediate responders to aminopenicillins and cephalosporins in Turkish children. Allergy Asthma Proc. 2017 Sep 1;38(5):376-382.
7. Vezir E, Dibek Misirlioglu E, Civelek E, Capanoglu M, Guvenir H, Ginis T, Toyran M, Kocabas CN Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics. Pediatr Allergy Immunol. 2016 Feb;27(1):50-4.
8. Levine BB, Redmond AP. Minor haptenic determinant–specific reagins of penicillin hypersensitivity in man. Int Arch Allergy Appl Immunol 1969;35:445–455
9. Solensky R. Drug hypersensitivity. Med Clin North Am 2006;90:233–60.
10. Girard GP. Common antigenic determinants of penicillin G, ampicillin, and the cephalosporins demonstrated in men. Int Arch Allergy 1968;33: 428–438.
11. Adkinson NF, Saxon A, Spence MR, Swabb EA. Cross-allergenicity and immunogenicity of aztreonam. Rev Infect Dis. 1985;4:S613-21.
12. Assem E, Vickers MR. Tests for penicillin allergy in man, II: the immunological cross-reaction between penicillins and cephalosporins: a review. J Infect Dis 1978;137: S74–S79.
13. Daulat SB, Solensky R, Earl HS, Casey W, Gruchalla RS. Safety of cephalosporin administration to patients with histories of penicillin allergy. J Allergy Clin Immunol 2004;113:1220–2.
14. Bernstein IL, Gruchalla RS, Lee RE, et al. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 1999.
15. Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Ruano F, Garcimartin M, de la Torre V, Mayorga C, Somoza ML, Perkins J, Blanca M, Canto MG, Torres MJ Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis. Allergy. 2015 Aug;70(8):1013-9.
16. Misirlioglu ED, Guvenir H, Toyran M, Vezir E, Capanoglu M, Civelek E, Buyuktiryaki B, Ginis T, Kocabas CN. Frequency of selective immediate responders to aminopenicillins and cephalosporins in Turkish children. Allergy Asthma Proc. 2017 Sep 1;38(5):376-382
17. Saxon A, Hassner A, Swabb EA, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Lack of cross-reactivity between aztreonam, a monobactam antibiotic, and penicillin in penicillin-allergic subjects. J Infect Dis 1984;149:16–22.
18. Perez Pimiento A, Gomez Martinez M, Minguez Mena A, Trampal González A, de Paz Arranz S, Rodríguez Mosquera M. Aztreonam and ceftazidime:evidence of in vivo cross-allergenicity.Allergy 1997;53:624–625.
19. Vega JM, Blanca M, Garcia JJ, Miranda A, Carmona MJ, García A, Moya MC, et al. Tolerance to aztreonam in patients allergic to betalactam antibiotics. Allergy 1991;46:196–202.
20. Prescott WA Jr, DePestel DD, Ellis JJ, Regal RE. Incidence of carbapenem-associated allergic- type reactions among patients with versus patients without a reported penicillin allergy. Clin Infect Dis 2004;38:1102–1107.
21. Sodhi M, Axtell SS, Callahan J, Shekar R. Is it safe to use carbapenems in patients with a history of allergy to penicilin? J Antimic Chemother 2004;54:1155-1157.
22. Celik GE, Aydin Ö, Dogu F, Cipe F, Boyvat A, Ikinciogullari A, et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity to β-lactam antibiotics can be made safely with current approaches. Int Arch Allergy Immunol. 2012;157(3):311-7.
23. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy 2009;64:183–93.
24. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W et al. ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy 2003;58:961–72.
25. Rodriguez-Bada JL, Montan˜ ez MI,Torres MJ, Mayorga C, Canto G,Perez-Inestrosa E et al. Skin testing for immediate hypersensitivity to betalactams: comparison between two commercial kits. Allergy 2006;61:947–951.
26. Romano A, Viola M, Bousquet PJ,Gaeta F, Valluzzi R, Caruso C et al. A comparison of the performance of two penicillin reagent kits in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. Allergy 2007;62:53–58.
27. Solensky R. Allergy to b-lactam antibiotics.J Allergy Clin Immunol 2012;130:1442 e1-e5
28. Torres MJ, Ariza A, Mayorga C et al. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 502-505 e502
29. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W et al. ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy 2003;58:961–72.
30. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. JAMA 1993;270:2456–2463.
31. 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 2001;56:862-70.

32. Solensky R. Drug hypersensitivity. Med Clin North Am 2006;90:233–60.
33. Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;85:363-365.
34. Agache I. In vivo diagnosis of allergic disease-allergen provocation tests. Position paper. Allergy 2015;70:355-365
35. Gomes E. Drug Hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy 2015
36. Demoly P. Romano A, Botelho C, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. Allergy 2010;65:327-332.
37. Misirlioglu ED, Toyran M, Capanoglu M, Kaya A, Civelek E, Kocabas CN Negative predictive value of drug provocation tests in children. Pediatr Allergy Immunol. 2014 Nov;25(7):685-90.
38. Attaway NJ, Jasin HM, Sullivan TJ. Familial drug allergy. J Allergy Clin Immunol 1991; 87:227.
39. Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, Rongier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. Allergy 2001;56:688-92.
40. Sanz ML, Gamboa PM, Antepara I, Uasuf C, Vila L, Garcia-Avilés C, Chazot M, et al. Akım cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to beta-lactam antibiotics. Clin Exp Allergy 2002;32:277–286.
41. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. Arch Int Med 2002;162:822–826.
42. Capanoglu M, Vezir E, Misirlioglu ED, Guvenir H, Buyuktiryaki B, Toyran M, Kocabas CN. Additional provocation testing in patients with negative provocation test results with β-lactam antibiotics.Ann Allergy Asthma Immunol. 2016 Jan;116(1):82-3).
43. Li JT, Markus PJ, Osmon DR, Estes L, Gosselin VA, Hanssen AD. Reduction of vancomycin use in orthopedic patients with a history of antibiotic allergy. Mayo Clin Proc 2000;75:902–906.
44. Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. Clin Exp Allergy 2008; 38: 822-828.
45. Chirac M, Rerkpattanapipat T, Bosquet PJ, et al. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. Allergy 2017; 72(4): 552-561.
46. Lezmi G, Alrowaishdi F, Bados-Albiero A, et al. Non-immediate reading skin tests and prolonged challenges in non-immediate hypersensitivity to beta-lactams in children. Pediatr Allergy Immunol 2018; 29(1): 84-49.
47. Cunha BA. Antibiotic Selection in the Penicillin-Allergic Patient. Med Clin N Am 90 2006;90:1257–1264.
48. Zagursky RJ, Pichichero ME Cross-reactivity in β-Lactam Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Jan - Feb;6(1):72-81

BETA-LAKTAM DIŞI ANTİBİYOTİK ALERJİLERİ

- Beta-laktam dışı antibiyotikler kinolonlar, makrolid antibiyotikler, sulfonamid grubu antibiyotikler, aminoglikozidler, tetrasiklinler, imidazol grubu antibiyotikler ve vankomisindir.
- Beta-laktam antibiyotiklerin aksine bu gruplar ile görülen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan testler ve yöntemler standardize değildir, validasyonları yapılmamıştır ve bu nedenlerle yaklaşım farklılıkları olabilmektedir.
- Yapılacak olan deri testleri ve ilaç provokasyon testleri için kontrendikasyonlar genel ilaç ADR yaklaşımlarındakilerle aynıdır.

KİNOLONLAR

- Kinolonlar gram negatif ve pozitif bakterilere karşı etkinliği olan, son yıllarda kullanımları giderek artan ve kullanımlarındaki artışa paralel olarak da aşırı duyarlılık reaksiyon insidansında artışın gözlendiği ve betalaktam antibiyotiklerden sonra en sık ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olan antibiyotik grubudur (1-3). Mevcut dört grup kinolon Tablo 1'de görülmektedir.
- Kinolonlar ile erken ya da geç tip reaksiyonlar görülebilir. En sık erken reaksiyonlar görülmektedir ve en sık görülen erken reaksiyon şekli de anafilaksidir. İlaçla ilişkili anafilaksilerin %4,5'inden kinolonlar sorumludur. Geç tip reaksiyonlar ise en sık makülopapüler ekzantem (MPE) olarak karşımıza çıkmaktadır (2,4).

Erken Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

- Kinolonlarla ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarinin çoğu IgE aracili erken tip reaksiyonlar olup, olguların %70'inde de reaksiyonlar ağırdır (2). Advers ilaç reaksiyonu bildirimlerine göre kinolon ilişkili anafilaksi sıklığı 10 milyon tedavi gününde 1,8- 2,3 olarak raporlanmıştır (1).
- Kinolonlar ile reaksiyon tarifleyen hastaların %11'inde beta-laktam, %21'inde ise diğer antibiyotiklerle aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü mevcuttur. Diğer bir deyişle, beta-laktam ilaçlar ile erken reaksiyon öyküsü olması, kinolon alerjisi için güçlü bir belirleyicidir (OR:23,654; %95 CI:1,529-365,853; p=0,024) (1). Bu durumun kalıtsal bir yatkınlıktan mı yoksa betalaktam alerjisi varlığında kinolon kullanımındaki sıklığın artmış olmasından mı kaynaklandığı konusu net olarak bilinmemektedir (2).
- Aşırı duyarlılık reaksiyonları kadınlarda ve ileri yaşta daha sık görülmektedir (5).
- Atopi varlığı bir risk faktörü iken ağır reaksiyonlar için belirleyici değildir (5).
- Anafilaksiye en sık neden olan ilaç moksifloksasindir, onu sırasıyla ciprofloksasin ve levofloksasin takip eder (1,2).
- Kinolonlarla karşılaşılan anafilaksiler IgE ve/veya non-IgE aracılı mekanizma ile ortaya çıkabileceğinden ilaç ile ilk karşılaşmada da görülebileceği akılda tutulmalıdır (6-8).

Çapraz Reaksiyon

Kinolonlar Arası Çapraz Reaksiyon

- Kinolonlar arası çapraz reaksiyonlar görülebilir ancak çapraz reaksiyonların paterni net değildir ve her bir kinolon için farklılık göstermektedir. Geniş hasta serilerini içermeyen bazı çalışmalar birinci ve ikinci jenerasyon kinolonlar arasında yüksek oranda çapraz duyarlanma olduğunu raporlasa ve alerjik hastalarda

Tablo 1. Kinolon grupları

Birinci jenerasyon	İkinci jenerasyon	Üçüncü jenerasyon	Dördüncü jenerasyon
Cinoxacin	Norfloksasin	Levofloksasin	Moksifloksasin
Nalidiksik asit	Lomefloksasin	Gatifloksasin	Gemifloksasin
	Ciprofloksisin	Sparfloksasin	Trovaflaksasin
	Ofloksasin	Tosufloksasin	
	Perfloksasin		
	Enoksasin		
	Rufloksasin		

tüm kinolon grubunu yasaklasa da, daha fazla hasta sayısı içeren yeni çalışmalar daha düşük oranda çapraz duyarlanma raporlamaktadır (2-5).

- Levofloksasin ve ofloksasin arasında yapısal benzerlik bulunmaktadır ve bu iki ilaç arasında %50'lere varan oranlarda çapraz reaksiyon raporlanmıştır (5).
- Ciprofloksasin duyarlı olan hastaların ise %10-16,7'sinde gemifloksasin duyarlılığı bulunmaktadır, bu nedenle gemifloksasin, bu grup hastada güvenli alternatif gibi durmaktadır.
- En az çapraz duyarlanma moksifloksasin ile görülmektedir (5).
- Ancak yine de alternatif kinolon tespiti için de ilaç testleri (deri testleri ve/veya oral provokasyon) yapılmalıdır (2,5)

Kinolonlar ve Diğer İlaçlar Arası Çapraz Reaksiyon

- Daha önceden beta-laktam alerjisi olanlarda kinolonlarla da erken tip reaksiyon gelişme riski beta-laktam alerjisi olmayanlara göre yüksektir (%21 vs. %1, OR: 23,64) (9).
- Kinolonlar ile erken reaksiyon olan hastaların %53'ünde kuaterner amonyum özgül IgE saptanması bu hastalarda nöromusküler bloke eden ajan duyarlılığı olabileceğine işaret etse de bu durum klinik çalışmalar ile henüz doğrulanmamıştır (2,10).

Yaklaşım

- Kinolonlara bağlı erken tip aşırı duyarlılık öyküsü olan olgularda, bu ilaç grubundan kaçınmak en güvenli ve basit yöntemdir. Değerlendirme ileride tekrar kinolon kullanımı gerekli olabilecek hasta grubu için yapılmalıdır.
- Beş yıl içinde, güvenilir anafilaksi öyküsü olan olgularda, kinolonlar ile test yapılmamalıdır. Bu olgularda, kinolon kullanımı zorunlu ise direkt desensitizasyon yapılması önerilir (11) Bunun nedeni kinolonlar ile deri testlerinin yeterince güvenilir olmaması ve çapraz reaksiyon olasılığının varlığıdır.
- Tekrar kinolon kullanım ihtiyacı olan ve reaksiyonu anafilaksi olmayan olgular zamandan bağımsız olarak teste alınabilir. Anafilaksi öyküsü olup, reaksiyon süresi 5 yıldan uzun olan olgularda da, sIgE'nin zaman içinde azalma ihtimali nedeni ile kinololar ile test yapılabilir (11).

Prik/İntradermal Test

- Düşük duyarlılık, ilacın irritan ve histamin salınımını uyarıcı etkisinden dolayı yüksek yanlış pozitiflik oranı nedeniyle deri testlerinin kullanımı tartışmalı olsa da, kinolon duyarlılığını göstermede deri testlerinden yarar sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (2).
- Mevcut çalışmalarda kinolonlar ile yapılan prik ve intradermal testler için farklı konsantrasyonlar kullanılmıştır. Deri testi ve provokasyon testi dozları Tablo 2'de gösterilmiştir (5,12).
- Kinolonlar ile aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü olan 54 hastanın değerlendirildiği Türkiye merkezli çalışmada, deri testlerinin tanıya ve çapraz duyarlanmayı değerlendirmeye katkısının düşük olduğu, ilaç provokasyon testi yapılması gerektiği vurgulanmıştır (5).

Deri Testi Sonuçlarına Göre Değerlendirme

- Deri testi pozitif olan hastalar, özellikle de yüksek konsantrasyonda intradermal test sonucu pozitif olan hastalar, kinolon alerjik kabul edilmeden önce dikkatli

Tablo 2. Kinolonlar için deri testi ve ilaç provokasyon testi dozları (5, 9)

	Prik test (mg/ml)	İntradermal test (mg/ml)	İlaç provokasyon testi (mg)
Siprofloksasin^	2	0,002- 0,02	50-125-250-500
Levofloksasin	5	0,005- 0,05	50-125-250-500
Moksifloksasin	4	0,004- 0,04	40-100-200-400
Ofloksasin*	4	-	50-100-100-150
Gemifloksasin *	3,2	-	20-40-80-180

^0.006 mg/ml dozunu intradermal test için maksimum konsantrasyon olarak veren kaynak mevcuttur,
*parenteral formları bulunmayan ilaçlar, deri prik test ilacın tablet formu serum fizyolojik ile sulandırılarak uygulanır.

değerlendirilmelidir. Bu durumda oral provokasyon kararı klinik öykü, hastanın komorbiditeleri, risk yarar oranı göz önünde bulundurularak alınmalıdır (12).

- Deri testi negatif olan hastaların %5'inde provokasyonda reaksiyon görülmekte iken, deri testi pozitif ise bu oran %50'ye yükselmektedir (10). Hikayesi güvenilir ve deri testi negatif olan olgular provokasyon testi ile değerlendirilmelidir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri).**

***İn-Vitro* testler**

- Kinolon alerjisini değerlendirmek için valide edilmiş ve ticari olarak ulaşılabilir bir *in-vitro* test henüz yoktur (2).
- RAST yöntemi ile kinolon özgül IgE düzeyi araştırılabilir, ancak bu testin duyarlılığı düşük (%30-55), özgüllüğü yüksek bulunmuştur ve reaksiyon üzerinden geçen zaman uzadıkça testin duyarlılığının daha da azalacağı düşünülmektedir (2).
- Erken reaksiyonların değerlendirilmesinde bazofil aktivasyon testi (BAT) yarar sağlayabilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)** (3-5,13).
- Kinolon grubu antibiyotikler için yüksek riskli hastalarda veya sorumlu ilaç ile ciddi reaksiyon öyküsü olması durumunda ilaç provokasyon testlerinden önce BAT yapılması önerilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)**.

İlaç Provokasyon Testi

- Tanıda altın standart provokasyon testleridir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Alternatif güvenilir kinolon tespiti için de kullanışlı bir yöntemdir.
- Kinolon grubu ilaçlar için de genel ilaç provokasyon testi kuralları ve endikasyonları geçerlidir.
- İlaç provokasyonu tek-kör placebo kontrollü olarak yapılmalıdır. Az sayıda olguda çift-kör yaklaşım da gerekebilir.
- Başlangıç dozu, doz aralıkları ve doz katlamaları literatürde çeşitlidir. Tablo 2'de 30-60 dk aralarla uygulanabilecek doz önerileri bulunmaktadır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Erken reaksiyonlarda zaman içinde özgül IgE antikor düzeyinde azalmalar görülebileceğinden, yanlış negatif sonuçların önüne geçmek amaçlı tanısal değerlendirme mümkün olduğu kadar çabuk yapılmalıdır (2).

Geç Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

- Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları daha az sıklıkta görülür. MPE ve fiks ilaç erüpsiyonu en sık raporlanan reaksiyonlardır (2). Fotoalerjiye en sık neden olan ilaç grubu kinolonlardır (%38) (14). Diğer geç reaksiyon tipleri AGEP, SJS, TEN ve hematolojik anormallikler şeklinde olabilir.
- Geç tip reaksiyonlara en sık neden olan ilaç siprofloksasindir Onu sırasıyla levofloksasin ve moksifloksasin takip eder (2).
- Kinolonlar içinde AGEP'e en sık siprofloksasin neden olmaktadır.

Çapraz Reaksiyon

- Olan reaksiyonun tipine ve kullanılan kinolona bağlı olarak değişik şekillerde çapraz reaksiyon görülebilir.
- MPE görülen ve siprofloksasin özgül T hücre klonlarının saptandığı çalışmalarda, sadece siprofloksasin ile reaksiyon, siprofloksasin ve norfloksasin arası ve 5 farklı kinolona karşı duyarlanma şeklinde 3 farklı tipte çapraz reaksiyon paterni görülmüştür (15).
- Foto-alerjik reaksiyonlarda ise tüm kinolonlar arası çapraz reaksiyon görülmesi Th1 hücreleri tarafından tanınan ortak bir foto-hapten yapısına işaret etmektedir (2)

Deri Testleri ve *İn-Vitro* Testler

- Geç reaksiyonlar, geç intradermal okuma ve yama testleri ile değerlendirilebilir.
- Retrospektif bir çalışmada, yama testi için kinolonların piyasada mevcut ticari formlarının %30 oranında dilüsyonlarının irritan olmadığı gösterilmiştir (Tablo 3) (16).
- Fiks ilaç erüpsiyonu varlığında yama testi sırt bölgesine ek olarak lezyonun olduğu bölgeye de konulur.
- İntradermal geç okuma ile ilgili öneri yapmak için yeterli veri yoktur (2). MPE ve AGEP'te lenfosit transformasyon testinin yol gösterici olabileceği raporlanmıştır. Bu testin duyarlılığı yama testinden daha yüksektir (15).

Tablo 3. Kinolonlar ile yama testinde kullanılan dilüsyon oranları ve aktif ilaç konsantrasyonları (12)

Etken madde (mg tablet)	Dilüsyon	Aktif ilaç yüzdesi
Siprofloksasin (500)	%30 su/vazelin/alkol	18,34
Levofloksasin (500)	%30 su/vazelin/alkol	24,19
Moksifloksasin (400)	%30 su/vazelin	-
Ofloksasin (200)	%30 su/vazelin/alkol	15

Yaklaşım

- Kendiliğinden düzelen ya da hafif MPE hikayesi olan hastalarda kinolon kullanımı mutlak gerekli ise, güvenli alternatif bulmaya yönelik olarak, şüpheli ilaç dışı bir kinolon ile kademeli doz artırımı yapılabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (17).
- AGEP, SJS, TEN gibi hayatı tehdit edici reaksiyonlarda hastanın ilaca tekrar maruz bırakılması ciddi reaksiyonlara neden olabileceğinden test önerilmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Blanca-López N, Ariza A, Doña I, Mayorga C, Montañez MI, Garcia-Campos J, Gomez F, Rondón C, Blanca M, Torres MJ. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. Clin Exp Allergy. 2013 May;43(5):560-7.
2. Doña I, Moreno E, Pérez-Sánchez N, Andreu I, Hernández Fernandez de Rojas D, Torres MJ. Update on quinolone allergy. Curr Allergy Asthma Rep. 2017 17:56.
3. Fernández TD, Ariza A, Palomares F, Montañez MI, Salas M, Martín-Serrano A, Fernández R, Ruiz A, Blanca M, Mayorga C, Torres MJ. Hypersensitivity to fluoroquinolones: The expression of basophil activation markers depends on the clinical entity and the culprit fluoroquinolone. Medicine (Baltimore). 2016 Jun;95(23):e3679.
4. Demir S, Gelincik A, Akdeniz N, Aktas-Cetin E, Olgac M, Unal D, Ertek B, Coskun R, Colakoğlu B, Deniz G, Buyukozturk S. Usefulness of In Vivo and In Vitro Diagnostic Tests in the Diagnosis of Hypersensitivity Reactions to Quinolones and in the Evaluation of Cross-Reactivity: A Comprehensive Study Including the Latest Quinolone Gemifloxacin. Allergy Asthma Immunol Res. 2017 Jul;9(4):347-359.
5. Doña I, Moreno E, Pérez-Sánchez N, Andreu I, Fernandez de Rojas DH, Torres MJ. Response to Ebo et al., Letter to the Editor Regarding Update on Quinolone Allergy. Curr Allergy Asthma Rep. 2017 Oct 4;17(10):75.
6. Van Gasse AL, Sabato V, Uyttebroek AP, Elst J, Faber MA, Hagendorens MM, Mertens C, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Immediate moxifloxacin hypersensitivity: Is there more than currently meets the eye? Allergy. 2017 Dec;72(12):2039-2043.
7. Uyttebroek AP, Sabato V, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Moxifloxacin hypersensitivity: Uselessness of skin testing. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 May-Jun;3(3):443-5.
8. Perez E, Callero A, Martinez-Tadeo JA, Hernandez G, Rodríguez-Plata E, Almeida Z, Garcia-Robaina JC. Are skin tests useful in fluoroquinolone hypersensitivity diagnosis? Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Nov;111(5):423-5.
9. Bianca-Lopez N, Ariza A, Dona I, et al. Hypersensitivity reactions to fluorquinolones: analysis of the factors involved. Cl Exp Allergy 2013; 43(5): 560-567.
10. Rouzaire P, Nosbaum A, Mullet C, et al. Immediate allergic hypersensitivity to quinolones associates with neuromuscular blocking agent sensitization. J Allergy Clin Immunol Pract 2013; 183): 273-279.
11. Solensky R. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones antimicrobials. In: Up To Date, Adkinson NF (Ed), Up To Date, Walthom, MA, 2013
12. Venturini Díaz M, Lobera Labairu T, del Pozo Gil MD, Blasco Sarramián A, González Mahave I. In vivo diagnostic tests in adverse reactions to quinolones. J Investig Allergol Clin Immunol. 2007;17(6):393-8.
13. Rouzaire P, Nosbaum A, Denis L, Bienvenu F, Bérard F, Cozon G, Bienvenu J. Negativity of the basophil activation test in quinolone hypersensitivity: a breakthrough for provocation test decision-making. Int Arch Allergy Immunol. 2012;157(3):299-302.
14. Tokura Y. Quinolone photoallergy: photosensitivity dermatitis induced by systemic administration of photohaptenic drugs. J Dermatol Sci. 1998 Sep;18(1):1-10.
15. Schmid DA, Depta JP, Pichler WJ. T cell-mediated hypersensitivity to quinolones: mechanisms and cross-reactivity. Clin Exp Allergy. 2006 Jan;36(1):59-69.
16. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests. Contact Dermatitis. 2014 Sep;71(3):170-5.
17. Solensky R. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones. In Up To Date, Adkinson NF (ed). https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-reactions-to-fluoroquinolones.

MAKROLİDLER

Makrolid antibiyotikler, özellikle gram pozitif kokların tedavisi için beta-laktam antibiyotiklere önemli alternatifler olarak geniş kullanım alanına sahiptirler. Günümüzde sıklıkla kullanılan makrolid antibiyotikler klaritromisin ve azitromisindir.

Epidemiyoloji ve Klinik

- Makrolidlere bağlı aşırı duyarlık reaksiyonları, beta-laktam antibiyotiklere, sulfonamidlere ve florokinolonlara göre daha az sıklıkla, makrolid tedavisi alanların %0,4-3'ünde görülür (1).
- Makrolid antibiyotiklerle hem erken hem de geç tip alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir.
- Erken tip alerjik reaksiyonlar daha çok ürtiker/anjiyoödem şeklinde olmakla birlikte, nadiren anafilaksi gelişen olgulara da rastlanmaktadır (1-4).
- Makrolidlere bağlı geç tip alerjik reaksiyonlar daha çok olgu sunumları/serileri halinde bildirilmiştir. MPE, kontakt dermatit, FİE, SJS, TEN, vaskülit, pulmoner eosinofili bildirilen reaksiyonlar arasındadır (5-16).

Çapraz Reaksiyonlar

- Makrolidlerin alerjik determinantı iyi tanımlanmamıştır. Ancak bu grup antibiyotiklerin yapısal farklılıklarının belirgin olması nedeni ile ciddi çapraz reaksiyon beklenmez.
- Çapraz reaksiyon varlığını değerlendiren az sayıda olgu sunumu mevcuttur. Bunların büyük çoğunluğunda makrolidler arasında (erken ve/veya geç reaksiyonlar için) çapraz reaksiyon ortaya konulamamıştır. Ancak az sayıda olgu sunumunda, erken ve geç tip reaksiyonlar için çapraz reaksiyon bildirilmiştir (1,3,5,9,17-21).

Yaklaşım

- Makrolidlere bağlı aşırı duyarlılık öyküsü olan olgularda, bu ilaç grubundan kaçınmak en güvenli ve basit yöntemdir. Ancak makrolidlerin kullanım yaygınlığı göz önüne alındığında, gerekli hastalar değerlendirmeye alınabilir.
- Makrolid antibiyotiklerle gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının değerlendirmesi temelde öyküye ve provokasyon testine dayanır. Deri testlerinin kullanılabilirliği kısıtlıdır. Rutin kullanıma girmiş *in-vitro* test ise bulunmamaktadır.

Deri Testleri

- Makrolid antibiyotikler için deri testleri yeterince valide değildir. İrritan olmayan dozlarda yapılması gerekir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- ID test için çeşitli çalışmalarda kullanılan non-irritatif test konsantrasyonları, özellikle klaritromisin için farklı ve tanı değerleri çelişkilidir. En son WAO tarafından önerilen irritant olmayan ID test konsantrasyonları eritromisin için 0,05 mg/ml, azitromisin için 0,01 mg/ml, roksitiromisin için 50 mg/ml ve klaritromisin için ise 0,5 mg/ml'dir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (2,22-24).
- Ancak ID deri testlerinin tanı değerlerine dair yapılan çalışmalardaki vaka sayıları kısıtlı olmasına karşın yüksek oranda yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflikler gösterildiğinden, hafif kutanöz reaksiyonlarda cilt testi yapılmadan doğrudan oral provokasyon düşünülebilir (1,3,4).
- Geç tip reaksiyonlarda yama testi kullanımına dair veriler daha da kısıtlıdır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. Şüpheli ilaç ile yama testinin yapıldığı nadir vakalar bildirilmiştir. Pozitiflik tespit edilen olgular (7-11,13) mevcuttur ancak diğer birçok olguda da test negatif bulunmuştur (5,17,18,21).

İlaç Provokasyon Testi

- Kademeli doz artımı öncesinde deri testi yapılması şart değildir (25).
- Kesin tanı için ilaç provokasyon testi önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Anafilaksi öyküsü olanlarda, ilaç kullanımı gerekli ise, kademeli doz artırımı yerine desensitizasyon düşünülebilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (25).
- Kademeli doz artırım testleri genel ilaç provokasyon testi kuralları içerisinde gerçekleştirilmelidir (26,27).
- Pratik yaklaşım olarak; tanı amaçlı test yapıldığında daha güvenli olması açısından erken tip reaksiyonu olan olgularda kademeli doz artırımına gidilirken, şurup formu olan preparatlarda (klaritromisin, azitromisin gibi) doz ayarlamak daha kolay olduğundan 1/100'lük

dozdan başlanarak tam doza, tablet formları da kullanılarak 2-5 dozda ulaşılabilir. Doz aralıklarının en az 30 dakika olması ve test bittikten sonra hastanın en az 2 saat gözlenmesi önerilir.

- Geç tip reaksiyonlar için kademeli doz artırımı, ilacın 1/10-1/100'ünün uygulanmasını takiben, 1 saat sonra tamamının uygulanması şeklinde yapılabilir. Doz aralığı ve doz sayısı gerekli durumlarda birey bazında değerlendirilerek arttırılmalıdır. Geç tip ilaç reaksiyonlarının günler içerisinde ortaya çıkabileceği ve geç tip ilaç reaksiyonlarında kademeli doz artırımı ile ilgili yeterli verinin olmadığı göz önünde bulundurulmalı, gerekli olduğu düşünülen durumlarda test günlere yayılmalı ve hasta bu konuda uyarılmalıdır (25).

KAYNAKLAR

1. Araujo L, Demoly P. Macrolides allergy. Curr Pharm Des. 2008;14:2840-62.
2. Mori F, Barni S, Pucci N, Rossi E, Azzari C, de Martino M, Novembre E. Sensitivity and specificity of skin tests in the diagnosis of clarithromycin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;104:417-9.
3. Ünal D, Demir S, Gelincik A, Olgaç M, Coşkun R, Çolakoğlu B, Büyüköztürk S. Diagnostic value of oral challenge testing in the diagnosis of macrolide hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(2):521-7.
4. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Yilmaz EA, Sekerel BE, Soyer O. Testing for clarithromycin hypersensitivity: A diagnostic challenge in childhood. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(2):330-2.
5. Borja JM, Galindo PA, Feo F, Gomez E, Lasanta A. Maculopapular exanthema from diacetyl-midecamycin (MOM). Allergy;1998;53:1004-5.
6. Freymond N, Catelain A, Cousin F, Nicolas JF. Skin delayed-type hypersensitivity to josamycin. Allergy;2003;58:1319-20.
7. Martins C, Freitas JD, Gonçalo M, Gonçalo S. Allergic contact dermatitis from erythromycin. Contact Dermatitis. 1995;33:360.
8. Valsecchi R, Pansera B, Reseghetti A. Contact allergy to erythromycin. Contact Dermatitis. 1996;34:428.
9. Florido Lopez JF, Lopez Serrano MC, Belchi Hernandez J, Estrada Rodriguez JL. Fixed eruption due to erythromycin. A case report. Allergy. 1991;46(1):77-8.
10. Rosina P, Chieregato C, Schena D. Fixed drug eruption from clarithromycin. Contact Dermatitis. 1998;38:105.
11. San Pedro de Saenz B, Gomez A, Quiralte J, Florido JF, Martin E, Hinojosa B. FİE to macrolides. Allergy. 2002;57:55-6.
12. Brkljacic N, Gracin S, Prkacin I, Sabljar-Matovinovic M, Mrzljak A, Nemet Z. Stevens-Johnson syndrome as an unusual adverse effect of azithromycin. Acta Dermatovenerol Croat. 2006;14:40-5.
13. Lund Kofoed M, Oxholm A. Toxic epidermal necrolysis due to erythromycin. Contact Dermatitis. 1985;13:273.
14. Khaldi N, Miras A, Gromb S. Toxic epidermal necrolysis and clarithromycin. Can J Clin Pharmacol. 2005;12:264-8.
15. Gavura SR, Nusinowitz S. Leukocytoclastic vasculitis associated with clarithromycin. Ann Pharmacother. 1998;32:543-5.
16. Terzano C, Petroianni A. Clarithromycin and pulmonary infiltration with eosinophilia. BMJ. 2003;326:1377-8.
17. Lopez Serrano C, Quiralte Enriquez J, Martinez Alzamora F. Urticaria from erythromycin. llergol Immunopathol (Madr);1993;21:225-6.
18. Igea JM, Quirce S, de la Hoz B, Fraj J, Pola J, Diez Gomez ML. Adverse cutaneous reactions due to macrolides. Ann Allergy;1991;66:216-8.
19. Sanchez-Morillas L, Laguna-Martinez JJ, Reano-Martos M, Rojo-Andres E, Gomez-Tembleque P, Santaolalla-Montoya M. Hypersensitivity to spiramycin with good tolerance of other macrolides. J Investig Allergol Clin Immunol;2007;17:417-8.
20. Igea JM, Lazaro M. Hypersensitivity reaction to clarithromycin. Allergy. 1998;53:107-9
21. Alonso JC, Melgosa AC, Gonzalo MJ, Garcia CM. Fixed drug eruption on the tongue due to clarithromycin. Contact Dermatitis. 2005;53:121-2
22. Kränke B, Aberer W. Skin testing for IgE-mediated drug allergy. Immunol Allergy Clin North Am. 2009;29:503-516.
23. Empedrad R, Darter AM, Earl HS, et al. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. J Allergy Clin Immunol 2003;112:629-30.
24. Broz˘ P, Harr Th, Hecking C, Grize L, Scherer K, Jaeger KA, Bircher AJ. Nonirritant intradermal skin test concentrations of ciprofloxacin,clarithromycin, and rifampicin. Allergy 2012; 67: 647–652.
25. Solenskky R. Hypersensitivity reactions to macrolides, aminoglycosides, tetracyclines, clindamycin and metronidazole. In: Up To Date, Adkinson NF (Ed), Up To Date, Walthom, MA, 2018
26. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immuno. 2010;105:259-273.
27. Aberer W, Bircher A, Romano A,lanca M, Campi P, Fernandez J, et al. European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy. 2003;58:854-63.

SULFONAMİDLER

SÜLFONAMİD GRUBU ANTİBİYOTİKLER

'Sülfonamid' terimi genellikle sülfonamid grubu antibiyotikler için kullanılmakla birlikte aslında kimyasal yapı ve klinik kullanım açısından farklı, iki alt gruptan oluşur.

1. Antibakteriyel sulfonamidler: Bu grubun en sık kullanılan üyesi trimetaprim-sulfametaksazol'dür (TMP/SMX).
2. Non-antibakteriyel sulfonamidler: İçerisinde diüretikleri, hipoglisemikleri, antiinflamatuvarları, antiepileptik ve antihipertansif ajanları (furosemid, hidroklorotiazid, asetazolamid, sumatriptan, gliburit, selekoksib, sülfasalazin, topiramat) barındıran geniş bir gruptur.

Epidemiyoloji ve Klinik

- Sülfonamid grubu antibiyotikler ile görülen alerjik reaksiyon oranlarında HIV enfeksiyonunun yaygınlaşması ile ciddi artışlar görülmüştür.
- HIV pozitifliği olmayan hasta grubunda alerjik reaksiyon oranı %2-3'dür. Ülkemizde beta-laktam dışı antibiyotik alerjisi şüphesi ile başvuran 96 çocuk hastadan ancak birinde TMP/SMX alerjisi saptanmıştır. HIV pozitif /AIDS olgularında ise %50'ye varan alerjik reaksiyon oranları bildirilmiştir. Yüksek doz, uzun tedavi süreleri de riski artırır (1-3)
- Sülfonamid grubu ilaçlar ile 4 tip aşırı duyarlılık reaksiyonu da görülebilir.
- En sık görülen reaksiyonlar geç tip, T hücre ilişkili, aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonların da büyük kısmını makülopapüler erüpsiyon oluşturur. Ancak FİE, eritema multiforme, SJS/TEN ve DRESS de görülebilir (4). Hematolojik sistemde eozinofili, agranülositoz, aplastik anemi, trombositopeni, lökopeni, akut hemolitik anemiye (Glu-6-P Dehidrogenaz eksikliği) yol açabilir (5).
- Sulfonamid grubu antibiyotiklere karşı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları (ürtiker/anjiyoödem, anafilaksi) gösterilmiştir, ancak sık değildir (6).

Çapraz Reaksiyon

- Sulfonamidler için standardize edilmiş alerji testlerinin olmaması nedeni ile, sülfonamid grubu ilaçlar arasındaki çapraz reaksiyona dair bilgiler genellikle gözlemsel çalışma kaynaklıdır.
- Antibakteriyel sülfonamidler arasında içerdikleri ortak 'sulfonil-arilamin' nedeni ile çapraz reaksiyon görülebilir. Antibakteriyel ve non-antibakteriyel sulfonamidler arasında önemli çapraz reaksiyon varlığını düşündüren veriler bulunmamaktadır (2,6-9).

Yaklaşım

- Sülfonamid grubu antibiyotiklere aşırı duyarlılık öyküsü olan olgularda, bu ilaç grubundan kaçınmak en güvenli yöntemdir. Ancak hastanın sülfonamid grubu ilaç (antibakteriyel veya nonantibakteriyel) kullanımı gerekli ise hasta değerlendirilmeye alınmalıdır.
- Sülfonamid antibiyotiklerle gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının değerlendirmesi temelde hikaye ve provokasyon testine dayanır. Deri testlerinin kullanılabilirliği kısıtlıdır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. Fakat literatür önerileri bulunmaktadır (Tablo 1) (5,10,11).
- Rutin kullanıma girmiş *in-vitro* test bulunmamaktadır.
- Hastanın değerlendirmesinde izlenecek yöntem konusunda hastanın geçmiş reaksiyonlarına göre karar verilmelidir.

Tablo 1. Sulfonamidler için önerilen test konsantrasyonları (5, 10,11)

	Prik testi	Intradermal test (maksimum)	Yama testi
WAO J 2013	80 mg/ml	8 mg/ml	%10 (petrolatum)
PAI 2014	80 mg/ml	0.8 mg/ml	%5-30 (petrolatum)
ENDA 2013	-	0.08 mg/ml	%10-30 (petrolatum)

Sülfonamid Grubu Antibiyotiklerle Makülopapüler Döküntü Öyküsü Olan Olguda Tekrar Sulfonamid Kullanımı

- Farklı gruptan (nonantimikrobiyal sülfonamid) ilaç kullanımı gerekli ise;
  - Çapraz reaksiyon ihtimalinin çok düşük olması göz önüne alınarak ilacın direkt kullanımı bir seçenek olabilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)** (7).
  - Ancak özellikle çoklu ilaç duyarlılığı sendromu olan olgularda çapraz reaksiyon ihtimali tamamen dışlanamayacağından ilacın kademeli doz artırımı ile uygulanması daha uygun olacaktır **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (7).
- Aynı gruptan (antibakteriyel sülfonamid) ilaç kullanımı gerekli ise, örneğin, TMP-SMX alerjisi olan olguda ilacın tekrar kullanımı gündemde ise;
  - Desensitizasyon işlemi uygulanmalıdır. Farklı desensitizasyon şemaları literatürde mevcuttur **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (7).

Sülfonamid Grubu Antibiyotiklerle SJS/TEN Öyküsü Olan Olguda Tekrar Sülfonamid Kullanımı

- Farklı gruptan (nonantimikrobiyal sülfonamid) ilaç kullanımını gerekli ve hayati önemi var ise;
  - Yavaş desensitizasyon uygulanabilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (7).
- Aynı gruptan (antibakteriyel sülfonamid) ilaca veya şüpheli ajana tekrar maruz bırakmak (deri testi, kademeli doz artırımı veya desensitizasyon) kontrendikedir. (7)

Sülfonamid Grubu Antibiyotiklerle Anafilaksi Öyküsü Olan Olguda Tekrar Sülfonamid Kullanımı

- Farklı gruptan (nonantimikrobiyal sülfonamid) ilaç kullanımı gerekli ise;
  - Sulfonamid grubu ilaçlar ile erken tip reaksiyon gelişimi nadir olduğundan bu konuda yeterli veri yoktur. Mutlak kullanım gerekli ise hasta kademeli doz artımı ile değerlendirilebilir **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (7).
- **Aynı Gruptan (Antibakteriyel Sülfonamid) İlaç Kullanımı Gerekli ise, Örneğin, TMP-SMX Alerjisi Olan Olguda İlacın Tekrar Kullanımı Gündemde ise;**
  - Desensitizasyon düşünülmelidir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (7).

Deri Testleri ve *İn-Vitro* Testler

- Sulfonamid grubu ilaçların önemli antijenik determinantları, ilacın metabolizması ile oluşur. Bu nedenle yapılacak deri testlerinin yararı kısıtlıdır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (Tablo 1).
- Rutin kullanıma girmiş *in-vitro* test bulunmamaktadır (3,12-14).

İlaç Provokasyon Testi

- Sulfonamidler ile kademeli doz artırımı için özel tanımlanmış protokoller yoktur. Kademeli doz artırım testleri genel ilaç provokasyon testi kuralları içerisinde gerçekleştirilmelidir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (15-17).
- Başlangıç dozu geçmiş hikayenin şiddetine ve üzerinden geçen zamana bağlı olarak 1/1000 ile 1/10 arasında değişebilir. Her basamakta 3-10 katlık artışlar yapılabilir. Dozlar arasındaki süre, geçmiş reaksiyonların özellikleri göz önüne alınarak, reaksiyon gelişmesi için yeterli zamanı tanıyacak şekilde ayarlanmalıdır (7).

KAYNAKLAR

1. Jick H. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in hospitalized patients. Rev Infect Dis. 1982;4:426-8.
2. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S, Bilker WB,et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. N Engl J Med. 2003;349:1628-35.
3. Dibbern DA Jr, Montanaro A. Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfur-containing drugs. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100:91-100;
4. Chantachaeng W, Chularojanamontri L, Kulthanan K, Jongjarearnprasert K, Dhana N. Cutaneous adverse reactions to sulfonamide antibiotics. Asian Pac J Allergy Immunol. 2011;29:284-9.
5. Sánchez-Borges M, Thong B, Blanca M, ET AL. Hypersensitivity reactions to non beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy. World Allergy Organ J. 2013 Oct 31;6(1):18.

6. Hemstreet BA, Page RL. Sulfonamide allergies and outcomes related to use of potentially cross-reactive drugs in hospitalized patients. Pharmacotherapy. 2006;26:551-7.
7. Montanaro A. Sulfonamide allergy in non HIV-infected patients. In: Up To Date, Adkinson NF (Ed), Up To Date, Walthom, MA, 2013
8. Lee AG, Anderson R, Kardon RH, Wall M. Presumed "sulfa allergy" in patients with intracranial hypertension treated with acetazolamide or furosemide: cross-reactivity, myth or reality? Am J Ophthalmol. 2004;138:114-8.
9. Johnson KK, Green DL, Rife JP, Limon L. Sulfonamide cross-reactivity: fact or fiction? Ann Pharmacother. 2005;39:290-301
10. Kuyucu S, Mori F, Atanaskovic-Markovic M, et al. Pediatric Task Force of EAACI Drug Allergy Interest Group. Hypersensitivity reactions to non-betalactam antibiotics in children: an extensive review. Pediatr Allergy Immunol. 2014 Oct;25(6):534-43.
11. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs : an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy. 2013 Jun;68(6):702-12.
12. Kränke B, Aberer W. Skin testing for IgE-mediated drug allergy. Immunol Allergy Clin North Am. 2009;29:503-516.
13. Empedrad R, Darter AM, Earl HS, et al. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. J Allergy Clin Immunol 2003;112:629-30
14. Broz˘ P, Harr Th, Hecking C, Grize L, Scherer K, Jaeger KA, Bircher AJ. Nonirritant intradermal skin test concentrations of ciprofloxacin,clarithromycin, and rifampicin. Allergy 2012; 67: 647–652.
15. Bousquet PJ, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, Lefrant JY, Demoly P, Romano A. Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. Curr Pharm Des 2008;14(27):2792-802.
16. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immuno. 2010;105:259-273.
17. Aberer W, Bircher A, Romano A,lanca M, Campi P, Fernandez J, et al. European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy. 2003;58:854-63.

AMİNOGLİKOZİDLER

Aminoglikozidler özellikle hastane kökenli enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ve genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır. Altı halkalı aminosiklitol yapısına sahiptirler. İki gruptan oluşurlar; Streptidin grubu (Streptomisin) ve Desoksistretamin grubu (Kanamisin, amikasin, gentamisin, tobramisin, neomisin).

Epidemiyoloji ve Klinik

- Aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir. Topikal kullanıma bağlı reaksiyonlar ön plandadır.
- Topikal olarak kullanılan aminoglikozidler ile, geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları azımsanmayacak düzeyde görülür. Neomisin ile %1,2-5,4, streptomisin ile %2 gentamisin ve amikasin ile %0,1-2 ve kanamisin ile %0,1-0,5 oranında reaksiyon bildirilmiştir (1).
- Lokal reaksiyonların yanı sıra makülopapüler döküntü, fiks ilaç erüpsiyonu, TEN, DRESS bildirilmiştir (2,3).
- Erken tip reaksiyonlar olgu sunumları düzeyindedir, az sayıda olguda anafilaksi bildirilmiştir (4,5).

Çapraz Reaksiyon

- Hem erken hem de geç tip reaksiyonlarda, ilaçlar arasında önemli düzeyde çapraz reaksiyon mevcuttur.
- Kanamisin, amikasin, gentamisin, tobramisin, neomisin arasında %50'lere varan çapraz reaksiyon ihtimali mevcuttur. Bu grup ile streptomisin arasındaki çapraz reaksiyon oranı ise %1-5 düzeyindedir (6).

Yaklaşım

- Aminoglikozid grubu antibiyotiklere aşırı duyarlılık öyküsü olan olgularda, bu ilaç grubundan kaçınmak en güvenli ve basit yöntemdir. Değerlendirme tekrar aminoglikozid kullanımı gerekli ise yapılmalıdır.

Deri Testleri

- Aminoglikozid aşırı duyarlılığının değerlendirilmesinde deri testlerin kullanımı ile ilgili ancak nadir vaka sunumları mevcuttur. Deri testleri yarar sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. Test konsantrasyonları valide edilmemiştir.
- Gentamisin ve tobramisin için irritatif olmayan en yüksek konsantrasyonlar sırası ile 0,4 mg/ml ve 4 mg/ml'dir. Streptomisin ile deri testi esnasında anafilaksi bildirilmiş olması nedeni ile teste 1ng/ml gibi düşük konsantrasyonlardan başlanılmalıdır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (5,7).
- Geç reaksiyonların değerlendirilmesi için yama testi kullanımı önerilmektedir. Neomisin, gentamisin ve tobramisin için %20'lik konsantrasyon, streptomisin için %1-5'lik konsantrasyon önerilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (8).

KAYNAKLAR

1. McKenna JK, Lieferman KM. Dermatologic drug reactions. Immunol Clin North Am 2004;24:399-423.
2. Bensaid B, Rozieres A, Nosbaum A, Nicolas J, Berard F: Amikacin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: delayed skin test and ELISPOT assay results allow the identification of the culprit drug. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 1413–1414
3. Romano A, Viola M, Di Fonso M, Rosaria Perrone M, Gaeta F, Andriolo M. Anaphylaxis to streptomycin. Allergy 2002, 57:1087–1088.
4. Schulze S, Wollina U. Gentamicin-induced anaphylaxis. Allergy. 2003;58:88-9
5. Iikura M, Yamaguchi M, Hirai K, Suenaga A, Fujiwara T, Fujii T, Taketani Y, et al. Case report: streptomycin-induced anaphylatic shock during oocyte retrieval procedures for in vitro fertilization. J Allergy Clin Immunol 2002; 109:571–572.
6. Menendez Ramos F, Llamas Martin R, Zarco Olivo C, Dorado Bris JM, Merino Luque MV. Allergic contact dermatitis from tobramycin. Contact Dermatitis 1990, 22:305–306.
7. de Padua CA M, Schnuch A, Lessmann H, et al. Contact allergy to neomycin sulphate: results of a multifactorial analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2005; 14:725–733.
8. Gehrig KA, Warshaw EM. Allergic contact dermatitis to topical antibiotics: epidemiology, responsible allergens and management. J Am Acad Dermatol 2008; 58:1-21

TETRASİKLİNLER

İki gruptan oluşur:

- Doğal (tetrasiklin, klortetrasiklin, oksitetrasiklin, deklosiklin) ve
- Semi-sentetik (doksisiklin, minosiklin). Bu grup ilaç içinde en sık kullanılanlar minosiklin ve doksisiklindir.

Epidemiyoloji ve Klinik

- Tetrasiklinlere bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir, hem erken, hem de geç tip reaksiyonlar görülebilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının büyük çoğunluğu minosiklin ile görülmektedir (1).
- Erken tip reaksiyonlar olgu sunumları düzeyindedir, ancak anafilaksi bildirilmiştir (2,3).
- Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları da nadir olmakla birlikte fiks ilaç erüpsiyonunun yanı sıra, ilaca bağlı lupus, serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, SJS, DRESS, eosinofilik pnömoni görülebilir (4-6).
- Tetrasiklinlere bağlı ototoksik ve fotoalerjik reaksiyonlar görülebilir. Fotoalerjik reaksiyonlar genellikle ilaç kullanımından 5 gün sonra görülmekle birlikte, saatler içinde de gelişebilir. En sık minosikline bağlı gelişir (1).

Çapraz Reaksiyon

- Tetrasiklinler arasında çapraz reaksiyon varlığına ilişkin kesin bilgi yoktur.

Yaklaşım

- Tetrasiklin grubu antibiyotiklere aşırı duyarlılık öyküsü olan olgularda, bu ilaç grubundan kaçınmak en güvenli ve basit yöntemdir. Deri testlerinin iyi tanımlanmamış olması ve özellikle geç reaksiyonların ağır seyrediyor olması hasta değerlendirmesini güçleştirmektedir.
- Çapraz reaksiyon konusunda net bilgi olmaması nedeni ile öyküsü olan olgularda tüm tetrasiklinlerin kısıtlanması önerilir.

Deri Testleri

- Doksisiklin için, prik ve intradermal testlerde maksimum irritatif olmayan konsantrasyon 20 mg/ml ve 2 mg/ml olarak bildirilmiştir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (7). Tetrasiklin hidroklorit ve minosiklin ile görülen 2 anafilaksi olgusunda ise 'prik to prik' olarak yapılan deri testinde pozitiflik tespit edilmiştir (3,8).
- Tetrasiklinler ile görülen geç tip reaksiyonların ciddiyeti nedeni ile olgulara yama testi uygulaması sıklıkla yapılmamıştır. Bu nedenle yama testlerinin kullanımı konusunda kesin veriler yoktur.
- Fotoalerjik reaksiyonların değerlendirilmesinde, fotoyama testi için hazırlanmış kılavuzlar takip edilmelidir. (9).

KAYNAKLAR

1. Lebrun-Vignes B, Kreft-Jais C, Castot A, Chosidow O; French Network of Regional Centers of Pharmacovigilance. Comparative analysis of adverse drug reactions to tetracyclines: results of a French national survey and review of the literature. Br J Dermatol. 2012 Jun;166(6):1333-41.
2. Jang JW, Bae YJ, Kim YG, Jin YJ, Park KS, Cho YS, Moon HB, et al. A case of anaphylaxis to oral minocycline. J Korean Med Sci. 2010;25:1231-3.
3. Ogita A, Takada K, Kawana S. Case of anaphylaxis due to tetracycline hydrochloride. J Dermatol. 2011;38:597-9
4. Shapiro LE, Knowles SR, Shear NH. Comparative safety of tetracycline, minocycline, and doxycycline. Arch Dermatol. 1997;133:1224-30.
5. Knowles SR, Shapiro L, Shear NH. Serious adverse reactions induced by minocycline. Report of 13 patients and review of the literature. Arch Dermatol. 1996;132:934-9.
6. Yoon J, Lee SH, Kim TH, Choi DJ, Kim JP, Yoon TJ. Concurrence of Stevens-Johnson Syndrome and Bilateral Parotitis after Minocycline Therapy. Case Rep Dermatol. 2010;2:88-94.
7. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy. 2002;57:45-51.
8. Okano M, Imai S. Anaphylactoid symptoms due to oral minocycline. Acta Derm Venereol. 1996;76:164.
9. Bruynzeel DP, Feguson J, Andersen Kl et al. The European task force for photopatch testing. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. JEADV 2004, 18:679–682.

İMİDAZOL GRUBU ANTİBİYOTİKLER

Anaerob mikroorganizmlara ve protozoalara karşı etkili önemli bir ilaç grubudur. Bu grup antibiyotikler arasında en sık kullanılanlar metronidazol, albendazol, ketakanazol, mikonazoldür.

Epidemiyoloji ve Klinik

- İmidazol grubu antibiyotikler ile aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir. Olgu sunumlarında erken ve geç reaksiyonlar bildirilmiştir. Ürtiker, anjioödem, anafilaksi, mikropapuler egzantem, AGEP, FİE, SJS/TEN, topikal kullanıma bağlı kaşıntı, egzantem (pitriazis rosea benzeri) görülebilir (1-8).

Çapraz Reaksiyon

- Çapraz reaksiyonu değerlendirecek yeterli veri yoktur. Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları için olgu bazında bilgiler mevcuttur. Çapraz reaksiyon gösterilen olguların yanı sıra gösterilemeyen olgular da bildirilmiştir (5,7,8).

Yaklaşım

- İmidazol grubu antibiyotiklere aşırı duyarlılık öyküsü olan olgularda, bu ilaç grubundan kaçınmak en güvenli ve basit yöntemdir. Çapraz reaksiyon ihtimali nedeni ile öyküsü olan olgularda tüm imidazol türevlerinin kısıtlanması önerilir.
- Eğer ilacın kullanımı mutlak gerekli ve geçmiş reaksiyon hayatı tehdit edici bir reaksiyon değil ise, olgu önce deri testleri ile değerlendirilebilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. Ancak bu testlerin validasyonlarının olmaması nedeni ile, ilacın kullanım öncesinde kademeli doz artırımı yapılmalıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

Deri Testleri

- Olgu sayısındaki azlık nedeni ile deri testlerinin yararı konusunda yorum yapmak güçtür. Prik testlerin genel olarak duyarlılık yüzdesinin düşük olduğu söylenilebilir. Yapılan prik testler daha çok negatif olma eğilimindedir (4,5). Ancak metranidazol ile anafilaksi olan bir olguda, 125 mg/ml konsantrasyonda deri testi pozitif bulunmuştur (1).
- Bir olguda etkilenen bölgeye konulan yama testinde pozitiflik tespit edilmiştir (6).

KAYNAKLAR

1. Asensio Sanchez T, Davila I, Moreno E, Laffond E, Macias E, Ruiz A, Lorente F. Anaphylaxis due to metronidazole with positive skin prik test. J Investig Allergol Clin Immunol. 2008;18:138-9.
2. Garcia-Rubio I, Martinez-Cocera C, Santos Magadan S, Rodriguez-Jimenez B, Vazquez-Cortes S. Hypersensitivity reactions to metronidazole. Allergol Immunopathol (Madr). 2006;34:70-2.
3. Knowles S, Choudhury T, Shear NH. Metronidazole hypersensitivity. Ann Pharmacother. 1994;28:325-6.
4. Añibarro B, Fontela JL. Immediate rhinoconjunctivitis induced by metamizole and metronidazole. Ann Allergy Asthma Immunol. 1997;78:345-6.
5. Prieto A, De Barrio M, Infante S, Torres A, Rubio M, Olalde S. Recurrent fixed drug eruption due to metronidazole elicited by patch test with tinidazole. Contact Dermatitis. 2005;53:169-70.
6. Short KA, Fuller LC, Salisbury JR. Fixed drug eruption following metronidazole therapy and the use of topical provocation testing in diagnosis. Clin Exp Dermatol. 2002;27:464-6.
7. Mahboob A, Haroon TS. Fixed drug eruption with albendazole and it's cross-sensitivity with metronidazole:a case report. J Pak Med Assoc. 1998;48:316-7
8. Thami GP, Kanwar AJ. Fixed drug eruption due to metronidazole and tinidazole without cross-sensitivity to secnidazole. Dermatology. 1998;196:368.

VANKOMİSİN

Vankomisin glikopeptit antibiyotiklerin bir üyesidir. Glikopeptit antibiyotikler metisilin rezistan gram pozitif organizmaların tedavisi için önemli ilaçlardır. Vankomisin flebit, nefrotoksisite, ototoksisite ve nötropeni gibi yan etkilerin yanı sıra aşırı duyarlılık reaksiyonları ile de ilişkilendirilmiştir.

Epidemiyoloji ve Klinik

- Aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında en sık görüleni 'kırmızı adam sendromu'dur.
- Kırmızı adam sendromu dışında vankomisin ile hem erken ve hem de geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Kırmızı Adam Sendromu

- İnsidansı, tedavi amaçlı kullanımlarda %3,7-47, sağlıklı gönüllülerde %30-90 gibi yüksek düzeydedir (1).
- Ciddi reaksiyonlar daha çok 40 yaş altında özellikle çocuklarda görülür (2).
- Kırmızı adam sendromu, eritem ve kaşıntı ile karakterizedir. Sıklıkla vücudun üst kısmı, boyun ve baş bölgesini kapsar. Baş ağrısı, döküntü, ateş, ağız çevresinde parestezi eşlik edebilir. Daha az sıklıkla anjiyoödem, sırt ve göğüs ağrısı, nefes darlığı, hipotansiyon görülebilir. Nadiren hayatı tehdit edicidir, ancak ciddi kardiyovasküler toksisite ve hatta kardiyak arrest bildirilmiştir (3, 4).
- Reaksiyon, vankomisinin direkt mast hücre aktivasyonuna yol açmasından kaynaklanır. Genellikle infüzyon hızı ile ilişkilidir. İnfüzyon hızının 1 gr/saatin altında tutulduğu durumlarda insidans %5-13'e düşer (2).
- Diğer direkt mast hücre degranülasyonuna neden olan ajanların (opioidler, radyokontrast madde, bazı kas gevşeticiler gibi) birlikte kullanımı reaksiyon için predispozan olabilir. Bu nedenle eş zamanlı veya yakın zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır.
- Reaksiyonun önlenebilmesi veya şiddetinin azaltılabilmesi için;
  - İnfüzyon hızının 1 gr/saat'in altında olması önemlidir.
  - İnfüzyon öncesinde antihistaminik uygulanmasına yönelik veriler mevcuttur. Hızlı vankomisin uygulamasında (infüzyon hızı >1gr/saat olan durumlarda) H1 antihistaminik ile premedikasyon önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. H1 ve H2 reseptör antagonisti kombinasyonunu (difenhidramin, simetidin gibi) öneren gruplar da vardır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (5,6).
  - Yavaş infüzyon uygulamasında proflaksi gerekliliği netleşmemiştir, profilaksi verilecek ise H1 reseptör antagonisti yeterlidir.

Erken Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

- Vankomisin ile IgE aracılı reaksiyonlar nadirdir. Ancak anafilaksi bildirilmiştir (7,8).

Geç Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

- Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında en çok makülopapüler ekzantem görülür. DRESS, SJS, TEN, FİE, lökoklastik vaskülit ve ilaç ateşi olguları bildirilmiştir (9-16).

Çapraz Reaksiyon

- Glikopeptit antibiyotiklerin diğer üyesi olan teicoplanin, vankomisin kadar etkin, ancak daha az yan etkiye sahiptir. Genellikle vankomisine bağlı ciddi yan etkiler görüldüğünde alternatif ilaç olarak düşünülür.
- Vankomisin ile aşırı duyarlılık olan olgularda teikoplanin kullanımı ile ilgili az sayıda veri mevcuttur. Ancak mevcut bulgular çapraz reaksiyon olabileceğini düşündürmektedir (9-11).
- Vankomisin kullanımı ile ilaç ateşi, döküntü, nötropeni gelişen hastalarda, teikoplanine geçildiğinde yalnız %10 hastada ateş, döküntü tekrarlamıştır. Ancak vankomisinle nötropenisi gelişenlerin %50'sinde teikoplanin ile de nötropeni oluştuğu görülmüştür (9). Olgu bazında her iki ilaçla DRESS ve vaskülit gelişimi bildirilmiştir (10,11,17).
- Teikoplanin ile kırmızı adam sendromu ve tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu sık değildir.

Yaklaşım

- Vankomisin ile gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının değerlendirilmesinde *in-vivo* ve *in-vitro* testlerin kullanımı kısıtlıdır. Bu nedenle reaksiyon görülen olguda vankomisin uygulaması tekrar gerekli ise;
- Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında, tekrar vankomisin uygulaması desensitizasyon ile yapılmalıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Premedikasyon ve hız azaltımına rağmen kırmızı adam sendromu görülen olgularda da, tekrar vankomisin uygulamasının, desensitizasyon ile yapılması düşünülebilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Anafilaksi ve ağır kırmızı adam sendromlarının ayırımı hastanın daha sonraki tedavisini yönlendirmek açısından önemlidir. Bu konuda serum triptaz düzeylerinin yararlı olabileceğine dair yayınlar vardır, ancak bu konu netlik kazanmamıştır (18).

Deri Testleri ve *İn-Vitro* Testler

- Deri testleri valide edilmemiştir. Kısmi yarar sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. Ancak olgu sunumları şeklinde bildirimler mevcuttur. Prik ve intradermal test için irritatif olmayan konsantrasyon sırası ile 50 mg/ml ve 0,005 mg/ml'dir. WAO kılavuzunda İDT için 0,1 mg/ml önerilmiştir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (19).
- Yama test konsantrasyonları için de bilgi oldukça kısıtlıdır. Bir olguda %0,005'lik konsantrasyonda pozitiflik tespit edilmiştir (20).

KAYNAKLAR

1. Wazny LD, Daghigh B. Desensitization protocols for vancomycin hypersensitivity. Ann Pharmacother. 2001;35:1458-64.
2. Wallace MR, Mascola JR, Oldfield EC. Red man syndrome: incidence, etiology, and prophylaxis. J Infect Dis. 1991;164:1180-5.
3. Glicklich D, Figura I. Vancomycin and cardiac arrest. Ann Intern Med. 1984;101(6):880
4. Sivagnanam S, Deleu D. Red man syndrome. Crit Care. 2003;7:119-20
5. Polk RE, Healy DP, Schwartz LB, Rock DT, Garson ML, Roller K. Vancomycin and the red-man syndrome: pharmacodynamics of histamine release. J Infect Dis. 1988;157:502-7.
6. Renz CL, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Moss J. Clinical investigations: antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. Crit Care Med 1999;27:1732-1737
7. Anne' S, Middleton E Jr, Reisman RE. Vancomycin anaphylaxis and successful desensitization. Ann Allergy. 1994;73:402-4
8. Chopra N, Oppenheimer J, Derimanov GS, Fine PL. Vancomycin anaphylaxis and successful desensitization in a patient with end stage renal disease on hemodialysis by maintaining steady antibiotic levels. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;84:633-5
9. Hung YP, Lee NY, Chang CM, Lee HC, Wu CJ, Chen PL, Lee CC, et al. Tolerability of teicoplanin in 117 hospitalized adults with previous vancomycin-induced fever, rash, or neutropenia: a retrospective chart review. Clin Ther. 2009;31:1977-86.
10. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Nara T, Nishimura Y, Yamamoto S, Kishimoto S. DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6. Int J Dermatol. 2007;46:654-5
11. Kwon HS, Chang YS, Jeong YY, Lee SM, Song WJ, Kim HB, Kim YK, et al. A case of hypersensitivity syndrome to both vancomycin and teicoplanin. J Korean Med Sci. 2006;21:1108-10.
12. Boet S, Noblet C, Haas-Hubscher C, Picard D, Musette P, Dureuil B. Severe vancomycin-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome imitating septic shock. Eur J Anaesthesiol. 2009;26:791-3
13. Alexander II, Greenberger PA. Vancomycin-induced Stevens-Johnson syndrome. Allergy Asthma Proc. 1996;17:75-8
14. Gilmore ES, Friedman JS, Morrell DS. Extensive fixed drug eruption secondary to vancomycin. Pediatr Dermatol. 2004;21:600-2.
15. Felix-Getzik E, Sylvia LM. Vancomycin-induced leukocytoclastic vasculitis. Pharmacotherapy. 2009;29:846-51
16. Vauthey L, Uçkay I, Abrassart S, Bernard L, Assal M, Ferry T, Djordjevic M, Roussos C, et al. Vancomycin-induced DRESS syndrome in a female patient. Pharmacology. 2008;82:138-41
17. Marshall C, Street A, Galbraith K. Glycopeptide-induced vasculitis--cross-reactivity between vancomycin and teicoplanin. J Infect. 1998;37:82-3
18. Renz CL, Laroche D, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Thisted R, Moss J. Tryptase levels are not increased during vancomycin-induced anaphylactoid reactions. Anesthesiology. 1998;89:620-5.
19. Sánchez-Borges M, Thong B, Blanca M, Ensina LF, et al. Hypersensitivity reactions to non beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy. World Allergy Organ J. 2013 Oct 31;6(1):18
20. Bernedo N, Gonzalez I, Gastaminza G, Audicana M, Fernandez E, Munoz D. Positive patch test in vancomycin allergy. Contact Dermatitis 2001, 45:43.

GENEL ANESTEZİKLER

- Perioperatif dönemde hasta işlemin başından sonuna kadar ilaç, antiseptik madde, lateks gibi risk taşıyan pek çok madde ve işlemle yüz yüze kalmaktadır. Önemli olan hastanın bu süreçten zarar görmeden çıkmasını sağlamaktır.
- Perioperatif dönemde en sık karşılaşılan reaksiyonlar ilaç (ağrı kesici, antibiyotik), lateks, genel anestezik, damar genişletici serum, klorheksidin gibi sterilizan maddelere karşı gelişmektedir (1-5). Genel anestezi sırasında pek çok ilaç kullanılmakta olup bunların pek çoğu da alerji riski taşımaktadır (Tablo 1) (6).

Tablo 1. Genel anestezi sırasında kullanılan ajanlar

İnhalasyon dışı uygulanan genel anestezik ajanlar		
İndüksiyon fazı ajanları	Barbitüratlar	• Thiopental • Secobarbital • Methohexital
	Benzodiazepinler	• Diazepam • Lorazepam • Midazolam
	Opioidler	• Meperidine • Morphine • Fentanyl • Sulfentanil • Alfentanil
	Ketamine	
	Etomidate	
	Propofol	
	Droperidol	
Kas gevşetici ajanlar	Depolarizan (kısa etkili) ajanlar	• Succinylcholine • Decamethonium
	Depolarizan olmayan	<u>Uzun etkililer</u> • Tubocurarine • Metocurine • Doxacurium • Pancuronium • Pipecuronium • Gallamine <u>Orta etkililer</u> • Atracurium • Vecuronium • Rocuronium <u>Kısa etkililer</u> • Mivacurium
Kolinesteraz inhibitörleri	• Neostigmine • Pyridositigmine • Edrophonium • Physositigmine	
Antikolinerjik ajanlar	• Atropine • Glycopyrrolate	
Antidot (rocuronium ve vecronium antidotu)	• Sugammadex	

Anestezi sırasında gelişen alerjik reaksiyonlar

- Anestezi sırasında görülen reaksiyonların %60-70'i IgE aracılığı ile oluşur (3)
- IgE'ye bağlı olmayan reaksiyon sıklığı da küçümsenemez.
- Aşırı duyarlılık reaksiyonuyla ilişkili ölüm anoksik serebral hasara bağlıdır ve ülkeden ülkeye değişmekle birlikte sıklığı %6-9 arasında değişmektedir (3). Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları 1/10 000 ila 1/20 000 arasındadır.
- Anestezi sırasında erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarından sorumlu olan ajanlar sıklık sırasıyla nöromüsküler bloke edici ajanlar (NMBA) (%60,6), lateks (%5,2), hipnotikler (%2,2), antibiyotikler (%18,2) (sefalosporin %10), boyar maddeler (%5,4), morfin benzeri maddeler (%1,4) olarak bildirilmiştir (7).
- Kişisel ilaç alerjisi öyküsünde anestezik ilaç alerjisi üçüncü sırada yer almaktadır (8). Halojenli ajanlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu nadir olmakla birlikte özellikle ameliyathane çalışanlarında mesleki alerjen olarak akılda tutulmalıdır (9,10). Standart testler yoktur ancak bazofil aktivasyon testi (BAT) tanıda yardımcı olabilir.
- Operasyon sırasında protamin de ciddi anafilaksiye neden olabilir. Özellikle geçirilmiş kardiak operasyon, balık alerjisi, vazektomi, insülin bağımlı diabet öyküsü olan hastalar risk grubundadır (11). Aprotinin, klorheksidin, papain, heparin, patent ya da metilen blue ve nonsteroid antienflamatuar ilaçlar yine perioperatuar dönemde ani tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olabilecek ajanlardır (7).

Klinik Özellikler

- Genel anestezi sırasında hasta uyanık olmadığından ve üzeri örtülü olduğundan anafilakside en çok karşılaşılan cilt bulgularının saptanması zordur. Hipotansiyon, taşikardi, havayolu rezistansında artma gibi bulgular hastada alerjik reaksiyonu akla getirmelidir. Entübasyonda zorluk, ekstübasyon sonrası hırıltılı solunum larenks ödemini düşündürmelidir.
- Anestezi sırasında cilt reaksiyonunun olmaması anafilaksiyi dışlamaz.
- Kadınlar alerjik reaksiyon açısından erkeklere göre daha fazla risk taşımaktadır.
- IgE'ye bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının şiddeti, non-alerjik reaksiyonlara göre daha fazladır (7).
- IgE bağımlı ya da IgE bağlı olmayan reaksiyonları anafilaksi sırasında ayırt etmek mümkün değildir. Ancak IgE aracılı reaksiyonlar daha şiddetlidir. Reaksiyonlar anestezinin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabileceği gibi genellikle indüksiyon fazının ilk aşamasında ortaya çıkar ve ilerler (7).
- Anesteziklerle geç tip reaksiyon sık değildir.

Kas gevşetici ajanlar

- En sık aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olan genel anestezik ajanlar kas gevşeticilerdir ve aralarında çapraz reaksiyon vardır (7,12).
- Çapraz reaksiyondan quaterner ya da tersiyer amonyum iyonları sorumludur. Pholcodin içeren antitussif kullanılan ülkelerde sıklık daha fazladır (13).
- Madde ile ilk temasta dahi reaksiyon ortaya çıkabilir. Kas gevşeticilerle oluşan IgE'ye bağlı reaksiyonlar oldukça şiddetlidir (7).
- Süksinilkolin ve rokuronyum; atrokuryum ve sisatrokuryuma göre daha fazla alerjiktir (7,14).
- IgE bağımlı olmayan alerjik reaksiyonların patomekanizmasında yer alan *Mas-related G-protein-coupled receptor member* X2 (MRGPRX2), NMBA'lara bağlı psödoalerjik reaksiyonlardan da sorumludur (15). Psödoalerjik reaksiyon hem NMBA'la ilk karşılaşmada gelişen anafilaksiyi hem de birbirleri arasındaki çapraz reaksiyonu açıklayabilir. Bu yolla cilt testlerinde de yalancı pozitifliğe neden olabileceğinden NMBA'larla yapılan cilt testlerindeki değerlendirme ayrıntılı olarak yapılmalıdır (16,17).
- Kas gevşeticilerin etkisini ortadan kaldırmak için kullanılan ajanlara karşı alerjik reaksiyonlar çok fazla bildirilmemiştir. Neostigmin ile az sayıda anafilaksi olgusu bildirilmiştir. Cilt testleri tanıda yardımcı olabilir (18,19).
- Sugammadex NMBA'ların antidotu olarak kullanılmaktadır. Anafilaksi olguları bildirilmiştir. Cilt testleri ve BAT tanıda yardımcıdır (20,21).

Hipnotik indüksiyon ajanları

- İndüksiyon ajanları genel olarak perioperatif anafilaksi reaksiyonlarının %5'inden sorumludur. Ancak daha az alerjik indüksiyon ajanları kullanılmaya başlandıktan sonra bu oran oldukça azalmıştır (22).
- IgE ye bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olan barbitüratlar artık çok fazla kullanılmamaktadır. Nonbarbitürat indüksiyon ajanları ise IgE bağlı olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olurlar, bu nedenle tanıda cilt testleri çok fazla önerilmez (23). Etomidat için standart cilt testleri önerilmektedir.

Opioidler

- Anestezide kullanılan opioidler, enjeksiyon sonrası flushing ve ürtikere neden olabilmekle birlikte ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonuna nadiren yol açarlar. Öncesinde Pholcodine kullanımı NMBA duyarlılığı yanı sıra opioidlere karşı da duyarlılık gelişimine neden olabilir (23,24). Opioidler doğrudan histamin salınımına neden olarak cilt testlerinde yanlış pozitifliğe sebep olabilirler. Yanlış pozitif sonuçları önlemek için şüpheli ajan testine en dilüe hali ile başlanması önerilir (25).
- Opioidler için optimal cilt testi konsantrasyonu tam olarak belli değildir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. Fentanyl ve morfin için test dozları Tablo 2'de verilmiştir.
- 16 sağlıklı kontrolde 0,01 µg/mL codeine, 0,5 µg/mL pethidine, 1,7 µg/mL tardamol irritan olmayan cilt testi dozları olarak bulunmuştur.
- Geç tip aşırı duyarlılık mekanizmasıyla gelişen reaksiyonlarda yama testi kullanılabilir. Test için kullanılacak bileşim (su, petrolatum ya da etanol gibi) standart değildir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. Testte kullanılmak üzere %3 ya da %5 lik petrolatum ile hazırlanan diacetyl morphin irritan değildir.

Perioperatuar Dönemde Aşırı Tip Duyarlılık Reaksiyonu Geçiren Hastalarda Yaklaşım

Ortaya Çıkan Klinik Tablonun Tedavisi

- Reaksiyon gelişen hasta hızla değerlendirilmeli, reaksiyon gerektiği şekilde hızlı bir şekilde tedavi edilmelidir.
- Hasta anestezi sırasında geçirdiği reaksiyon hakkında ve işlemler sırasında alerji kliniğinde gözlem altında tutulması gerektiği hakkında bilgilendirilmelidir.
- Daha sonrası için gelişen alerjik durumu ve yapılan tedavileri tanımlayan bir rapor ile birlikte anestezi raporu (yapılan cerrahi girişim ve kullanılan ilaçların listesi) da hastaya verilmelidir.

Tanıya Yönelik Uygulamalar

- Test yapılacak ortamda anestezist ve alerjist bulunmalıdır.
- Reaksiyona neden olan ilaç saptandıysa farmakovijilansa bildirilmelidir.
- Reaksiyonun IgE bağımlı olup olmadığı değerlendirilmeli, çapraz duyarlılık varsa belirlenmelidir.
- Alerjik reaksiyon gelişen hastadan tanıya yardımcı olması açısından triptaz ve histamin tayini istenmelidir. Artmış serum triptaz ve histamin düzeyleri reaksiyonla ilişkilidir.

Triptaz Düzeyi Ölçümü

- Mast hücre aktivasyonunun rol oynadığı reaksiyonlarda serum triptaz düzeyi yükselir. Triptaz ölçümünün tanıdaki değeri değişkendir; duyarlılığı %30-%94,1, özgüllüğü %92,3- %94,4 arasında değişmektedir (26).
- Serum triptaz düzeyi 25 ng/mL üzerindeyse IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonunu düşündürür. Düzeylerinin normal olması reaksiyonu dışlatmaz.
- Perioperatif dönemde ilaca bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında triptaz düzeyi IgE bağlı reaksiyonlarda >9,0 ng/mL, nonIgE aracılı reaksiyonlarda >4,0 ng/ml, ortalama düzey >11,4 ng/mL olarak bulunmuştur (27).
- Serum triptaz düzeyleri zaman ve reaksiyon şiddeti ile ilişkili olup hafif ve orta şiddetteki reaksiyonlarda 15-60 dk. arasında, 3. ve 4. derecedeki reaksiyonlarda 30 dakika ila 2 saat arasında serum örnekleri alınması gerekir. Eğer reaksiyon çok şiddetliyse triptaz yüksekliği 6 saate kadar devam eder. Reaksiyondan 24 saat sonra bazal triptaz ölçümü yapılabilir. Reaksiyon sırasındaki triptaz düzeyinin bazal düzeyden 2 ng/mL ve %20 oranında artış göstermesi anafilaksiyi destekler (28).

Tablo 2. Genel anestezide kullanılan ajanların epidermal ve intradermal test konsantrasyonları

İlaç	Tam konsantrasyon (tedavi konsantrasyonu)	Prik test: maksimum konsantrasyon	İntradermal test: maksimum konsantrasyon
Atrakuryum	10 mg/ml	1 mg/ml (1/10 sulandırma)	0,01 mg/ml (1/1000 sulandırma)
Sisatrakuryum	2 mg/ml	2 mg/ml (sulandırılmadan)	0,02 mg/ml (1/100 sulandırma)
Mivakuryum	2 mg/ml	0,2 mg/ml (1/10 sulandırma)	0,01 mg/ml (1/200 sulandırma)
Pankuronyum	2 mg/ml	2 mg/ml (sulandırılmadan)	0,04 mg/ml (1/50 sulandırma)
Rokurunyum	10 mg/ml	10 mg/ml (sulandırmadan)	0,05 mg/ml (1/200 sulandırma)
Vekuronyum	2 mg/ml	2 mg/ml (sulandırılmadan)	0,04 mg/ml (1/50 sulandırma)
Suksametonyum	50 mg/ml	10 mg/ml (1/5 sulandırma)	0,5 mg/ml (1/100 sulandırma)
Midazolam	5mg/ml	5 mg/ml (sulandırmadan)	0,25-0,5 mg/ml (1/10-1/20 sulandırma)
Propofol	10 mg/ml	10 mg/ml (sulandırmadan)	1 mg/ml (1/10 sulandırma)
Tiyopental	25 mg/ml	25 mg/ml (sulandırmadan)	2,5 mg/ml (1/10 sulandırma)
Fentanil	0,05 mg/ml	0,05 mg/ml (sulandırmadan)	0,005 mg/ml (1/10 sulandırma)
Alfentanil	0,5 mg/ml	0,5 mg/ml (sulandırmadan)	0,05 mg/ml (1/10 sulandırma)
Remifentanil	0,05 mg/ml	0,05 mg/ml (sulandırmadan)	0,005 mg/ml (1/10 sulandırma)
Sulfentanil	0,005 mg/ml	0,005 mg/ml (sulandırmadan)	0,0005 mg/ml (1/10 sulandırma)
Morfin	10 mg/ml	1 mg/ml (1/10 sulandırma)	0,01 mg/ml (1/1000 sulandırma)
Ketamin	10 mg/ml	10 mg/ml (sulandırmadan)	0,25-1 mg/ml (1/0-1/40 sulandırma)
Etomidat	2 mg/ml	1 mg/ml (sulandırmadan)	0,2 mg/ml (1/10 sulandırma)
Bupivakain	2,5 mg/ml	2,5 mg/ml (sulandırmadan)	0,25 mg/ml (1/10 sulandırma)
Lidokain	10 mg/ml	10 mg/ml (sulandırmadan)	1 mg/ml (1/10 sulandırma)
Mepivakain	10 mg/ml	10 mg/ml (sulandırmadan)	1 mg/ml (1/10 sulandırma)

- Eğer reaksiyon sadece cilt ve mukozaya sınırlıysa ya da hafif sistemik reaksiyonsa triptaz düzeyi normal olabilir.
- Triptaz bazal seviyelerini öğrenebilmek ve altta yatan mastositoz gibi hastalıkları dışlamak için klinik tamamen düzeldikten sonra da seviyelerini ölçmek gerekir.

Histamin Düzeyi Ölçümü

- Plazma histamin konsantrasyonuna reaksiyon başlar başlamaz bakılması gerekir, yarılanma ömrü 15-20 dakika arasındadır. Şiddetli reaksiyonda yükseklik 2 saate kadar devam edebilir (3).
- Histamin tayininde yanlış pozitif sonuçlanabilecek durumları engellemek için eğer örnekler daha sonra bakılacaksa, kan santrifüj edilip serum aspire edilmeli, aspirasyon sırasında bazofil içerebilecek örnek alınmamalı ve -20°de saklanmalıdır. 6 aydan büyük gebeliği olanlarda ve heparin kullanan hastalarda diamin oksidaz düzeyi yüksek olacağından yanlış pozitif sonuçlanabilir.

Diğer Mediatörler

- İdrar lökotrien düzeyi ölçümünün henüz anestezi sırasında geçirilen reaksiyonda belirleyici olup olmadığı kesin değildir. Total IgE ölçümünün ise yeri yoktur (3).

Spesifik IgE Ölçümü

- Belirli ilaçlar ile in vitro olarak spesifik IgE değerlendirilmesi önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri).**
- ImmunoCAP yöntemi kullanılarak yapılan spesifik IgE ölçümleri duyarlılığı rocuronium için %83-92, morfin için %78-84, suxametonium için ortalama %44 olarak bildirilmiştir. Chlorhexidine cilt testi pozitif olanlarda duyarlılığı %91,6 ve özgüllüğü %100'dür (26).
- In-house radioimmunoassay (RIA) NMBA lar için duyarlılığı yüksek bir yöntemdir (26).
- Quaterner amonyum iyonlarına karşı spesifik IgE tayini; NMBA, lateks, tiopental, β laktam antibiyotikler ve klorheksidin duyarlılığını yansıtması açısından yararlı olabilir (3). Spesifik IgE ölçümü cilt testlerinin yerini alamaz. Nöromüsküler blokan ajanlarla yaşanan reaksiyondan yıllar sonra bile quaterner amonyum iyonlarına karşı spesifik IgE pozitifliği devam eder.
- Spesifik antiquaterner test (SAQ) ya da P-aminophenylphosphoryl-choline radioimmünoassay (PAPPC-RIA) gibi güncel ve daha spesifik teknikler de kullanılabilir.
- In vitro spesifik IgE düzeyleri zamanla azalacağından spesifik IgE ölçümü reaksiyondan 3 yıl geçtikten sonra önerilmez **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (26)**.**

Hücresel Analizler

- Bazofil aktivasyon test, histamin release test, lökotrien release testleri kullanılabilecek analizlerdir. Ancak cilt testlerinden üstün değildirler ve onların yerine kullanılmaları da uygun değildir (29). Eğer şüpheli ajan aşağı yukarı belliyse ve cilt testi negatif çıktıysa bu durumda hücresel testlerden faydalanılabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Dermografizm, yaygın atopik dermatit varsa, çok yaşlıysa, antidepresan ya da antihistaminik kullanma gereği varsa hücresel testler faydalı olabilir.
- NMBAlarda BAT duyarlılığı %64-%85,7, özgüllüğü %83-100 arasında değişmektedir (26).

Cilt Testleri

- Alerjik mediatörlerin yenilenebilmesi için cilt testlerini reaksiyondan 4-6 hafta sonra yapmak daha uygun olur **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Ancak daha önce yapmak gerekirse yanlış negatif sonuç olabileceği hatırlanmalı, sonuç pozitifse kabul edilmelidir.
- Diğer ilaç testlerinde alınması gereken önlemler ve uyulması gereken prosedürler genel anestezik testleri için de geçerlidir.
- Temel prensip genel anestezi sırasında kullanılan anestezik, lateks, antibiyotik vb. tüm ajanlarla test yapılmasıdır. Anestezi uzmanı ve alerjistin olguya ortak yaklaşımı ve kararı ile hangi testlerin uygulanacağına karar verilir. Pek çok anestezik ajan için güvenilir ve deri testlerinde irrite etmeyen test dozları belirlenmiştir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (Tablo 2).
- Erken tipte aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olan birçok ajanın hazır epidermal ve intradermal test (IDT) solüsyonları vardır. Ancak ticari şekilleri elde edilemiyorsa Tablo 2'de verilen konsantrasyonlarla testler yapılabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

Prik test

- Prik testte mutlaka negatif kontrol (serum fizyolojik) ve pozitif kontrol (histamin 10 mg/mL ya da %9 codeine phosphate) kullanılmalıdır.

- Test edilen ilacın sulandırılmamış şekli ile prik testler yapılır. Ciddi öykü tanımlayan olgularda prik testler sulandırılmış olarak yapılır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

İntradermal testler (İDT)

İntradermal testlerin duyarlılığının epidermal teste göre daha fazla olduğu söylenebilir.

- Prik testi negatifse NMBA'la intradermal teste 1/1000, morfinle 1/10.000 konsantrasyonla başlanır.
- Eğer İDT negatifse her defasında 10 kat konsantre solüsyon kullanılarak 20 dakika aralarla testler yapılır.
- İDT te, ciltte 4 mm ya da daha fazla kabarıklık oluşturacak şekilde 0,02-0,05 mL ilaç solüsyonu uygulanır.
- İDT te ilaç miktarında negatif ve pozitif kontrollerle test yapılmalıdır.
- Test yapılacak dozlar Tablo 2'de belirtilen dozları aşarsa yanlış pozitiflik söz konusu olabilir, o nedenle bu dozlara dikkat edilmelidir.
- Nöromüsküler blokan ajanlarla pozitiflik saptanırsa çapraz reaksiyon açısından diğer NMBA'la da test yapmak gerekir. Cilt testlerinin duyarlılığı zaman içinde azalabilir. Ancak NMBA'da duyarlılık daha uzun devam eder. Daha önce NMBA'la anafilaktik reaksiyon geçirme şüphesi olan olgularda cilt testi negatif olmasına rağmen anafilaksi geçirme riski (6/192) olduğu akılda tutulmalıdır (30). Cilt testleri ile kanıtlanmış ani tip antibiyotik aşırı duyarlılığı olan kişilerde NMBA'larla atopiden bağımsız olarak cilt test pozitif bulunabilir; özellikle irritatif konsantrasyonlarla yapılan cilt testlerinde "psödöalerjik reaksiyon" oluşabilir (16).

Provokasyon Testleri

- İlaç alerji testlerinde en geçerli olan bu yöntem genel anesteziklerin doğal etkilerinden dolayı kullanılmaz **(düşük/kuvvetli negatif öneri)**.

KAYNAKLAR

1. Mertes PM, Demoly P, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting/allergic reactions to anesthetics. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12(4):361-8.
2. Meters PM, Laxenaire MC, Lienhart A, and working group fort he SFAR and Aberer W, Ring J, Pichler WJ, Demoly P, for ENDA and EAACI interst group on drug Allergy and hypersensitivity. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: guidelines for clinical practice. J Invest Allergol Clin Immunol 2005;15(2):91-101.
3. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L; Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, Demoly P; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. J Investig Allergol Clin Immunol 2011;21(6):442-53.
4. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al.; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013;68(6):702-12.
5. Meng J, Rotiroti G, Burdett E, Lukawska JJ . Anaphylaxis during general anaesthesia: experience from a drug allergy centre in the UK. Acta Anaesthesiol Scand 2017;61(3):281.
6. Mertes PM, Lambert M, Guéant-Rodriguez RM, Aimone-Gastin I, Mouton-Faivre C, Moneret-Vautrin DA, et al. Perioperative anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am 2009 ;29(3):429-51.
7. Tacquard C, Collange O, Gomis P, Malinovsky JM, Petitpain N, Demoly P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. Acta Anaesthesiol Scand 2017;61(3):290-9.
8. Iammatteo M, Keskin T, Jerschow E. Evaluation of periprocedural hypersensitivity reactions. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;119(4):349-55.
9. Petrişor C, Sfichi M, Mureşan M, Hagău N. Flow-assisted basophil activation test for sevoflurane hypersensitivity: A dose-finding in-vitro experimental study. Eur J Anaesthesiol 2017;34(12):851-2.
10. Vellore AD, Drought VJ, Sherwood-Jones D, Tunnicliffe B, Moore VC, Robertson AS, Burge PS. Occupational asthma and allergy to sevoflurane and isoflurane in anaesthetic staff. Allergy 2006;61(12):1485-6.
11. Freundlich RE, Duggal NM, Housey M, Tremper TT, Engoren MC, Kheterpal S. Intraoperative medications associated with hemodynamically significant anaphylaxis. J Clin Anesth 2016;35:415-23.
12. Metres PM, Alla F, Tréchot P, PharmD, Auray Y, Jougal E, and the Group d2Etudes des Réactions Anaphylactoides Peranethétiques. J Allergy Clin Immunol 2011,128:366-73. (Makale adı?)
13. Florvaag E, Johansson SG, Irgens A, de Peter GH. IgE sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects its withdrawal from the Norwegian market. Allergy 2011,66:955-60.
14. Reddy JI, Cooke PJ, van Schalkwyk JM, Hannam JA, Fitzharris P,Mitchell SJ. Anaphylaxis is more common with rocuronium and succinylcholine than with atracurium. Anesthesiology 2015, 122, 39–45.

15. McNeil BD,Pundir P, Meeker S, Han L, Undem BJ, Kulka M, Dong X. Identification of amast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. Nature 2015, 519, 237–41.
16. Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki C, Harr T. Reclassifying Anaphylaxis to Neuromuscular Blocking Agents Based on the Presumed Patho-Mechanism: IgE-Mediated, Pharmacological Adverse Reaction or "Innate Hypersensitivity"? Int J Mol Sci 2017;18(6):1-14.
17. AU McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Undem BJ, Kulka M, Dong X SO Nature 2015 ;519(7542):237-41. (Makale Adı?)
18. Hermite L, Louvier N, Hilaire P, Orry D, Seltzer S, Collet E. Neostigmine induced anaphylaxis in the wake of surgery. Anaesth Crit Care Pain Med 2015;34(2):109-11.
19. Seed MJ, Ewan PW. Anaphylaxis caused by neostigmine. Anaesthesia 2000;55(6):574-5.
20. Tsur A, Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. Anaesthesia 2014, 69: 1251–7.
21. Horiuchi T, Yokohama A, Orihara M, Tomita Y, Tomioka A, Yoshida N, et al. Usefulness of Basophil Activation Tests for Diagnosis of Sugammadex-Induced Anaphylaxis. Anesth Analg 2018;126(5):1509-16.
22. Levy JH, Ledford DK. Perioperative anaphylaxis: Clinical manifestations, etiology, and management. Kelso JM,ed. UpToDate, Waltham, MA:UpToDate Inc. http://www.uptodate.com (Accesed on Jul 12,2018).
23. Ledford DK. Perioperative anaphylaxis: Evaluation and prevention of recurrent reactions. Adkinson NF,ed. UpToDate, Waltham, MA:UpToDate Inc. http://www.uptodate.com (Accesed on Jul 17,2018).
24. Johansson SG, Florvaag E, Oman H, et al. National pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization: a multicentre study. Allergy 2010; 65:498.
25. Nasser SM, Ewan PW. Opiate-sensitivity clinical charateristics and the role of skin prick testing. Clin Exp Allergy 2001;31:1014-20.
26. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J,et al; In vitro tests for Drug Allergy Task Force of EAACI Drug Interest Group. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2016;71(8):1103-34.
27. Berroa F, Lafuente A, Javaloyes G, Ferrer M, Moncada R, Goikoetxea MJ et al. The usefulness of plasma histamine and different tryptase cut-off points in the diagnosis of peranaesthetic hypersensitivity reactions.Clin Exp Allergy 2014;44:270–7.
28. Pfützner W, Brockow K. Perioperative drug reactions – practical recommendations for allergy testing and patient management. Allergo J Int 2018; 27:126–9.
29. Eberlein B, Wigand S, Lewald H, Kochs E, Ring J, Biedermann T, Darsow U. Utility of basophil activation testing to assess perioperative anaphylactic reactions in real-world practice. Immun Inflamm Dis. 2017;5(4):416-20.
30. Leysen J, Uyttebroek A, Sabato V, Bridts CH, de Clerck LS, Ebo DG. Predictive value of allergy tests for neuromuscular blocking agents: Tackling an unmet need. Clin Exp. Allergy 2014, 44, 1069–75.

LOKAL ANESTEZİKLER

- Lokal anestezikler pek çok cerrahi, dental ve dermatolojik girişimin etkin analjezi sağlanarak yapılmasını sağlar. Kimyasal yapılarına göre lokal anestezikler "esterler" ve "amidler" olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar (Tablo 1) (1,2).
- Alerjik olduğunu ifade eden hastanın gerçekten alerjisi olup olmadığı araştırılmadığı takdirde ya cerrahi işlem anestezi yapmadan gerçekleştirilecek; ya da hasta gereksiz olarak genel anestezi alacaktır (1).

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

- İngiltere'de ve Fransa'da büyük olgu örnekleri ile yapılan çalışmalar sonunda çok az sayıda hastada alerjik etiyoloji kanıtlanmıştır.
- Lokal anesteziklere karşı IgE aracılığıyla gelişen Tip 1 reaksiyonlar çok nadirdir ve %1'in altında olduğu tahmin edilmektedir. Geç tip aşırı duyarlık reaksiyonları ve özellikle IgE dışı mekanizmalarla ortaya çıkan olaylar ise daha sık görülür (3-6).
- Amino-ester grubu daha fazla alerjenik olmakla birlikte amid grubu ilaçlar klinik pratikte daha fazla kullanıldığı için bu grup ile daha fazla reaksiyon bildirilmiştir (1,2,4,7). En sık mepivakain, lidokain, bupivakain, artikain, levobupivakain ve ropivakain ile Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonları tanımlanmıştır (2,7).
- Topikal olarak sık kullanılan bir ajan olan benzokaine karşı vakaların %5'inde duyarlılık gelişir; bu ajan kokain ve tetrakain ile de çapraz reaktivite gösterebilir (5).
- İlaç alerjisi öyküsü olan ve daha önce anestezi ile reaksiyon yaşamış kişiler daha fazla risk taşırlar (8). Sağlık çalışanlarında özellikle cerrahi branş hemşirelerinde ve diş hekimlerinde lokal anestezik ilaçlara alerjilerin normal popülasyona göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır (9).
- Genel olarak amidler arasında grup içi çapraz reaktivite gösterilmiş olup amid ve esterler arasında çapraz duyarlılaşma bildirilmemiştir (2,9,10). Amid grubu içinde de özellikle lidokain ve mepivakain arasında çapraz duyarlılık mevcuttur (11).

Patogenez ve Klinik

- Lokal anesteziklere karşı Tip I ve Tip IV reaksiyon tanımlanmıştır (1,2,4) Nadiren immün kompleks reaksiyonlarının da görülebileceği bildirilmiştir (4).
- Lokal anestezik ilaçlar, klinik olarak immünolojik orijinli olaylardan ayırt edilmesi gereken anafilaktoid reaksiyonlar da yaratabilirler. Ayrıca IgE aracılı olmayan reaksiyonlar da sık görülür (1).
- Tip 1 reaksiyonlarda kaşıntı, ürtiker, komşu olmayan dokularda anjioödem, bronkospazm ve anafilaksi görülebilir (2).

Tablo 1. Lokal anesteziklerin sınıflaması ve ülkemizde bulunan ajanlar

Grup I. Benzoik asit esterleri		Grup II. Amid grubu	
Benzokain	(Anzibel pastil, Emedur sup, Kortos krem, Undo-Pate pom)	Artikain	(Ultracain, Maxicaine)
Kloroprokain	(Nesacaine)	Bupivakain	(Marcaine, Bustein)
Kokain		Levobupivakain	(Chirocaine)
Prokain	(Novacaine)	Prilokain	(Citanest, Priloc, Locanest A)
Proparakain		Sinkokain	(Ultraproct pom, sup)
Tetrakain	(Pantocaine: Otimisin kulak damlası)	Lidokain	(Aritmal, Jetokain, Jetmonal, Anestol pom, Xylocaine sprey, Sulidin plus jel)
Nopoksamin		Mepivakain	(Carbocaine, İsocaine, Safecaine)
Propoksikain		Dibukain	
Diklonin Etidokain		Ropivokain (Duranest)	(Naropin)
		Oksetazain	(Mucaine süsp)

- Tip IV aşırı duyarlık reaksiyonu ile gelişen alerjik kontakt dermatit, ilaç uygulanmasından sonraki 48-72 saat içinde temas bölgesine lokalize eksematöz, kaşıntılı raş, veziküller ve sızıntı ile ortaya çıkar. Nadiren iki saate kadar erken gelişebilir (5). Kontakt dermatit oluşumunda lokal anestezik ilaçların önemli rol oynadığı görülmüştür (12).
- Esterlerin amino ester yapısı, para amino benzoik asit (PABA) ile yapı benzerliği gösterir; bu madde losyon, kozmetik, güneş kremi gibi birçok ürün içinde mevcuttur. Bu şekilde lokal anestezik kullanılmadan da duyarlılaşma gelişebilir. Metilparaben hem ester, hem amid grubu anesteziklere eklenen antimikrobik bir koruyucudur ve PABA'ya metabolize olur (2,10,13,14).
- Sülfitler ise epinefrin ve benzeri vazokonstriktör içeren preparatlarda bulunur (2,13). Teorik olarak duyarlı astımlı kişilerde adrenalinli lokal anestezik preparatların sülfit içermelerine bağlı paradoks bronkokonstriksiyon yaratabileceği düşünülebilir; ancak pratikte bu etki pek görülmez (5).

Tanı

- Lokal anesteziklere bağlı duyarlılık tanısı anamnez, klinik bulgular, deri testleri, laboratuvar incelemeleri ve provokasyon testleri ile konulur (1,2,10,15).
- Anamnezde daha önce reaksiyon öyküsü olan kişilerde hikaye ile provokasyon testlerinin uyumu ancak %20 kadardır (16). Buna rağmen öyküdeki detaylar, kullanılan özel preparat, ilaç içindeki katkılar, reaksiyona ilişkin tüm ayrıntılı bilgi ve varsa kayıtlar elde edilmelidir.

Ayırıcı Tanı

- Tip 1 reaksiyonlarda ortaya çıkan dispne, hipotansiyon, baş dönmesi ve senkop hem alerjik, hem de nonalerjik reaksiyonlarda görülebilmektedir. Her zaman net ayırım olmasa da vazovagal senkop daha ziyade bradikardi ve solukluk eşliğinde oluşur. Anafilakside ise taşikardi, flaşing, kaşıntı, ürtiker ve anjioödem görülür. Baş dönmesi ve paresteziler farmakolojik toksisite ile ilişkili olabilir. Ancak anksiyete ve panik varlığı klinik tabloyu daha abartılı hale getirebilir ve ciddi alerjik reaksiyonlarla karışmaya sebep olabilir. Psikomotor reaksiyonlarda hiperventilasyon, paresteziler, baş dönmesi, çarpıntı, taşikardi ve bulantı görülür. Sempatik sinir sistemi uyarısı ile taşikardi, hipertansiyon, anksiyete ve çarpıntı görülebilir. Lokal anestezik preparatlarına eklenen adrenalin küçük dozlarda olsa da bazı kişilerde özellikle kalp hastalığı bulunanlarda, hipertansif ve hipertiroidili hastalarda, feokromositoma varlığında, antidepresan alanlarda daha fazla istenmeyen etkilere yol açabilir (Tablo 2) (1,15-18).
- Epinefrin lokal vazokonstriksiyon yaparak ilaç etkisinin daha uzun sürmesini sağlarken kanamayı ve ilacın absorbsiyonunu azaltır (2). Büyük lezyon nedeniyle yüksek dozda lokal anestezik gerektiğinde epinefrine bağlı toksik etkiler artar. Sistemik toksisitenin en fazla görüldüğü grup bupivakaindir. Özellikle merkez sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemle ilgili toksik etkiler görülür (2,13). Prilokoinin metaboliti o-toluidinin, hemoglobin molekülündeki Ferro (Fe^2) atomunu Ferrik (Fe^3) haline oksitlemesi sonucu gelişen methemoglobinemi, anafilaksi ile karışabilen hayati bir tablodur (13,18).
- Tip IV reaksiyonların ayırıcı tanısında diğer temas yolu ile etkili olabilecek alerjenlerin dikkatle sorgulanması gerekir (topikal antibiyotikler, sütür materyalleri gibi). Daha önce kullanılmış olan lokal anesteziklerin, rektal, vajinal, cilt yolu ile uygulanan preparatların ve ortaya çıkmış reaksiyonların değerlendirilmesi gereklidir (5,10).

Tablo 2. Lokal anestezik maddelerin farmakolojik yan etkileri

Beklenti/heyecan reaksiyonu	• ajitasyon, kulak çınlaması, ağızda metalik tat, baş dönmesi, konfüzyon, kas seğirmesi, konvülsiyonlar • kızarma, terleme, mide bulantısı, kusma • taşikardi, hipertansiyon
Sinir paralizi reaksiyonları	• motorik ve duyusal felç, bilinç kaybı, solunum durması • hipotansiyon, aritmi, kalp durması • sfinkter kontrol kaybı (defekasyon, idrara çıkma)
Epinefrin yan etkileri	• Solgunluk, terleme, ajitasyon, taşikardi, hipertansiyon, torasik ağrı

- Ayırıcı tanıda akla gelmesi gerekenler perioperatif travmaya bağlı lokal şişme, solüsyonun irritan özelliği, yüksek volüm uygulanması, sert bir zeminle komşuluk nedeniyle gelişen iskemik nekroz, anestezik ilacın veya pansumanın lokal toksik etkisi veya alerjik kontakt dermatiti ve nadir de olsa sülfit veya paraben gibi katkı maddelerine bağlı reaksiyonlardır (2,13).

Lokal Anestezikler ile Alerji Testlerinin Planlanması

- Lokal anestezi sırasında kullanılmayan herhangi bir ilaca alerjisi olan kişiye anestezi ilaçları için test yapmak gerekmez (8).
- Lokal anestezik kullanımı ile IgE aracılı olması muhtemel, anafilaksi, rinit, konjonktivit, astım, ürtiker, anjioödem, flaşing ve eritematöz erüpsiyon gelişen vakalarda tanısal amaçlı deri testi önerilir **(düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (8,15).
- Tanısal yaklaşım yapılmak isteniyorsa ve sorumlu lokal anestezik adı biliniyorsa erken tip reaksiyon öyküsü durumunda prik/intradermal testler, geç tip reaksiyon öyküsü durumunda yama testleri önerilir **(düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (2,5,9).
- Uyumlu anamnez olmadıkça düşünülen ilaçla deri testi tarama amaçlı yapılmamalıdır (19).
- Tanısal yaklaşım yapılmayacaksa, reaksiyonu uyaran ilaç biliniyorsa alternatif ilaç amid grubunun bir diğer üyesinden seçilmelidir. Reaksiyona neden olan ilacın adı bilinmiyorsa lidokain ile test önerilir **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (2).

Deri Testleri

Prik ve İntradermal (İD) Testler

- Hasta onamı alındıktan sonra hekimin gözlem ve önerilerine uygun ilaçla, hastanın eş zamanlı kullandığı ilaçlar kontrol edilerek ve gerekenler uygun zamanda kesilerek teste başlanır (8).
- Testin aşırı duyarlılık reaksiyonundan en az 2-4 hafta sonra yapılması uygundur (2,8,20)
- Epidermal ve yama testleri için dilüe edilmemiş ilaç uygun olup İD test için 1/10 dilüsyon irritasyon yaratmaz (2,15). Bu nedenle prik testi önce dilüe edilmemiş preparatla yapılır. Bu test negatif ise 1/10 dilüsyon ile İD test uygulanır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Prik ve İD testlerde seçilecek ilaç, reaksiyonu maskelememesi açısından adrenalin gibi bir vazokonstriktör içermemelidir (Tablo 3) **(düşük/ kuvvetli negatif öneri)** (4,21).
- Ağır reaksiyon öyküsü olan daha duyarlı hastada, ayrıca yalancı pozitif reaksiyon olasılığını önlemek için daha dilüe konsantrasyonlarla teste başlanabilir, 15-20 dakikada bir on kat artan konsantrasyonda teste devam edilir (21).
- Lokal anesteziklerle yapılan epidermal ve İD deri testlerinin duyarlılığı ve prediktif değeri sınırlıdır veya net bilinmemektedir (5,8,20). Provokasyon testi ile kanıtlanmış vakalarda İD testin duyarlılığı %43, prik testin ise %14 gibi düşük oranlarda bildirilmiştir.

Tablo 3. Ülkemizde bulunan adrenalinli ve adrenalinsiz lokal anestezikler

	Adrenalin içerenler	Adrenalin içermeyenler
Lidokain	Jetokain, Jetosel, Locanest A, Lidofast	Xylocaine, Jetokain simplex, Aritmal, Calgel, Dentinox
Prilokain		Priloc, Citanest
Artikain	Ultracaine- DS, Maxicaine	Ultracaine
Mepivakain		İsocaine, Safecaine
Bupivakain		Marcaine
Levobupivakain		Chirocaine

Ancak prik testin negatif prediktif değerinin %97 olarak bildirildiği raporlar da vardır (4,5).

- Pozitif bir deri testi muhtemel alerjiyi düşündürür; negatif sonuç o ilaçla IgE aracılı reaksiyonun tolere edilebileceğini garanti etmez (5). İntradermal testte irritasyona bağlı %8-15 (bazı serilerde %0-27) yanlış pozitiflik riski vardır (4,5).
- Parabenlerin geç faz duyarlılık ile ilgisi iyi bilinmekle birlikte erken aşırı duyarlığa neden oldukları konusundaki veriler çok azdır. Paraben içeren bir preparat kullanılmışsa test parabensiz ilaç ile tekrarlanmalıdır. İlaçların içindeki sülfitlerin net etkileri iyi bilinmemektedir (10,17).

Yama Testi

- 48 saat sonra okunan İD test, yama testi ile birlikte gecikmiş aşırı duyarlık reaksiyonunu değerlendirmede yararlıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (11,12).
- Yama testinde potansiyel kontakt alerjenin irritan olmayan uygun konsantrasyonları, sırta uygulanıp 48-96 saat sonra reaksiyon değerlendirilir (2,10,12).
- Yama testi sonuçlarına göre benzoik asit esterleri kendi aralarında çapraz reaksiyon gösterirken amid grubu ile çapraz reaktiviteleri yoktur (12).
- Katkı olarak sülfit içeren preparatlarda sülfitler için yapılacak deri testinin değeri yoktur; kuşkulu durumlarda metabisülfit provokasyon testi gerekebilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (5).

Provokasyon Testi

- Tanı için altın standart olmakla birlikte potansiyel riskleri nedeniyle risk-yarar oranı düşünülüp alternatif testlerle tanıya ulaşılamayan olgulara saklanmalıdır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- İlaç provokasyon testleri için geçerli genel kurallar göz önüne alınarak yapılır.
- Test, bu konuda eğitimli uzman tarafından yakın gözlem altında ve olası bir ciddi reaksiyonu tedavi edebilecek şartlarda yapılmalıdır.
- Epidermal ve İD test negatif ise ardından provokasyon testi yapılır.
- Daha önceden ilaçla ortaya çıkan reaksiyonun anksiyeteyle ilişkili olduğu düşünülüyorsa ilk önce plasebo olarak salin ile teste başlanabilir.
- Daha sonra 0,1 ve ardından 0,5-1-2 ml dilüe edilmemiş lokal anestezik ajan koldan SC verilerek teste devam edilir (2,8,15,16,20,22).
- Diğer gruptan lokal anestezik ilaç ile prik testi negatif ise 20 dakika sonra 0,5-2 ml adrenalinsiz ve dilüe edilmemiş ilacın SC verilmesi ile hızlı ve emin bir provokasyon testi yapılabilir. Yarım saat içinde istenmeyen bir reaksiyon gelişmezse test negatif olarak kabul edilir (4,8).
- Her bir basamaktan sonra 15-20 dakika ara olmalıdır. 24 saat boyunca hastanın başka bir ilaç almaması reaksiyonların karışmaması açısından uygundur (8).
- İlaç uygulamasının herhangi bir basamağından sonra 20 dakika içinde enjeksiyon yerinde eritem ve endürasyon oluşması veya başka bir alanda döküntü ortaya çıkması, arteriyel kan basıncının %15 azalması, hırıltılı solunum veya FEV_1 değerinde %15 düşme olması halinde test pozitif kabul edilir (2).
- Negatif bir test ileride bu ilacın emniyetli olacağının garantisi değildir; ancak o zaman dilimi ve mevcut koşullarda kullanılabileceğini telkin eder. Zamanla reaksiyon şekli değişebilir ve eş zamanlı diyet, egzersiz, infeksiyonlar gibi pek çok faktöre bağlı olarak duyarlılık farklı şekilde ortaya çıkabilir (23).
- Hasta test bittikten sonra reaksiyon görülmese de en az bir saat daha gözlem altında tutulmalıdır. Hafif reaksiyonlarda stabilize olduktan sonra en az 2 saat, ciddi reaksiyonlarda bir gün gözlem altında kalmalıdır. Standart provokasyon testinin günlük pratikte kullanılan ve katkı içeren ilaçlarla da yapılmasını önerenler de vardır (22).

***In Vitro* Testler**

- Lokal anestezikler için total ve sIgE testlerinin değeri sınırlıdır (16).
- Anafilaksi/anafilaktoid reaksiyon durumunda hem ilacın toksik serum düzeyinde olup olmadığını araştırmak, hem de reaksiyonun alerjik kökenli olma olasılığına karşı triptaz, histamin gibi maddelerin ölçülmesi amacıyla uygun zamanlarda kan örneği alınmalıdır (7,16,24).

- Tip I reaksiyonların tanısı için lökosit histamin salınım testi, CD63 testi, gecikmiş tip ilaç duyarlılığının araştırılmasında T hücre aktivasyon belirteçlerinin (lenfosit transformasyon testi (LTT), CD 69 testi, sitokinlerin ölçülmesi, Granzim B ELISPOT) ölçülmesi gibi *in vitro* testler yararlı olabilir **(çok düşük/ zayıf pozitif öneri)**. Ancak lokal anestezikler için duyarlılıkları düşüktür, bu nedenle rutin kullanımı önerilmez (10,16,20,25).
- Bazofil aktivasyon testi, cilt testi negatif olgularda yarar sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (25).

Tedavi

- Lokal anestezik ilaç reaksiyonları açısından en uygun yöntem kaçınma ve reaksiyon olduğunda ilacın kesilmesidir.
- Uygun alternatif seçimi için çapraz reaktivite göz önüne alınmalıdır.
- Sorumlu ajan saptanırsa hastaya kaçınması gereken ve çapraz reaktivite oluşturan ajanlar liste halinde verilmelidir (20).

Geçmişte alerjik reaksiyon yaşamış kişide lokal anestezik kullanımı

- Ester grubundan bir ilaçla Tip 1 reaksiyon geçirmiş kişide amid grubu bir amid ile reaksiyon geçirilmişse başka bir amid seçilmelidir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Alerjik olduğu düşünülen bir reaksiyon geçirmiş hastada olayı netleştirecek zaman ve olanak yoksa vazopresör içermeyen bupivakain veya prilokain kullanımı ya da lidokain seçilmesi uygun olabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (2,3).
- Acil durumlarda test yapma olanağı yoksa Difenhidraminin %1 lik solüsyonu ile emniyetli bir şekilde lokal anestezi sağlanabilir (26).
- Acil durumlarda özellikle dermatolojik prosedürlerde %0,9 salin içinde benzil alkol kullanılması da yeterli analjezi ile işlemin yapılmasını sağlayabilir (27).
- Acil olmayan durumlarda alerji uzmanına gönderilen hastaya gerekli testler yapılarak uygun ajan seçilir (2).
- Anestezi öncesi steroid ve antihistaminik kullanılmasının immün mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonları önlemede yararı gösterilememiştir (8).

Geçmişte alerjik olmayan bir reaksiyon yaşamış hastalara yaklaşım

- Psikomotor reaksiyonlar ve sempatik sinir sistemi uyarılmasına bağlı anksiyete için hastaya güven verilmesi, başka bir lokal anestezik kullanılması ve anksiyolitiklerle premedikasyon yapılması yararlı olur.
- Toksik nedenlere bağlı reaksiyonların önlenmesi için hastanın supin pozisyonunda yatırılması, kümülatif dozun mümkün olduğu kadar düşük tutulması, yanlışlıkla damar içi ilaç verilmesinden kaçınılması uygundur (18).

KAYNAKLAR

1. Özşeker ZF. Lokal anestezikler. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(23):34-36.
2. Schatz M. Allergic reactions to local anesthetics. In: Post TW, ed. UpToDate. Watham MA: UpToDate Inc: 2017.
3. Kvisselgaard AD, Kroigaard M, Mosbech HF, Garvey LH.. No cases of perioperative allergy to local anesthestics in the Danish Anaesthesia Allergy Centre. Acta Anaesthesiol Scand 2017; 61: 149-155.
4. Bhole MV, Manson AL, Seneviratne SL, Misbah SA. IgE mediated allergy to local anaesthetics: seperating fact from perception: a UK perspective. British Journal of anaesthesia 2012; 108(6): 903-911.
5. Lukawska J, Caballero MR, Tsabouri S, Dugue P. Hypersensitivity to local anaesthetics- 6 facts and 7 myths. Current Allergy &Clinical Immunology 2009; 22(3): 117-221.
6. Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anaesthetics: analysis of 197 cases. J Allergy Clin Immunol 1996; 97(4): 933-7.
7. Calderon AL, Diot N, Benatir F, Christin F, Hautin E, Truc C, et al. Immediate allergic cross- reactivity to levobupivacaine and ropivacaine. Anaesthesia 2013; 68(2): 203-5.
8. Mertes PM, Lambert M, Gueant-Rodriguez RM. Perioperative anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am 2009; 29 : 429-51
9. Zilinskaite L, Tamasauskas D, Kvedariene V, Sitkauskiene B. Self-reported drug allergy in health care workers in conservative and surgical medicine departments. J Investig Allergol Clin Immunol 2012; 22(5): 357-362
10. Thyssen JP, Menne T, Elberling J, Plaschke P, Johansen JD. Hypersensitivity to local anaesthetics-update and proposal of evaluation algorithm. Contact Dermatitis 2008; 59: 69-78

11. Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, Mertes PM, Nicolas JF, Benoit Y, Didier A, et al. Immediate- and delayed-type allergic reactions to amide local anesthetics: clinical features and skin testing. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18(7):595-601.
12. Spring S, Pratt M, Chaplin A. Contact dermatitis to topical medicaments: a retrospective chart review from the Ottawa Hospital Patch Test Clinic. Dermatitis 2012; 23(5):210-3.
13. Becker DE, Reed KL. Local anaesthetics: Review of pharmacological considerations. Anaesth Prog 2012 ;59(2):90-102.
14. Bush RK, Taylor SL, Hefle SL Adverse reactions to food and drug additives. Middleton's Allergy Principles and Practise, sixth ed. eds: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate TS, Simons FER. Mosby, Philadelphia 2003, pp:1645-1663.
15. Trautmann A, Goebeler M, Stoevesandt J. Twenty years' experience with anaphylaxis-like reactions to local anesthetics: genuine allergy is rare. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6: 2051-2058
16. Pichler WJ, Adkinson NF, Feldweg AM. An approach to the patient with drug allergy. www.uptodate.com ©2013 UpToDate® 11.09.2012.
17. Speca SJ, Boynes SG, Cuddy MA. Allergic reactions to local anesthetic formulations. Dental Clinics of North America 2010; 54(4): 655-664.
18. Sambrook PJ, Smith W, Elijah J, Goss AN. Severe adverse reactions to dental local aneaesthetics: systemic reactions. Australian Dental Journal 2011;56:148-153.
19. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS, et al. BSACI. BSACI guidelines for the management of drug allergy. Clin Exp Allergy 2009;39:43-61.
20. Park BK, Naisbitt DJ, Demoly P. Drug hypersensitivity. Holgate ST, Church MK, Broide DH, Martinez FD. Allergy 4th ed. 2012 Edinburg Elsevier Saunders:325-330.
21. Kränke B, Aberer W. Skin testing for IgE-mediated drug allergy. Immunol Allergy Clin North Am 2009;29:503-516.
22. Berkun Y, Ben-Zvi A, LevyY, Galili D, Shalit M. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91(4):342-345.
23. Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests: up-date and novel approaches. Allergy Asthma Clin Immunol 2013;9(1):12.
24. Lochmatter P, Zavodniak A, Pichler WJ. In vitro tests in drug hypersensitivity diagnosis. Immunol Allergy Clin N Am 2009; 29: 537-554.
25. Hausmann OV, Gentinetta T, Bridts CH, Ebo DG. The basophil activation test in immediate- type drug allergy. Immunol Allergy Clin N Am 2009; 29: 555-566.
26. Pavlidakey PG, Brodell EE, Helms SE. Diphenhydramine as an alternative local anesthetic agent. J Clin Aesthet Dermatol 2009; 2(10): 37-40.
27. Jolliffe VM, Sinclair RD. Excision biopsy in a patient with suspected local anaesthetic allergy: use of 0.9% saline with benzyl alcohol as local anesthesia. Clin Exp Dermatol 2012;37(8):862-864.

RADYOKONTRAST MADDELER

- Radyokontrast maddeler (RKM) yapılarına göre "iyonik" ve "non-iyonik" olarak iki ana grup içerir. Günümüzde yan etkilerinin azlığından dolayı noniyonik olanlar daha çok tercih edilmektedir (Tablo 1).

Epidemiyolojik Veriler

- RKM'lerle ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları kullanılan ajana göre farklılık göstermektedir. Erken tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarının noniyonik iyotlu kontrast maddelerle sıklığı ortalama %0,48 olarak bildirilmektedir (1). Reaksiyonların %90'dan fazlası hafif tipte olup, ciddi reaksiyon oranı tüm reaksiyonların %1,4'ü civarındadır (1). Gadolinyum bazlı kontrast maddelerle ise daha az oranda alerjik reaksiyon gözlenmektedir. Gadolinyum kullanılanlarda tüm reaksiyonların oranı 9,2/10000, ciddi alerjik olayların oranı ise 0,52/10000 olarak bildirilmiştir (2).
- Yüksek osmolaliteli kontrast maddelerle ölümcül olmayan ciddi tipte alerjik reaksiyonlar düşük osmolaliteli olanlardan daha fazla görülmesine rağmen, ölümle sonuçlanan reaksiyonlar iki grup RKM için benzer bulunmuştur (3).
- RKM'lerle oluşan reaksiyonlar iki grupta incelenir:
    - İlacın kimyasal yapısına bağlı gelişen reaksiyonlar: Daha çok santral sinir sistemi, böbrek ve miyokard etkileniminin olduğu reaksiyonlardır. Bunlar doza, enjeksiyon yerine bağımlı ve kişide bulunan sistemik hastalıklarla kolaylaşabilen reaksiyonlardır.
    - Alerjik etkiler: Doz ve enjeksiyon yerinden bağımsız olarak gelişirler.
- RKM'lere bağlı alerjik reaksiyonlar başlangıç süresine göre iki grupta incelenirler:
    - Erken tip reaksiyonlar: İlacın alımından sonra sıklıkla ilk 1 saat içinde gelişen reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar kaşıntı, ürtiker, anjioödem, karın ağrısı, rinit semptomları, yutkunma güçlüğü, ses kısıklığı, nefes darlığı, solunum arresti, hipotansiyon, şok ve kardiyak arrestle sonuçlanan klinik tablolara neden olabilir. Erken reaksiyonların %70'i ilk 5 dakikada gelişir. Ciddi ve ölümcül reaksiyonların %96'sı da ilk 20 dakikada gelişmektedir. Bu nedenle şüpheli durumlarda bu sürelerin beklenmesi zorunludur.
    - Geç reaksiyonlar: 1 saatten-10 saate kadar gelişebilen reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar en sık kaşıntı ve ekzantem olarak ortaya çıkar. Bunun dışında ürtiker, anjio-ödem, eritema multiforme, FİE, SJS, TEN, *Graft-Versus-Host* reaksiyonu ve DRESS gibi durumlar ortaya çıkabilir.

RKM Reaksiyonlarında Risk Faktörleri

- RKM reaksiyonları için en önemli belirleyici, daha önce bu maddelerle reaksiyon gelişimidir. Diğer risk faktörleri ise atopi, astım, ilaç-gıda alerjisi, kadın cinsiyet ve psikiyatrik hastalıktır (4).

RKM Reaksiyonlarında Mekanizmalar

- RKM reaksiyonlarının net ortaya konmuş mekanizması yoktur. Çalışmalarda reaksiyonların değişik me-

Tablo 1. Radyokontrast maddeler ve özellikleri

Tipi	Bileşim	İyot (mg/ml)	Osmolalite (mOsmol/kg)
İyonik yüksek osmolar monomer	Sodyum iyotalamat %54	325	1843
	Meglumindiatrizoat %65	306	1530
İyonik düşük osmolaliteli dimer	Megluminiyoksaglat %39,5	320	580
	Sodyum iyoksaglat %19,6	320	580
Non-iyonik monomer	İopamidol %61,2	300	616
	İoheksol %64,6	300	640
	İoversol %63,6	300	645
	İopromid %62,3	300	610
Non-iyonik dimer	İotrolan %64,1	300	320
	İodiksanol %65,2	300	290

kanizmalarla ortaya çıktığı gösterilmiştir (5). Bu mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir:

a) İlacın osmolalitesi / kimyasal yapısı nedeniyle direkt membran parçalayıcı etkisi,

b) Kompleman sistemini aktive edici etkisi,

c) Bradikinin oluşturucu etkisi,

d) IgE aracılı etkisi.

- Erken reaksiyonlarda IgE aracılı mekanizma daha olasıdır, geç reaksiyonlarda ise T hücre aracılı mekanizma daha sık gözlenir.

RKM Reaksiyonlarında Alerji Değerlendirmesi

- Değişik mekanizmalar söz konusu olduğundan erken ve geç reaksiyonlar ayrı ayrı değerlendirilmelidir.
- Alerji değerlendirmesi ideal olarak geçirilen bir reaksiyondan 2-6 ay sonra yapılmalıdır. IgE cevabını belirleyecek sIgE ticari kiti yoktur.
- Alerji deri testleri, kullanılabilecek bir RKM belirlemek amacıyla yapılır.
- Erken reaksiyon geçirenlerde ilgili ajanla deri testi cevabı, sulandırılmamış ilaç ile önce prik test ile değerlendirilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Bu test negatif ise 1/10 dilue edilmiş ilaç ile intradermal test yapılması önerilir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (6).
- Daha ciddi reaksiyon öyküsü olduğunda intradermal testin daha dilüe konsantrasyonu ile teste başlanılmalıdır (7).
- Erken tip reaksiyonlar için deri testlerinin duyarlılığı %4,2-%73 arasında, özgüllüğü ise %96,3'dür (7)
- Geç reaksiyonların değerlendirilmesinde 1/10 dilüsyonda intradermal teste verilen geç cevap ve ilacın kendisi ile uygulanan yama testi cevabı değerlendirilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Bu işlemlerde 48, 72 ve 96. saatlerdeki cevap değerlendirilir (6). İntradermal testin yama testine göre daha duyarlı olduğu unutulmamalıdır.

Test Sonucuna Göre RKM Belirlenmesi ve Yaklaşım

- Yukarıda tanımlanan aşamaların tümünde pozitif test cevabı alınan RKM'nin kullanılmaması önerilir.
- Negatif test cevabında da tolerans olduğunun garantisi olmadığı için, riskli olgularda ajanın uygulanmasından önce proflaksi önerilebilir.
- Steroid ve antihistaminik ile proflaksinin özellikle hafif anafilaktoid reaksiyonları önlediği tespit edildiğinden şüpheli vakalarda proflaksi önerilir (8,9).
- Optimum premedikasyon rejimini araştıran bir çalışma mevcut değildir.
- Bu nedenle daha önce reaksiyon tanımlayan hastalarda RKM uygulaması sırasında;

1. Noniyonik-düşük osmolaliteli preperatlardan birinin seçilmesi önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
2. Müdahale edilebilecek ortam hazırlanarak işlem yapılır.
3. Reaksiyon gelişebileceği şüphesi varsa *profilaksi* ile girişim yapılır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**:
   - Prednizon 50 mg:13-7-1 saat önce,
   - Difenhidramin 50 mg im 1 saat önce uygulanır.
   - Premedikasyona efedrin ve H2 reseptör blokoru ilaçların eklenmesinin ek etkisi gösterilmemesine rağmen uzman görüşü olarak hepsinin birlikte kullanılmasını önerenler vardır (10).
   - Daha önce RKM ile geç reaksiyon görülen bir olguda yapılan testlerle diğer RKM'lerle de duyarlılık tesbit edilmiş, immünsupresif tedavi ile bu duyarlılıkların kaybolduğu gözlenmiştir. RKM kullanılmadan 1 hafta önce başlanıp, kullanımdan sonra 2 hafta devam edilen günde iki kez 100 mg siklosporin ile 40 mg metilprednizolonun RKM reaksiyonunu önlediği gösterilmiştir. Bu tür sorunlu olgularda da zarar-yarar oranı gözetilerek immünsupresif ile proflaksi önerilmektedir (11).

- Görüntüleme işlemi yapılacak hastalarda RKM ile yapılacak testlerin belirleyiciliği olmadığından rutin olarak önerilmemektedir (12).

KAYNAKLAR

1. Sodagari F, Mozaffary A, WoodIll CG, Schmitz B, Miller FH, Yaghmai V. Reaction to both nonioniciodinated and gadolinium –based contrastmedia: incidence and clinicalcharacteristics. Am J Roentgenol 2018, 210(4), 715-19.
2. Behzadi AH, Zhao Y, Farooq Z, Prince MR. Immediate Allergic Reactions to Gadolinium-based Contrast Agents: A SystematicReviewand Meta-Analysis. Radiology 2018, 286 (2): 471-82.
3. Caro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of deathand of severe nonfatal reactions with high- vslow-osmolality contrast media: a meta-analysis. AJR Am J Roentgenol 1991; 156: 825–32.
4. Goksel O, Aydin O, Atasoy C, Akyar S, Demirel YS, Mısırlıgil Z, Bavbek S. Hypersensitivity reactions to contrast media: prevalence, risk factors and the role of skin tests in diagnosis – a cross-sectional survey. Int Arch Allergy Immunol 2011; 155:297–305.
5. Rosado IA, Dona DI, Cabaras MR, Moya QMC, Garcia-Aviles C, Garcia Nunez I, ve ark. Clinical Practice Guidelines for Diagnosing and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. J Investig Allergol Clin Immunol 2016; 26(3): 145-55.
6. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P ve ark. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. Allergy 2009; 64: 234-41.
7. Preto-Garcia A, Tomas M, Pineda R, Tornero P, Herrero T, Fuentos V ve ark. Skin test-positive immediate hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: the role of controlled challenge testing. J Invest Allergol Clin Immunol 2013; 23: 183-89.
8. Lasser EC, Berry CC, Mishkin MM, Williamson B, ve ark. Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. Am J Roentgenol 1994 Mar;162(3):523-6.
9. Bertrand PR, Soyer PM, Rouleau PJ, Alison DP, Billardon MJ. Comparative randomized double-blind study of hydroxyzine versus placebo as premedication before injection of iodinated contrast media. Radiology 1992 ;184(2):383-4.
10. Marshall GD, Lieberman PL. Comparison of three pretreatment protocols to prevent anaphylactoid reactions to radiocontrast media. Ann Allergy 1991; 67; 70-74.
11. Romano A, Artesani MC, Andriolo M, Viola M, Pettinato R, Vecchioli-Scaldazza A. Effective prophylactic protocol in delayed hypersensitivity to contrast media: report of a case involving lymphocyte transformation studies with different compounds. Radiology 2002; 225: 466–70.
12. Kim SH, Jo EJ, Kim MY, Lee SE, Kim MH, Yang MS ve ark. Clinical value of radiocontrast media skin tests as a prescreening and diagnostic tool in hypersensitivity reactions. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110:258-62.

KEMOTERAPÖTİKLER

Günümüzde farklı etki mekanizmalarına sahip çeşitli kemoterapötik ilaçlar kullanılmaktadır (Tablo 1). Kemoterapötik ilaçlara karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları bu ilaçların bilinen toksisitelerinden farklı belirti ve bulgular ile ortaya çıkan beklenmedik reaksiyonlardır. Klinik pratikte bu ilaçların kullanım sıklığındaki artışa paralel olarak kemoterapötik ilaçlara karşı gelişen ADR'ı ile giderek daha fazla karşılaşılmaktadır (1).

- Kemoterapötik ilaçlara karşı gelişen ADR'ı hafif cilt döküntülerinden hayatı tehdit edici şiddette çok ciddi reaksiyonlara ve hatta ölüme varan çok geniş yelpazede olabilir ve önceden gelişip gelişmeyeceğini de tahmin etmek oldukça güçtür (1).
- Kemoterapötik ilaçlar ile gelişen erken reaksiyonlar toksik reaksiyonlar, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (*systemic inflammatory response syndrome-SIRS*) ve erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları (*immediate hypersensitivity reactions-IHR*) olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 2) (2).
- İnfüzyon reaksiyonları, SIRS da olsa IHR da olsa genellikle ilaç infüzyonu esnasında veya bitiminden sonraki ilk birkaç saat içerisinde ortaya çıkar. SIRS da anafilaksi gibi tüm sistemleri etkileyebilir. Ateş ve kas ağrısı varlığında infüzyon reaksiyonunu, ürtiker-inatçı öksürük-*wheezing*-hipotansiyon birlikteliğinde ise anafilaksiyi düşünmek gerekir. Eğer arada kalınıyorsa reaksiyonu anafilaksi olarak kabul etmek gerekir (2,4).
- Bu grup hastalarda atopi ve/veya diğer ilaçlara alerji varlığı genel popülasyondan farklı değildir. Sadece bir retrospektif analizde oksaliplatine karşı ADR'unu gelişmesinde grade 1 ve 2 düzeyinde reaksiyonlar için kadın cinsiyet risk faktörü olarak gözlenmiştir (5-9).

Tablo 1. Etki mekanizmalarına göre kemoterapötik ilaçlar

Alkilleyici Ajanlar	Antimetabolitler	Doğal Ürünler	Hormonlar	Diğer
Siklofosfamid	Metotreksat	Antibiyotikler	Östrojen	Hidroksiüre
Prokarbazin	Pürin antagonistleri	Antrasiklin	antagonistleri	Asparajinaz
Dakarbazin	Merkaptopürin	Mitomisin	Tamoxifen	Amifostine
Platinli ajanlar	Thioguanin	Bleomisin	GRH agonistleri	Mitotan
	Fludorabin	Vinkaalkoloidleri	Aramotaz	
	Pirimidinantagonistleir	Biyolojik ajanlar	inhibitörleri	
	5-FU	Enzimler		
	Sitarabin	Epidofilotoksinler		
		Etoposid		
		Teniposid		
		Taksanlar		
		Paklitaksel		
		Dositaksel		
		Kamptotekinler		
		Topotekan		
		İrinotekan		

Tablo 2. Kemoterapötik ajanlarla gelişen akut reaksiyonların sınıflaması

Reaksiyon tipi	Altta yatan mekanizma	Klinik Örnek
Toksik (ADR olmayan)	Kemoterapötik ajan etkisi	Bulantı, kusma
Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (bazıları ADR)	Spesifik olmayan inflamatuvar ve immün reaksiyonlar: • Sitokin Salınım Sendromu • Tümör Lizis Sendromu • Vasküler Sızıntı Sendromu	Monoklonal Antikorlarla gelişen reaksiyonlar
Erken tip ADR reaksiyonları (anafilaktik tip)	IgE aracılı mast hücre/bazofil degranülasyonu (alerjik) Direkt mast hücre/bazofil degranülasyonu (non-alerjik)	Platinli ajanlarla anafilaksi Taksanlarla anafilaksi

- Teorik olarak tüm kemoterapötik ajanlar ile ADR gelişebilir. Reaksiyonların daha sıklıkla taksanlar (paklitaksel, dositaksel), platin içeren ajanlar (sisplatin, karboplatin, oksaliplatin), epipodofilotoksinler (etaposid), asparaginaz, ve prokarbazine karşı geliştiği gözlenmiştir. Daha az sıklıkta olmakla birlikte doksorubisin ve 6-merkaptopürine karşı da aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmektedir (6).
- Premedikasyondan bağımsız olarak ADR'ları herhangi bir kürde gelişebilir. Reaksiyonlar genellikle infüzyon esnasında veya hemen bitiminde, nadiren 1-2 gün sonra ortaya çıkar (9,10).
- Kemoterapötik ilaçlara karşı gelişen ADR'ının altında yatan mekanizmalar net değildir ve ilaçlara göre farklılıklar göstermektedir. Reaksiyonlar hem immünolojik , hem de non-immünolojik mekanizmalar aracılığı ile gelişebilir. En sıklıkla tip1 immünolojik, nadir de olsa tip 2 (oksaliplatin ile hemolitik anemi) ve tip 3 reaksiyon (metotreksat ile vaskülit) ile karşılaşılabilir (11).
    - Taksanlara karşı gelişen reaksiyonlar genellikle 1. veya 2. kür esnasında infüzyonun ilk birkaç dakikası içinde oluşmakta, mast hücre degranülasyonu ve/veya kompleman aktivasyonu aracılığı ile geliştiği düşünülmektedir.
    - Platinli ajanlara karşı gelişen reaksiyonlar ile genellikle multipl kür uygulamalarından sonra karşılaşılır ve tip 1 immünolojik reaksiyonun sorumlu olduğu kabul edilir.
    - Platinli ajanlar ve taksanlar ile gelişen reaksiyonların karşılaştırılması Tablo 3'de yapılmıştır.

Yaklaşım

- Tanısal yaklaşımda öykü oldukça önemlidir. Kullanılan ilaç, reaksiyonun kaçıncı kürde geliştiği gibi veriler altta yatan mekanizmayı ve tanısal yaklaşımı belirler (11).
    - Reaksiyonun IgE aracılığı ile geliştiği düşünülürse, deri testleri ve/veya sIgE ölçümü önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Deri testi pozitif hastalarda tekrar uygulama ile ciddi reaksiyon gelişme riski yüksek olduğundan bu hastalara aynı ilaç ile rutin uygulama şeması önerilmez.
    - Reaksiyonun ilk kürde ortaya çıkması daha çok mast hücre ve/veya bazofillerden mediator salınımına bağlı olduğunu akla getirmektedir ve bu durumda deri testi yapılması önerilmez **(düşük/kuvvetli negatif öneri)**.
- Kemoterapötik ilaçlar ile erken reaksiyon gelişiminde öncelikle infüzyon kesilmeli ve gelişen reaksiyonun şiddetine ve tutulan sisteme özgü tedaviler hızla uygulanmalıdır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Hafif reaksiyonlarda belirtiler düzeldikten sonra infüzyon hızı azaltılarak tedaviye devam edilebilir (Şekil 1) (2,12).

Tablo 3. Platinler ve taksanlarla gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının karşılaştırılması

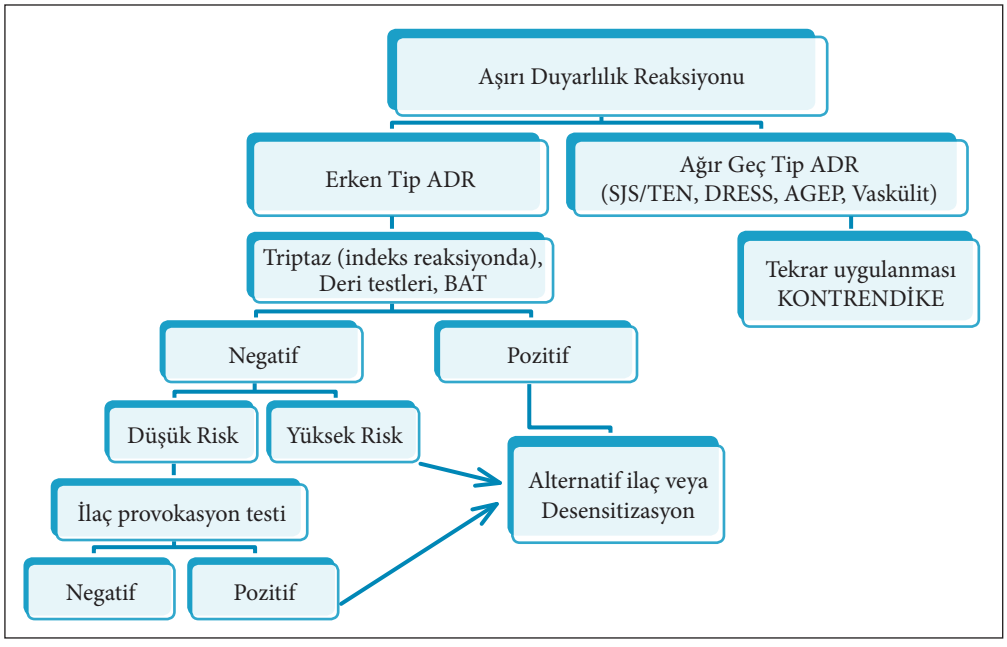
	Platinler	Taksanlar
Molekül	Cisplatin Carboplatin Oxaliplatin	Paclitaxel Docetaxel Nab-paclitaxel Cabazitaxel
Zamanlama	≥7 kür*	1-2 kür
Mekanizma	IgE aracılı	Bazofillerin solventlerle direk degranülasyonu IgE aracılı (ceviz ağacı duyarlılığı ile çapraz reaksiyon)
Tipik belirti-bulgu	Kaşıntı, döküntü, Nefes darlığı, Bulantı-kusma, Hipotansiyon	Sıcaklık basması-kızarma, Nefes darlığı Boğazda takılma Hipotansiyon
Atipikbelirti-bulgu	Ateş, Titreme, Somnoloans**	Bıçak saplanır tarzda sırt, göğüs, pelvik ağrı Sırt ağrısı ile birlikte ani hipotansiyon***

* Oxaliplatin: tedavinin herhangi bir yerinde, ** Oxaliplatin, ***yoğun premedikasyon nedeniyle

- Kemoterapötik ilaç HSR'una neden olduğunda temel yaklaşım tedavinin devamlılığını sağlamaya yöneliktir. Tümörün çeşitli ilaçlara karşı farklı duyarlılıkları olması ve sağkalım için en etkin tedavinin seçilmesi zorunluluğu çoğunlukla alternatif bir kemoterapötik ajan seçimine olanak tanımaz. Belirli bir kemoterapötik ajana karşı duyarlanmış, fakat tedaviden fayda gören hastalarda bu ajanla uygun koşullarda desensitizasyon yapılması uygun bir tedavi yoludur. Geç tip (>24 saat) ve eriteme multiforme, TEN, SJS gibi reaksiyonların varlığı desensitizasyon için uygun değildir (Şekil 1) (2,11-13).

Platinli Ajanlar (Sisplatin, Karboplatin, Oksaliplatin) (2,11,14-20)

- Platinli ajanlar ile gelişen çoğu ADR, IgE aracılı olup yaygın kaşıntı, ürtiker, bronkospazm, yüzde ödem, hipotansiyon ile karakterizedir. Karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyare de sık karşılaşılan belirtilerdir.
- Platinli ajan kullanımı ile ADR gelişme olasılığı %12 civarındadır ancak kür sayısı arttıkça bu oran da artmaktadır. Yedi veya daha fazla sayıda kür alanların %27'sinde ADR gelişmektedir. Karboplatin ve sisplatin ile genellikle ikinci tur tedavinin 2. veya 3. küründe reaksiyon gelişirken, oksaliplatin ile tedavi protokolünün herhangi bir zamanında reaksiyon gelişebilir.
- Gelişen reaksiyonların yaklaşık 1/3'ü ciddi ADR'dir.
- Rutin protokollerde platinli ajan öncesi premedikasyon kullanılmamaktadır. ADR gelişen olgularda premedikasyon uygulansa bile %50'sinde ADR yine gelişir ve fatal sonuçlanabilir.
- Platinli ajanlar arasında çapraz reaksiyon vardır, bu nedenle bir platinli ajanla ADR gelişmiş ise diğerlerini kullanmadan önce deri testi yapılması önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Deri testlerinin, çoklu kür uygulanmış hastalara reaksiyon öyküsü olmasa da ve ADR gelişmiş olgulara yapılması önerilir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. İlaçların test konsantrasyonları Tablo 4'de özetlenmiştir.
- Platinli ajanlarla geç tip reaksiyonlar da gelişebilir. Çoğunlukla hafif cilt reaksiyonları olmakla birlikte ağır kutanöz reaksiyonlar da görülebilir. Oksaliplatin ayrıca antikor aracılı trombositopeni, serum hastalığı gibi klinik tablolara da yol açabilir.
- Platinli ajanlara karşı ADR gelişimi için risk faktörü olarak artan sayıda maruziyet, BRCA taşıyıcılığı ve santral sinir tümörü varlığı sayılabilir.



Şekil 1. Kemoterapötik ilaçlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonunda yaklaşım (2)

Tablo 4. Platinli ajanlar ve taksanlar için deri test konsantrasyonları

İlaç	Prik test	Intradermal test
Cisplatin	1 mg/ml	0,1 ve 1 mg/ml
Carboplatin	10 mg/ml	1 ve 5 mg/ml
Oxaliplatin	5 mg/ml	0,5 ve 5 mg/ml
Paclitaxel	6 mg/ml	0,06 mg/ml
Docetaxel	1 mg/ml	0,01 mg/ml

Taksanlar (Paklitaksel, Dositaksel) (2,11,21-23)

- *Taxus brevifolia*'dan elde edilen doğal molekül Paclitaxel ile *Taxus baccata*'dan elde edilen semi-sentetik docetaxel olmak üzere iki ana grup molekül vardır. Her iki molekülde düşük solubiliteleri nedeni ile solventlerle beraber formüle edilir. Solvent içermeyen paclitaxel (nanopartikül albümin bağlı (nab)-paclitaksel) premedikasyonsuz daha hızlı ve daha güvenli infüzyonlar için son zamanlarda üretilmiştir.
- Kullanılan moleküler göre ADR görülme oranı değişiklik göstermektedir: Paclitaxel ile %10, docetaxel ile %5, nab-paclitaxel ile %4 ve cabazitaxel ile <%1 reaksiyon gelişir.
- Rutin kemoterapi protokollerinde taksan grubu ilaç uygulamalarında premedikasyon kullanılmaktadır. Premedikasyonsuz uygulamalarda erken reaksiyon gelişme oranı %30'larda iken premedikasyonve yavaş infüzyon ile bu oran %2-4'lere kadar iner.
- Taksanlar ile akut olarak infüzyon süresince nefes darlığı (bronkospazm olsun olmasın), ürtiker, hipotansiyon (bazen hipertansiyon), ve eritematöz döküntüler gelişir. Sıklıkla çok şiddetli, ani başlayan ve ezici karakterde sırt, pelvik bölge, göğüs ve karında ağrılar eşlik eder.
- Belirtiler %95'inde ilk kür esnasında ve infüzyonun ilk 10-15 dakikası içinde ortaya çıkar. İlk kürde reaksiyon gelişmese bile ilerleyen kürlerde gelişme ihtimali her zaman vardır.
- Bazı hastalarda infüzyon esnasında reaksiyon gelişmese bile ilk bir haftaya kadar eritematöz döküntüler gelişebilir.
- Bu grup ilaçlar ile gelişen reaksiyonlardan çoğunlukla mast hücrelerinden direkt mediatör salınımının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ancak direkt taksan içeriğinden ziyade ilacı çözünür hale getirmek için kullanılan *cremophor* (paklitaksel) ve *polysorbate 80* (dositaksel) gibi katkı maddelerinin buna neden olduğu ileri sürülmektedir. *Cremophor;* siklosporin, teniposid, diazepam, propofol ve K vitamininde, *polysorbate 80* ise etaposidde de bulunmaktadır.
- Nadir de olsa taksan grubu ilaçlarla da IgE aracılı reaksiyonlar oluşabilmektedir. Çapraz reaksiyon hakkında veri yoktur.
- Taksanlarla reaksiyonların direkt mast hücre/bazofil degranülasyonuna bağlı olduğu düşünüldüğü için tanısal yaklaşım sadece öyküye dayandırılmakta ve deri testlerinin ve/veya test dozu uygulamasının yeri olmadığı bildirilmekte idi. Ancak yeni yapılan bir çalışmada özellikle cilt tutulumu ile birlikte olan ağır erken reaksiyonlarda cilt testlerinin kullanışlı olabileceği ortaya konulmuştur (Tablo 4).
- Gelişen erken reaksiyon hafif-orta şiddette infüzyon reaksiyonu veya sadece geç eritematöz döküntü ise artmış premedikasyon (3 gün önceden) ve uzamış infüzyon süresi (rutin sürenin en az iki katı) ile taksanlar uygulanabilir.
- Ağır infüzyon reaksiyonu ve/veya anafilaksi gelişmiş ise ilaç mutlaka desensitizasyon ile verilmelidir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Premedikasyon ve uzamış infüzyon süresine rağmen yeniden reaksiyon gelişen olgularda reaksiyon hafif dahi olsa desensitizasyon yapılmalıdır **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

Antrasiklinler (*Doksorubisin, Daunorubisin, Lipozomaldoksorubicin*) (24)

- Bu grup ilaçlar ile nadiren ADR gelişir. Sıklıkla ilk infüzyon esnasında ve daha çok lokalize cilt reaksiyonları ile karşılaşılır.
- Generalize infüzyon reaksiyonları daha çok lipozomal formların uygulanması esnasında gelişir.
  - Hafif şiddete olan bu reaksiyonların lipozoma karşı IgE aracılı olmayan mekanizmalar ile geliştiği kabul edilir.
- Hafif reaksiyonlar; infüzyon hızı azaltılarak (≤1mg/ml), sonraki uygulamalarda premedikasyon (difenhidramin ve kortikosteroid- 1 saat öncesinde) ve ilaç SF içinde sulandırılarak önlenebilir.
- Birden fazla sistemi tutan veya ağır reaksiyon varlığında desensitizasyon yapılabilir.

L-Asparajinaz (24-26)

- Üç tip L-asparijnaz vardır: orijinal *E. coli* derivesi, Erwiniachrysabthemi derivesi ve polietilen glikol ile ilişiklendirilmiş *E. coli*. Reaksiyon gelişme riski E. coli ve erwinia derivesi arasında benzerdir.
- Çocuklarda erişkinlere göre HSR gelişme riski daha fazladır.
- Olguların neredeyse %60'ında tedavinin herhangi bir döneminde HSR gelişir.
- Uygulama sayısı arttıkça reaksiyon görülme olasılığı artar. Dördüncü doza gelindiğinde en azından 1/3'ünde reaksiyon gelişmiş olur.
- Pegasparagase, en az immünojenik formu olduğundan artık çoğu tedavi protokollerinde direkt olarak tercih edilmektedir. Yine de halen %15 olguda HSR gelişmektedir.
- ADR, lokalize geçici eritemden şiddetli anafilaksiye kadar geniş yelpazede yer alır.
  - İntramüsküler uygulamada uygulama yerinde ağrı, kızarıklık, ödem en çok görülen reaksiyonlar iken, intravenöz uygulama ile yaygın kaşıntı-kızarıklık, nefes darlığı, bronkospazm, ürtiker ile daha sıklıkla karşılaşılır.
  - Anjioödem, laringospazm veya hipotansiyon nadir görülür.
- ADR gelişmesinin nedeni anti-asparaginase antikor gelişmesi ile ilişkilidir. IgE tipi antikorlar pegyle olmayan derivelere karşı gelişir. Ancak rutin olarak araştırılması için henüz yeterli veri yoktur.
- Deri testleri ve/veya test dozu uygulamalarının tanıda yeri yoktur.
- Herhangi bir premedikasyon önerisi bulunmamaktadır.
- ADR gelişme riski olduğu için, öyküde ADR olsun olmasın her uygulamanın mutlaka anafilaksi müdahale olanaklarının bulunduğu birimlerde yapılması gerekir.
- Deriveler arasında çapraz reaksiyon olasılığı yüksektir ve ADR gelişen olgulara tekrar ilacı vermenin tek yolu desensitizasyondur **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

Etoposid (24,27)

- İntravenöz uygulanan olguların %1-3'ünde anafilaksi ile uyumlu HSR gelişir.
- Reaksiyonun ilaçtan ziyade katkı maddesi olarak kullanılan *polysorbate-80'e* bağlı olduğu kabul edilir.
- ADR gelişen olgularda premedikasyon ile sorun çözülebilir. Tekrarlayan reaksiyon varlığında ise *etoposidephospahtate*'a geçmek veya desensitizasyon önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

KAYNAKLAR

1. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;102:179-87
2. Giavina-Bianchi P, Patil SU, banerji A. Immediate hypersensitivity reaction to chemotherapeutic agents. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5: 593-9.
3. Syrigou E, Triantafyllou O, Makrilla N, et al. Acute hypersensitivity reactions to chemotherapy agents: an overview. Inflamm Allergy Drug targets 2010; 9(3): 206-213.
4. Castells MC. Anaphylaxis to chemotherapy and monoclonal antibodies. Immunol Allergy Clin N Am 2015; 35: 335-348.
5. Muaallooglu S, Disel U, Mertsoylu H, et al. Acute infusion reactions to chemotherapeutic drugs: a single institution experience. J BUON 2013; 18(1): 261-267.

6. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005; 5: 309-316.
7. DeMoor PA, Matusov Y, Kelly C, et al. A Retrospective Review of the Frequency and Nature of Acute Hypersensitivity Reactions at a Medium-Sized Infusion Center: Comparison to Re-ported Values and Inconsistencies Found in Literature. J Cancer2011, 2: 153-164.
8. Kyoko S, Kenzou S, Yasuo T, et al. Risk Factors for Oxaliplatin-Induced Hypersensitivity Reactions in Japanese Patients with Advanced Colorectal Cancer. Int J Med Sci 2011; 8(3):210-215
9. Ruggiero A, Triarico S, Trombatore G, et al. Incidence, clinical features and management of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs in children with cancer. Eur J Clin Pharm 2013; 69: 1739-1746.
10. Lenz HJ. Management and Preparedness for Infusion and Hypersensitivity Reactions. Oncologist2007;12:601–609.
11. Castells M. Drug desensitization in oncology: Chemotherapy agents and monoclonal antibodies. In. DrugHypersensitivity. (ed.)Pichler WJ. Basel, Karger, 2007; 413-425.
12. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8,5x11.pdf (accessed on Dec 2018)
13. Goksel O, Goksel T, Cok G, Karakus H, bacakoglu F, Goker E, Uslu R, Erdinc M. Hypersensitivity to chemotherapeutics: a cross sectional study with 35 desensitizations. Int J Clin Oncol DOI 10.1007/s10147-014-0722-2
14. Gaducci A. Tana R, teti G, et al. Anaylsis of the pattern of hypersensitivty reactions in patients receiving carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2008;18:615-620.
15. Jones R, ryan M, Friedlander M. Carboplatin hypersensitivity reactions: re-treatment with cisplatin desensitisation. Gynecol Oncol 2003; 89:112-115.
16. Navo M, Kunthur A, Badell ML, Coffer LW 2nd, Markman M, Brown J et al. evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. GynecolOncol 2006; 103: 608-13.
17. Otani IM, Wong J, Banerji A. Platinium chemotherapy hypersensitivity. Prevalence and management. Immunol Allergy Clin N Am 2017; 37: 663-77.
18. Maindrault-Goebel F, Andre T, Tournigand C, Louvet C, Perez-Staub N, Zeghib N et al. Allergic-type reactions to oxaliplatin: retrospective analysis of 42 patients. Eur J Cancer 2005; 41: 2262-7.
19. Moon DH, Lee JM, Noonan AM, Annunziata CM, Minasian L, Houston N et al. Deleterious BRCA1/2 mutation is an independent risk factor for carboplatin hypersensitivity reactions. Br J Cancer 2013; 109: 1072-8.
20. Lazzareschi I, Ruggiero A, Ricardi R, Attina G, Colosima C, Lasorella A. Hypersensitivity reactions to carboplatin in children. J Neuroncol 2002; 58: 33-7.
21. Price KS, Castells M. Taxolreactions. Allergy Asthma Proc 2002; 23: 205-208.
22. Ardavanis A, Tyrfonopoulos D, Yiotis I, Gerasimidis G, Baziotis N, Rigatos G. Non-allergic nature of docetaxel-inducedacute hypersensitivty reactions. Anticancer Drugs 2004; 15:581-585.
23. Pagani M, Bavbek S, Dursun AB, Bonadonna P, Caralli M, Cernadas J et al. Role of skin tests in thediagnosis of immediate hypersensitivity reactions totaxanes: results of a multicenter study. J Allergy Clin Immunol Pract 2018 Oct 5. pii: S2213-2198(18)30595-6. doi: 10.1016/j.jaip2018.09.018
24. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. Clin Rev Allergy Immunol 2003; 3: 253-262.
25. Earl M. Incidence and management of asparaginase-associated adverse events in patients with acute lymphoblastic leukemia. Clin Advhematol Oncol 2009; 7:600-606.
26. Liu C, Kawedia JD, Cheng C, Pei D, Fernandez CA, Cai X et al. Clinicalutilityandimplications of asparaginaseantibodies in acutelymphoblasticleukemia. Leukemia 2012; 11: 2303-2309.
27. Collier K, Schink C, YoungAm, How K, Secki M, Savage P. Successful treatment with etoposide phosphate in patients with previous etoposide hypersensitivity. J Oncol Pharm Pract 2008; 14: 51-55.

BİYOLOJİK AJANLAR

- Biyolojik ajanlar (BA), bakteri, maya veya memeli hücreleri gibi canlı kaynaklardan elde edilen, protein karakterinde ve tedavi amacı ile kullanılan maddelerdir.
- Rekombinant protein (Rp) teknolojisi ve hibrid antikor teknolojisinin ardından, hedefe yönelik tedavide BA'ın geliştirilmesi, birçok hastalığın tedavisinde çığır açmıştır. Biyolojik ajanlar birçok klinik alanda özellikle onkoloji, hematoloji ve romatolojide yaygın olarak kullanılmaktadır.

Biyolojik Ajanların Sınıflaması (Tablo 1)

- Biyolojik ajanlar dört ana grupta incelenirler:
  1. Rekombinant proteinler (Rp)
  2. Monoklonal antikorlar (Mab)
  3. 'Soluble' reseptörler (Sr)
  4. Füzyon proteinleri (Fp)

Biyolojik Ajanlara Bağlı İstenmeyen Etkiler

- Biyolojik ajanların kullanımının yaygınlaşmasıyla sitokin salınım sendromları, sekonder immün yetmezlikler, otoimmünite, çapraz reaktivite ve immünolojik olmayan çeşitli etkiler gibi küçük molekül ağırlıklı ilaçlarda sıkça görülmeyen istenmeyen etkiler tanımlanmıştır (1-3).
- Biyolojik ajanların molekül büyüklükleri, diğer kimyasal özellikleri ve vücuttaki metabolizmaları klasik ilaçlardan farklı olduğu için bunlara bağlı gelişen istenmeyen reaksiyonların patomekanizması ve dolayısıyla sınıflamaları farklıdır (Tablo 2) (4,5).

Tablo 1. Biyolojik ajanların genel sınıflaması

Sitokinler	İnterferon, IL-2	
Rekombinant protein	Rekombinant insülin Eritropoetin İnterferon Koagülasyon proteinleri İnsan büyüme hormonu (HGH)	
Monoklonal Antikor (Mab)	Fare Mab (-omab)	İbritumomab (Anti CD20)
	Kimerik Mab (-ximab)	Rituksimab (anti CD20) İnfliksimab (Anti TNF) Setuksimab (Anti EGFR) Keliksimuab (Anti CD4) Lumiliksimab (Anti CD23).
	Humanize Mab (-zumab)	Omalizumab (Anti IgE) Alentuzumab (Anti CD52) Trastuzumab (Anti HER2) Palivizumab (Anti RSV F pr) Daklizumab (Anti CD25) Mepolizumab (Anti IL5) Reslizumab (Anti IL5) Lebrikuzumab (Anti IL13) Anrukizumab (Anti IL13).
	Tam insan Mab (-umab)	Adalimumab (Anti TNF) Golimumab (Anti IL4/IL13R) Panitumumab (Anti EGFR) Tralikinumab (Anti IL13) Sekulinumab (Anti IL17)
Füzyon proteinleri	Solubl sitokin reseptörü	Etanercept (Anti TNF) Anakinra (Anti IL1R) Pitrakinra (Anti IL4/IL13R)
	Solubl hücresel ligand	Abatacept (Anti CTLA4-Ig)

- Biyolojik ajanlara bağlı ortaya çıkan reaksiyonların çoğunluğu genel akut infüzyon reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlar öngörülebilen, genellikle hafif şiddette, ilk dozda dahi gelişebilen reaksiyonlardır. Tipik semptomları, ateş, üşüme-titreme, bel ağrısı, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, dispne, flaşing, kaşıntı, kalp hızında ya da kan basıncında değişikliklerdir (7).
- Tip β reaksiyonlar (aşırı duyarlılık reaksiyonları (ADR)) erken ya da geç dönemde ortaya çıkar. Bu reaksiyonların gelişiminde etkili olan faktörler; aktiflenen immünoglobulin tipi, kompleman sisteminin aktivasyonu, monoklonal antikorun insandan kaynaklanan miktarı ve katkı maddesi içeriğidir (4,8).
- Aşırı duyarlılık reaksiyonları, küçük bir lokal kızarıklıktan ciddi kardiyovasküler kollapsa dek geniş bir yelpazede olabilir. Son yıllarda bu ilaçlara bağlı gelişen ADR, kullanım sıklığındaki artışa bağlı olarak daha fazla görülmektedir (4). Biyolojik ajanlara bağlı ADR'ları ilk dozda gelişebileceği gibi tekrarlayan uygulamalar sonrasında da gelişebilir (4).
- Biyolojik ajanlar ile gelişen ADR'ları uygulama yerinde lokal reaksiyonlar ve infüzyon reaksiyonları olarak görülebilir (4,9).
    - Uygulama yeri lokal reaksiyonları: En yaygın görülen istenmeyen etkidir. Genellikle 24-48 saat içerisinde gelişir; bazen enjeksiyon yapılır yapılmaz da ortaya çıkabilir. Eritem, ödem, kaşınma ve bazen infiltre plaklar şeklinde olması tipiktir. Genellikle hafif veya orta şiddette olur. Çoğunlukla ek bir tedaviye gereksinim olmaksızın 1-5 gün içinde düzelir. Ekzantamatöz yayılım nadir olarak bildirilmektedir. Bazı olgularda "recall reaction" olarak adlandırılan daha önceki enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon gelişimi de olabilir (10-14).
    - İnfüzyon reaksiyonları (IR): hem erken hem geç dönemde gelişebilir. Erken IR, uygulama esnasında veya bitiminden sonraki birkaç saat içinde gelişirken, geç IR uygulamadan sonraki 14 gün içerisinde ortaya çıkabilir (6,12).
        - Erken tip IR, kendi içinde infüzyonla ilişkili reaksiyon, sitokin salınım reaksiyonu, tip I reaksiyonlar olarak ayrılır (Tablo 3) (13). Çoğu reaksiyon, BA tedavisine ara verilip dönüldükten sonraki uygulamalarda gelişir.
- İnfüzyonla ilişkili reaksiyon (IIR) ile sitokin salınımı reaksiyonu arasındaki fark, IIR'nun tekrarlayan uygulamalarda kendi kendini sınırlayabilmesi ve premedikasyona yanıt vermesidir (13).
- Cetuximab ile ilk uygulamadan görülen IgE aracılı erken tip IR'lar çevresel, kene ısırığı maruziyeti IgE oluşumuna bağlı bölgesel olarak görülen nadir bir durumdur (15).
- IgG aracılı erken tip IR, en azından sorunsuz bir uygulama sonrasında aynı IgE aracılı klinik tablo şeklinde karşımıza çıkar. Aradaki fark, IgG aracılı reaksiyonlarda deri testlerinin negatif olmasıdır (14).

Tablo 2. Biyolojik ajanlara bağlı gelişen istenmeyen etkilerin sınıflanması (4)

Reaksiyon tipi	Örnek reaksiyon
α: Aşırı stimülasyon	Sitokin salınım sendromu (Ateş, artralji, mide bulantısı, kusma, ishal, bel ağrısı, kapiller sızıntı sendromu, pulmoner ödem, baş ağrısı, mental durum bozukluğu ve aseptik menenjit (6))
β: Aşırı duyarlılık	Genel akut infüzyon reaksiyonları Gecikmiş infüzyon reaksiyonları Anafilaksi
γ: Sitokin dengesizliği ya da immün dengesizlik - İmmün yetmezlik -Otoimmünite -Atopik bozukluklar	Artmış tüberküloz riski, Hipogammaglobulinemi Sistemik lupus eritematozus, vaskülit Atopik dermatit
δ : Çapraz reaksiyon	Akneiform döküntüler (Cetuximab'ın (anti-EGFR) akneye sebep olması tipik örnektir. İlaç, kanser hücreleri dışında normal derideki EGFR reseptörlerine de bağlanarak akne gelişimine sebep olur)
ε: İmmunolojik olmayan yan etkiler	Konfüzyon, depresyon gibi nöropsikiyatrik yan etkiler

- Ek olarak IgE aracılı reaksiyonlar ile sitokin salınımı overlap yaparak "mixed" reaksiyonlara da yol açabilir (13,14).
- Erken tip IR'nın şiddetinin Brown sınıflamasına göre yapılması önerilmektedir (Tablo 4) (16).

İmmün Patogenez

- Biyolojik ajanlar, büyük moleküllerdir ve tek başına immün cevaba sebep olurlar.
- Biyolojik ajanların immünojenitesini etkileyen faktörler:
  - Molekül yapısı
  - Veriliş yolu
  - Karşılaşma sıklığı
  - Aynı anda başka bir immünosupresif ilaçla birlikte verilmesi
- Biyolojik ajanlar ile IgE'ye bağlı ADR seyrek görülür.
- Aşırı duyarlılık reaksiyonlarından sıklıkla nötralize antikorlar (NA) sorumludur. Nötralizan antikorlar, BA'a bağlanır ve onun fonksiyonunu engeller. Nadiren bu antikorlar sadece Rp'i değil aynı zamanda endojen üretilen analoğunu da nötralize ederek, eritropoetinin sebep olduğu "*pure red cell aplasia*" (PRCA) gibi ölümcül sonuçlar doğurur (1-3,17).
- Bakteriyel proteinlerden oluşan streptokinaz gibi daha eski BA'lar, oldukça immünojeniktir. Birçok vakada tek doz uygulanmasından sonra bile NA gelişebilir. Bu sebepten bir sonraki uygulamada ilacın etkinliği azalır.
- Rekombinant protein teknolojisinin keşfi, insan proteinlerinin eşdeğerlerinin üretimini mümkün kılmıştır. Teorik olarak insandakine eşdeğer aminoasit dizilerinden oluşan suni bir protein oluşturulması, yan etkisi olmayan bir molekül olarak kabul edilmektedir.

Tablo 3. Biyolojik ajanlarla gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları yeni sınıflaması (13)

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar	• İlk infüzyonda • Kızarıklık, titreme, ateş, taşikardi, hipertansiyon, dispne, mide bulantısı, kusma ve senkop • Kendi kendini sınırlama
Sitokin salınım reaksiyonu	• İlk infüzyonda • Kızarıklık, titreme, ateş, başağrısı, baş ağrısı, sırt ağrısı, taşikardi, hipertansiyon, dispne, bulantı, kusma ve senkop
Type 1 (IgE/nonIgE) reaksiyonlar	• Tekrarlayan infüzyonlarda • Kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, nefes darlığı, hipotansiyon ve hayatı tehdit edici anafilaksi • Mast hücre ve bazofillerden mediatör salınımı
Type III reaksiyonlar	• Solubl antijen-antikor (IgG/M) depolanması (lokal veya sistemik)
Geç tip IV reaksiyonlar	• Biyolojik ajan maruziyetinden 12 saat veya haftalar sonra • Deride MPE'den SJS/TEN'e kadar geni yelpazede reaksiyonlar • T hücre aracılı

Tablo 4. Biyolojik ajanlarla gelişen erken tip infüzyon reaksiyonları ağırlık sınıflaması (16)

Reaksiyon Şiddeti	Özellikleri
Grade I, hafif	Çoğunlukla cilt olmak üzere tek bir sistem tutulumu
Grade II, orta	Vital bulgularda bozulma olmaksızın iki veya daha fazla organ/sistem tutulumu
Grade III, ağır	Hipotansiyon, desatürasyon, bilinç kaybı gibi vital bulgu bozuklukları ile birlikte iki veya daha fazla organ/tutulumu

- Rekombinant protein antikor oluşumu, daha eski ve daha immünojenik bakteriyel proteinlere göre oldukça seyrektir. Bazen yıllarca süren maruziyet gerektirir. Rekombinant proteinlere karşı oluşan immün cevap, yabancı bir proteine karşı olan klasik immün cevaptan ziyade bir immünolojik tolerans kaybıdır. İlacın kesilmesi, antikor oluşumunu da durdurur.
- Bütün Rp'lere karşı antikor gelişmesine rağmen, bu antikorlar her zaman klinik önem oluşturmayabilir.

I. Rekombinant Proteinler

Rekombinant İnsülin (Rİ)

- Rekombinant DNA teknolojisi ile Escherichia coli'den elde edilir, insan insülinine eşdeğerdir. İmmünojenitesi, domuz ve inek insülininden daha düşüktür.
- Rekombinant insan insülinine karşı ADR görülür, fakat nadirdir. Rekombinant insüline karşı antikorlar bildirilmiş, fakat klinik önemi olmadığı görülmüştür.
- İnsülin Lispro, hızla emilen parenteral bir insülindir. Gerek domuz gerekse insan Rİ'ine antikor oluşmuş hastalarda emniyetle kullanılır. Hızlı emilmesi, düşük immünojenitesini açıklar (18).
- Rekombinant insülin ile oluşan ADR'da tanıya yönelik deri testleri yapılabilir. Bazı ülkelerde standart prik test kitleri bulunmaktadır (4,20). Erken tip reaksiyonlarda prik ve intradermal test önerilir **(düşük/zayıf pozitif öneri).** (19,20).

Eritropoetin

- Rekombinant eritropoetin (RE) kullananlarda, 1990'ın sonlarında yüksek miktarda antikor oluşumu tespit edilmiştir. Rekombinant eritropoetinin son hazırlık aşamasında, insan albumini yerine katılan polysorbate 80 ve glycine'in immünojenite artışına sebep olduğu düşünülmüştür.
- Ayrıca intravenözden ziyade subkutan kullanım antikor artışına sebep olur. Antikor oluşumu, RE'in ilk uygulamasından en az 3 hafta sonra oluşur. Antikor oluşmuş hastalarda RE'nin etki kaybı ortalama 9 ayda görülür. Rekombinant eritropoetinin bütün formları arasında çapraz reaksiyon olduğundan, antikor oluşmuş bir hastaya başka formda RE vermek anafilaksiye sebep olur.
- Rekombinant eritropoetine karşı geliştiği düşünülen IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısı için prik ve intradermal deri testleri yapılabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri).** Rekombinant eritropoetinin ticari formları polisorbat içermektedir. Reaksiyon nedeni olabileceği için polisorbat içeren ve içermeyen formlar olarak test edilmelidir. Deri testlerine 0,15 mg/ml konsantrasyonunda prik test ile başlanması önerilir. Prik test negatif ise 1/100 dilüsyon, ardından da 1/10 dilüsyonda intradermal test yapılabilir. Testin duyarlılığı bilinmediği için negatif sonuçlanması durumunda provokasyon yapılarak tanı konulması önerilmektedir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (21).

İnterferon

- Farklı interferon (IFN) tipleri, birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Üç alt tipi bulunan IFN-α, kronik hepatit C ve melanom; iki alt tipi olan IFN β multipl skleroz ve IFN-γ ise ailesel granülomatozis tedavisinde kullanılmaktadır (17).
- Rekombinant IFN-β'nin iki formu vardır (IFN-β1αve IFN-β1β). Antikor oluşumu her iki tipte, özellikle de IFN-β1β'de etki kaybına sebep olur. İki tip arasında çapraz reaksiyon vardır.
- IFN-α'ya karşı % 41 oranında NA oluşur. Antikor yüksekliği ile etki kaybı paralellik gösterir (17).
- Bu ajanlara bağlı olarak erken dönemde bildirilen aşırı duyarlılık belirtileri ürtiker, anjioödem ve anafilaksi; geç dönemde ise yaygın ekzantematöz döküntü, makülopapüler döküntü, yaygın ürtiker, anjioödem ve likenoid döküntü şeklindedir (17).
- Subkutan uygulanan interferonlarla deri toksisitesine bağlı olarak daha sık enjeksiyon yeri reaksiyonları görülmektedir. Enjeksiyon yerinde eritem, ödem, ağrı ve kaşıntı şeklinde gelişir. Reaksiyonların çoğu hafif ya da orta şiddettedir. Fakat ilacın kesilmesine neden olabilecek kadar ciddi vakalar da görülebilmektedir. Bu reaksiyonların önüne geçebilmek için hasta eğitimi önemlidir. Enjeksiyon alanının değiştirilmesi, otoenjektörlerin tercih edilmesi, ilacın uygulama öncesinde oda sıcaklığında olmasına dikkat edilmesi, soğuk uygulama yapılması, enjeksiyon öncesi lokal anestetik krem uygulaması ya da enjeksiyondan önce ve sonra non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç alınması gibi yaklaşımlar ile tedaviye devam edilebilir (22).

- İnterferonlara bağlı ADR'larının tanısına yönelik standart deri testi literatürde tanımlanmamıştır. Multiple skleroz nedeniyle Interferon- β1 tedavisi almaktayken ADR yaşayan 41 yaşında bir hastada standardize olmadığı için 1/10.000 dilüsyonda prik teste başlanmış, doz 10 kat artışlar ile sulandırılmamış ilaç konsantrasyonuna kadar prik testler yapılmış ve ardından da intradermal testler ile devam edilmiştir (23).

Koagülasyon proteinleri

- Hemofili A ve B'nin tedavisi için, 1980 sonlarında sırası ile rekombinant faktör VIII (RFVIII) ve IX (RFIX) geliştirilmiştir.
- Oldukça başarılı tedavi sağlamalarına rağmen, NA oluşumu en önemli problemdir. Antikor oluşumu genellikle hızlıdır ve ortalama 10 günde oluşur. NA oluşumu, etki kaybına dolayısı ile kanamalara sebep olur.
- Uzun süreli yüksek doz RFVIII kullanarak, immün tolerans oluşturma protokolleri başarılı olmuştur, fakat standardize değildir.
- Rekombinant FIX'a karşı antikor oluşumu (<%5), RFVIII'dekinden daha düşüktür. Bununla birlikte antikor oluşumu, bazen anafilaksiye sebep olur.
- Hemofili A'daki gibi, ağır Hemofili B'de de antikor oluşumu çok yüksektir. İmmün tolerans oluşturmak, Hemofili A'daki gibi başarılı değildir, nefrotik sendrom ve anafilaksiye sebep olur.
- Rekombinant FXIII'in güvenilirliğinin ve etkinliğinin değerlendirildiği bir Faz 3b çalışmada antikor oluşumu, trombotik olay ya da alerjik reaksiyon görülmemiştir (24).
- Yüksek antikorlu ve kanamalı hastalarda, Faktör VII ve konsantre aktive protrombin infüzyonları alternatif tedavi olarak kullanılır (17).

İnsan Büyüme Hormonu (HGH)

- Rekombinant HGH'un rafine formu (rhGH) 1987'de üretilmiştir. Buna karşı antikor oluşumu %2 gibi oldukça düşüktür. Bu antikor oluşumu, etkinliğini azaltmaz (17).
- Rekombinant HGH'un rafine formu kullanımına bağlı IgE aracılı erken tip ADR ve tip 3 ADR'ları bildirilmiş olmakla beraber, bu ajanlara bağlı alerjik reaksiyonlar oldukça nadir görülmektedir (25-27).

II. Monoklonal Antikorlar (Mab)

- Monoklonal antikorlar 1990 sonlarında piyasaya girmiştir ve günümüzde yaygın bir şekilde kullanılarak belirli hastalıkların tedavisinde çok etkili sonuçlara neden olmaktadırlar. Günümüzde kullanılan BA'ların çoğu Mab'lardır (28).
- Monoklonal antikorlar fare, kimerik, humanize ve tam insan Mab olarak dört grupta incelenir.

Fare Mab'leri:

- Fare Mab'ları oldukça immünojeniktir ve insan anti-fare antikoru meydana getirirler. Dolayısı ile anafilaksi ve ölüm riski vardır.
- Monoklonal antikorlar, (-omab) eki ile söylenir (ibritumomab gibi).
- Bu moleküllere immün cevabı azaltacak çabalar, kimerik ve humanize Mab'ların gelişimi ile sonuçlanmıştır.

Kimerik Mab'ler

- DNA ile kodlanan fare antikorunun değişken bölgesi, DNA ile kodlanan insan IgG antikorunun sabit bölgesi ile füzyon yapılarak insan-fare kimerik antikoru meydana getirilir.
- Bunun kodlanan değişken bölgesi yaklaşık %25 fare proteinidir. Fare protein bölgesinin yabancı olarak tanınması, insan anti-kimerik antikor oluşmasına sebep olur.
- Bu da etkinliğindeki önemli azalma ile birlikte ADR'larının görülmesine sebep olur. Kimerik Mab'lar da (-ximab) eki alır (rituksimab gibi).

Humanize Mab'lar

- Çok düşük seviyede (%5 gibi) olmasına rağmen hâlâ fare proteini (fare antikorunun aşırı değişken bölgesi) ihtiva eder.
- Humanize Mab'lara karşı antikor oluşumu, fare ve kimerik moleküllerden çok daha düşüktür.
- Bunlar da (-zumab) eki alır (omalizumab gibi).

Tam insan antikoru

- En son gelinen nokta ise tam insan antikorudur.
- Tam insan antikorları (-umab) eki alır (adalimumab gibi).
- Bispesifik antikorlar gibi daha yeni suni antikor yapıları (tek antikor bir kolu ile IL-4'e, diğer kolu ile IL-13'e bağlanır) bulunmuştur (2,17,29).
- Monoklonal antikorlara bağlı ADR'ları; infüzyonla ilişkili reaksiyonları, sitokin salınım reaksiyonlarını, tip I (IgE aracılı yada IgE dışı), Tip III ve tip IV gecikmiş tip ADR'larını içermektedir (13).
- İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar ve sitokin salınım reaksiyonları ilk infüzyonda da görülebilmektedir. Flaşing, titreme, ateş, taşikardi, hipertansiyon, nefes darlığı, kusma ve senkop gibi semptom ve bulgular her iki reaksiyonda benzerdir. Farklı olarak, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar tekrarlayan maruziyetlerde kendini sınırlayabilir ve premedikasyon ile önlenebilirler (30-32).
- Gecikmiş tip IV ADR'ları, ciddi olmayan makülopapüler döküntüden Stevens-Johnson Sendromu ya da Toksik Epidermal Nekroliz gibi ciddi reaksiyonlara kadar farklı klinik tablolarla prezente olabilir. Tipik olarak infüzyondan 12 saat sonra başlarlar ancak günler ve hatta haftalar sonra dahi gelişebilirler (13).
- Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları, rituksimab ile % 5-10, infliksimab ile % 2-3, trastuzumab ile % 0.6-5 sıklıkta görülmektedir (17).

Tümör Nekroz Faktor (TNF) İnhibitörleri

- Tümör nekroz faktör-α, enflamatuvar olaylarda ve patojenlere özellikle de intrasellüler organizmalara karşı savunmada önemli rol oynar. Başlıca nötrofil ve makrofajlardan salınır, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını sağlar.
- Enflamasyondaki bu rolü sebebi ile otoimmün inflamatuvar hastalıkların tedavisinde hedef olarak düşünülmüştür.
- Beş adet TNF-α inhibitörü mevcuttur (4).

1. İnfliximab (Mab)
2. Adalimumab (Mab)
3. Etanercept (Fp)
4. Golimumab (Mab)
5. Certolizumab (pegylated Mab)

İnfliksimab

- Kimerik Mab'dur. Orta-ağır Crohn hastalığında, Romatoid Artrit, Ülseratif Kolit, Wegener Granulomatozis ve Psöriazis gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda kullanılmaktadır.
- Bu Mab'a karşı IgE ve IgM antikorlar %60 sıklıkta oluşur. Antikor oluşumu akut infüzyon reaksiyonları ile korelasyon göstermektedir. Anti-infliksimab antikoru saptanan hastalarda akut infüzyon reaksiyonu riskinin iki kat arttığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda ise ciddi akut infüzyon reaksiyon riskinin altı kat artmış olduğu gösterilmiştir (33). Eş zamanlı azatiopurin, merkaptopürin, metotreksat ya da düşük doz kortikosteroid gibi immünosupresif tedavi verilmesinin infliksimaba karşı antikor oluşumunu engellediği ve dolayısıyla infüzyon reaksiyon riskini azalttığı bildirilmiştir (34-35).
- Anafilaksi nadir olmasına rağmen flaşing, ürtiker, nefes darlığı ve göğüste sıkışma gibi IgE ile oluşan reaksiyonlar, antikor varlığında daha sık görülür (36,37).
- Miyalji, artralji, anjioödem, ateş, yaygın kızarıklık, kaşıntı ve baş ağrısı gibi geç tip ADR, infüzyondan 2-10 gün sonra görülür.
- İnfüzyonu takiben 24 saat ile 14 gün sonrasına kadar gelişebilen miyalji, döküntü, ateş, poliartralji, kaşınma, ödem ve halsizlik gibi semptomlar hasta-serum hastalığını taklit edebilmektedir. Tekrarlayan dozlarda olabileceği gibi ilk infüzyondan sonra da gelişebilir. Ayırıcı tanıda enfeksiyon, altta yatan hastalığın alevlenmesi ve lupus-benzeri hastalık gibi diğer tanıların dışlanması gerekir (38,39).
- Infliksimab alanların %50'den fazlasında ANA, küçük bir kısmında da anti-ds DNA gelişir ve SLE semptomları görülür. İlaç kesilmesi ile semptomlar düzelir (38).
- IgE aracılı olduğu düşünülen reaksiyonlarda tanıyı doğrulayabilmek için deri testi önerilir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. 10 mg/ml dozunda prik test ile başlanıp negatif olması durumunda 1/100

dilüsyonda intradermal yine negatif sonuçlanması durumunda 1/10 dilüsyonda intradermal test yapılarak infliksimab duyarlılığı araştırılabilir. Test pozitif ise ve endikasyon varsa desensitizasyon yapılabilir. Testlerin duyarlılığı tam olarak bilinmediği için negatif sonuçlanırsa kontrendikasyon yoksa provokasyon testi yapılmalıdır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

Adalimumab

- Tam insan Mab'dur ve TNF-α'ya bağlanır. Romatoid artrit tedavisinde 2002 yılından beri kullanılmaktadır.
- Hastaların %12'sinde, 6 haftada antikor gelişmiştir ancak yan etki sıklığında bir artış ve klinik etkinliğinde bir azalma gözlenmediği bildirilmiştir (40).
- Baş ağrısı, lokal reaksiyonlar ve enjeksiyon yeri haricinde kızarıklık, akut yan etkilerdir.
- Adalimumab'ın 10. enjeksiyonundan sonra 10 dakika içinde kaşınma, kızarıklık ile başlayan bronkospazm ve ciddi hipotansiyon ile sonuçlanan ve daha sonra başarılı bir şekilde desensitize edilen anafilaksi vakası bildirilmiştir (41).
- Demiyelinizan hastalıklar, tüberküloz reaktivasyonu, fırsatçı enfeksiyonlar ve konjestif kalp yetmezliği gibi daha ciddi yan etkiler nadirdir (17).
- Adalimumab'a karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısına yönelik standart deri testi konsantrasyonları bulunmamakla birlikte erken tip reaksiyonlar için deri prik ve intradermal testler önerilir **(çok düşük-düşük/ zayıf pozitif öneri)**. Prik teste 50 mg/ml dozunda başlanıp negatif sonuçlanması durumunda yine 50 mg/ml dozu ile intradermal test yapılabilir. Geç reaksiyonlar için sulandırılmamış formu ile yama testi uygulanabilir (41,42).

Etanercept

- İnsan TNF-α reseptörünün 2 ligand-bağlanma bölgesinden oluşan bir füzyon proteinidir ve TNF-α'yı inhibe eder.
- Romatoid artrit, juvenil RA, psöriazis ve ankilozan spondilit tedavisinde kullanılmaktadır.
- Etanercepte karşı %6 oranında antikor oluşur fakat yan etki ve klinik etkinlik üzerine bir etkisi yoktur.
- En çok görülen yan etkiler, enjeksiyon yerindeki lokal reaksiyonlardır. Seyrek olarak ürtiker ve anjioödem görülebilir.
- Bu ilacı kullanan hastaların %11'inde ANA pozitifliği gelişirken, SLE semptomları gelişmediği bildirilmiştir (43).
- Tüberküloz reaktivasyonu gibi fırsatçı infeksiyonlara ve malignitelere sebep olur (17).
- Erken tip reaksiyonlar için standardize bir deri testi protokolü bulunmamakla birlikte erken tip reaksiyonlarda önce 25 mg/ml ile prik test negatifse 0,05 mg/ml (1/1000), 0,5 mg/ml (1/100) ve 5mg/ml (1/10) artan konsantrasyonlarda intradermal testler önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (44,45).

Certolizumab

- Polietilen glikol ile konjüge edilmiş insan monoklonal antikorudur. Subkutan olarak uygulanır.
- Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen Crohn hastalığında ve ileri derecede aktif romatoid artrit, psöriatik artrit ve ankilozan spondilit tedavilerinde kullanılır.
- Certolizumab tedavisi uygulanan 781 romatoid artritli hasta verisinin incelenmesinde hiç anafilaksi görülmemiş, düşük oranda (%0,8-2,3) enjeksiyon yeri reaksiyonu saptanmıştır (46).
- Standart deri testi bulunmamaktadır.

Anti-Lökosit Antikorlar

- Farklılaşma molekülleri, lökositlerin yüzeyinde meydana çıkan hücre yüzey proteinleridir. Hücre sinyalinde önemli rol oynar ve hücre için oldukça spesifiktir.
- Anti-lökosit Mab'lar, bu proteinlere yüksek özgüllük gösterir ve klinik etkisini, hedef hücreye göre ya hücre vasıtasıyla ya da sitotoksik öldürme ile gösterir.
- Bu antikorların bir kısmı radyoizotoplarla birleştirilir ve arzu edilen çok güçlü anti-kanser ilacı meydana getirilir.

Rituksimab

- Non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, romatoid artrit, Wegener granülomatozu ve mikroskopik polianjit gibi hastalıkların tedavisinde Mab olarak kullanılan kimerik anti-CD20'dir (4).
- İlacın infüzyonu esnasında ateş, bulantı, kusma, halsizlik gibi reaksiyonlar ilk doz esnasında görülür ve sonraki dozlarda azalır (17,29).
- İdame 24 aylık tedaviden sonra 6 aylık aralarla yapılan kontrollerde, rituksimab duyarlılığına ait klinik bulguların görülmediği bildirilmiştir (47).
- Deri testleri standart olmasa da IgE aracılı olduğu düşünülen reaksiyonların tanısı için yapılabilir. Prik test 10 mg/ml dozunda negatif ise 0,1 mg/ml, 1 mg/ml ve 3 mg/ml artan dozları ile intradermal yolla test uygulanır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (48). Testlerin duyarlılığı tam olarak bilinmediği için negatif sonuçlanırsa kontrendikasyon bulunmuyorsa provokasyon testi yapılmalıdır **(çok düşük/kuvvetlif pozitif öneri)** (20).

Alemtuzumab

- Anti-CD52 ilk humanize Mab'dur. Organ rejeksiyonunun önlenmesinde ve KLL tedavisinde kullanılır.
- Olguların yaklaşık %50 kadarında ağır nötropeni görülür ve fırsatçı enfeksiyonlarla birliktedir. Özellikle IV uygulanmasını takiben, ilk doz reaksiyonu diye isimlendirilen ateş, titreme ve bulantı görülebilir (17,29).
- Alemtuzumab ile tedavi edilen 5 hastada ciltte kaşıntılı eritematöz papül ve plak gelişimi görülmüş, biyopsilerinde subakut spongiotik dermatit, multifokal parakeratotik alanlar, endotel aktivasyonu ve perivasküler lenfosit infiltratlar izlenmiş ve bu tablonun alemtuzumaba özgü bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğu sonucuna varılmıştır (49).

Trastuzumab

- HER-2$^+$ meme CA tedavisinde 1998'de kullanılmaya başlanan, HER-2'yi hedef alan humanize Mab'dur.
- Trastuzumab reaksiyonlarının çoğu üşüme, ateş ve bulantı gibi ilk infüzyon reaksiyonlarıdır ve sonraki tedavilerle düzelir.
- Ciddi reaksiyonlar ve anafilaksi nadirdir, infüzyonun <%0,5'inde görülür. İnfiltrasyon, efüzyon ve ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) ile karakterize pulmoner sendrom, çok ağır infüzyon reaksiyonu olarak bildirilmiştir (17,29).
- Deri testleri IgE aracılı olduğu düşünülen reaksiyonların tanısına yönelik yapılabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. Sulandırılmamış formu ile prik test ardından negatif ise 21mg/ml dozunda intradermal (1/100 dilüsyonu) ve bu da negatifse 1/10 dilüsyon ile intradermal test yapılabilir (4).

Cetuksimab

- Epidermal growth factor (EGF) reseptörüne karşı gelişmiş kimerik Mab'dur.
- Metastatik kolorektal CA'da ve baş-boyun kanserlerinde diğer kemoterapi ajanları ile birlikte kullanılır.
- Hastaların %70 kadarında görülen akneiform döküntü en yaygın yan etkisidir.
- Diğer yaygın yan etkileri bulantı, ateş, titreme ve geçici AST yükselmesidir.
- Anafilaksi, ilacı alanların %3'ünde görülür.
- Ağır ADR geçiren hastaların çoğunda, setuksimabın Fab parçası üzerinde bulunan ve bir oligosakkarid olan galaktoz-α 1,3-galaktoz'a karşı sIgE bulunmuştur (17,29).
- Kolorektal CA'lı hastalarda setuksimab ile ADR geliştiğinde irinotekan ile birlikte panitumumab uygulandığında hiçbir infüzyon reaksiyonu olmadan rahatça tolere edilmiştir.
- Setuksimab ile anafilaksi riski yüksek hastaların tespitinde, ELISA yöntemi ile anti-Setuksimab IgE tayini yardımcı olabilir. Anti-Setuksimab IgE'nin duyarlılığı %87,5, özgüllüğü %82,1, pozitif prediktif değeri %33,3 ve negatif prediktif değeri ise %98,5 bulunmuştur **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (50).
- Setuksimab ile IgE aracılı olduğu düşünülen ADR tanısını koymak için öncelikle 5mg/ml dozu ile prik test yapılmalıdır, eğer negatif ise, 1/1000, 1/100 ve 1/10 artan konsantrasyonlardaki dilüsyonlar ile intradermal test yapılabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (51).

- Tam humanize Mab olan panitumumabın setuksimaba karşı reaksiyon gelişen hastada sorunsuzca kullanıldığı bildirilmiştir (52).

Palivizumab

- Respiratory syncytial virus (RSV) F proteinine karşı oluşan humanize Mab'dur. Yüksek riskli çocuklarda RSV enfeksiyonlarının önlenmesinde kullanılır.
- İntramusküler uygulandığında, sadece hafif enjeksiyon yeri reaksiyonu görülmesine rağmen İV uygulamalarda ciddi bir reaksiyon görüldüğü ve antikor oluştuğu bildirilmemiştir (17).

Anakinra

- Romatoid artritte patolojik rol oynayan iki önemli proinflamatuvar sitokinden biri olan IL-1'in inhibitörüdür.
- En önemli yan etkisi, hafif lokal enjeksiyon yeri reaksiyonudur ve 2-3 haftalık tedavi seyrinde düzelir.
- Nadiren nötropeni yapar ve ilaç kesilmesi ile düzelir.
- Üç yıla kadar anakinra kullanan hastalarda yapılan bir değerlendirmede, antikor oluşumu % 1,9 bulunmuştur. Bu vakaların yarısında, ilacın etkisinde azalma tespit edilmiştir (17,53).
- Anakinraya bağlı tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyon tanısı için deri testi yapılabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. İki vaka bildiriminde 1/1 prik ile pozitiflik saptanmış ve test sonlandırılmıştır (53,54).

Anti-CD25

- Daklizumab, yüksek afiniteli IL-2 reseptörünün (CD25) α subünitine karşı oluşmuş, humanize Mab'dur.
- Üç hastada anafilaksi, viral menenjit ve miyelit ve meme CA gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir (2).
- Bir başka Anti-CD25 olan basiliksimab kullanımı ile ADR gelişen ve basiliksimab ile deri testleri pozitif saptanan hastaya alternatif tedavi bulabilmek için daklizumab ile 1/10.000 dilusyondan başlayıp 10 kat artan dozlarda intradermal testler yapılmıştır. En son sulandırılmamış intradermal test yapılmış ve test negatif sonuçlanınca ilaç verilmiştir. Herhangi bir reaksiyon izlenmemiştir (55).

Anti-IL-4 / Anti-IL-13

- IL-4/ IL-13gibi Th_2 sitokinler, havayolu inflamasyonundan sorumludurlar.
- Genel olarak iyi tolere edilmişlerdir.

Anti-IL-5

- Diğer anti-IL5 Reslizumab ve Humanize anti-IL-5Rα antikoru (MEDI-563) ile de ilgili ciddi bir yan etki bildirilmemiştir (2,56).

Anti-IgE

- Omalizumab, humanize anti-IgE Mab'dur. Serbest dolaşan IgE'yi bağlar, dolayısı ile inflamatuvar hücrelerdeki FcεRI ve FcεRII ile IgE arasındaki etkileşimi önler.
- 2003 yılından beri alerjik astım tedavisinde FDA onayı almış, ilk BA'dır (57). Daha sonra dirençli kronik ürtikerin tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır (58, 59).
- Omalizumaba karşı başlangıçta enjeksiyon yerinde reaksiyon ve viral enfeksiyon oranında artış gibi hafif reaksiyonlar bildirilmiştir.
- Omalizumab tedavisi alan 2003- 2006 yılları arasında 57300 hasta incelenmiş (59) ve 124 anafilaksi vakası bildirilmiştir. Vakaların çoğu geç başlangıçlı anafilaksidir. Bu vakaların 1/3'ünde uygulamadan 6 saat, iki vakada da 24 saat sonra anafilaksi gelişmiştir.
- İlk 3 enjeksiyondan sonra 2 saat, sonrakilerde ise 30 dakika takip önerilir.
- Geç başlangıçlı olduğu için anafilaksi teşhisi güçlük arzeder. Anafilaksiden glikozilasyon ve çözünmesinde kullanılan polisorbat sorumlu tutulmaktadır (59-61).
- Omalizumab'a karşı gelişen ADR tanısına yönelik deri testlerinin standart dozları bilinmemektedir. 150 mg/ml dozunda prik test ardından 1/1000 ve 1/100 dilüsyonlarda intradermal test uygulanabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (62).

KAYNAKLAR

1. Hong DI, Bankova L, Cahill KN, Kyin T, Castells MC. Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies. Expert Review of Clinical Immunology 2012; 8(1): 43-54.
2. Lee SJ, Kavanaugh A. Adverse reactions to biologic agents: focus on autoimmune disease therapies. J Allergy Clin ımmunol 2005; 116:900-5.
3. Kowalski ML., Demoly P, Pichler W, Sanchez- Borges M. Hypersensitivity to drugs and biological agents. In World Allergy Organisation White Book on Allergy, Eds Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, 2011, Chapter 57, pages 57-61.
4. Galvao VR, Castells MC. Hypersensitivity to biological agents-updated diagnosis, management, and treatment. J Allergy Clin Immunol 2015; 3: 175-85.
5. Hausmann OV, Seitz M, Villiger PM, Pichler WJ. The complex clinical picture of side effects to biologicals. Med Clin North Am 2010; 94(4): 791-804.
6. Patel SV, Khan DA. Adverse reactions to biologic therapy. Immunol Allergy Clin North Am 2017;37:397-412
7. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. Oncologist 2007;12(5):601-9.
8. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. Allergy 2006;61(8):912-20.
9. Corominas M, GAstaminza G, Lobera T. Hypersensitivity reactons to biological drugs. J Inevtig Allergol Clin Immunol 2014; 24(4): 212-225
10. Vultaggio A, Castells MC. Hypersensitivty reactions to biologic agents. Immunol Allergy Clin N Am 2014; 34: 615-632.
11. Bavbek S, Lee MJ. Subcutaneous injectable drugs hypersensitivity and desensitization: insulin and monoclonal antibodies. Immunol Allergy Clin North Am 2017; 37(4): 761-771.
12. Picard M, Galvao VR. Current knowledge and management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5: 600-9.)
13. Isabwe GAC, Neuer MG, de las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: phenotypes and endotypes. J Allergy Clin Immunol 2018; 142(1):159-170.
14. Vultaggio A. Maggi E, Matucci A. Immediate adverse reactions to biological: from pathogenetic mechanisms to prophylactic management. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11: 262-8.).
15. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. N Eng J Med 2008; 358: 1109-17.
16. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 371-6.
17. Purcell RT, Lockey RF. Immunologic Responses to Therapeutic Biologic Agents. J Investig Allergol Clin Immunol 2008; Vol. 18 (5): 335-342
18. L. Heinzerling, K. Raile,H. Rochlitz, T. Zuberbier, M. Worm. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. Allergy 2008: 63: 148–155.
19. Andrade P, Barros L, Gonçalo M. Type 1 Ig-E mediated allergy to human insulin, insulin analogues and beta-lactam antibiotics. An Bras Dermatol 2012 ;87(6):917-9.
20. Jacquier J, Chik L, Senior PA.A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. Diabet Med 30, 977-985.
21. Steele RH, Limaye S, Cleland B, Chow J, Suranyi MG. Hypersensitivity reactions to the polysorbate contained in recombinant erythropoietin and darbepoietin Nephrology (Carlton) 2005;10(3):317-20.
22. Maurelli M, Bergamaschi R, Antonini A, Fargnoli MC, Puma E, Mallucci G, et al. Interferon-beta injection site reactions in patients with multiple sclerosis. J Dermatolog Treat 2018 ; 7:1-4.
23. Kalpaklioglu AF, Baccioglu Kavut A, Erdemoglu AK. Desensitization in Interferon- β1a Allergy: A Case Report Int Arch Allergy Immunol 2009;149:178–180.
24. Kerlin BA, Inbal A, Will A, Williams M, Garly ML, Jacobsen L, Kaerney SL. Recombinant factor XIII prophylaxis is safe and effective in young children with congenital factor XIII-A deficiency: international phase 3b trial results. J Thromb Haemat 2017;15(8):1601-1606.
25. Petersen KG, Khalaf A, Zeisel HJ, Strylek-Kaminska D, Kerp L. IgE antibodies to human growth hormone prior to and during treatment. Acta Endocrinol 1989;121:501-4
26. Forte WC, Kochi C, Farla CD, Calliari LE, Monte O, et al. Growth hormone therapy and hypersensitivity tip III reaction: a contraindication for desensitization. Arq Bras Endocrinol Metabol 2011;55:78-80.
27. Mehta S, Oza V, Potashner R, Zamora P, Raisingani M, Shah B. Allergic and non-allergic skin reactions associated with growth horman therapy: elucidation of causative agents. J Pediatr Endocrinol Metab2018 26;31(1):5-11.
28. Köhler G and Milstein C. Pillars Article: Continious cultures of fused cells secreting antibody of predefined spesifity. Nature 1975, 256 (5517): 495-497. J Immunol. 2005 March 1. 2005; 174 (5): 2453-5.
29. Grupta N, Srivastava A. Monoclonal antibodies:Targeted therapy. Indian J Pharmacol 2006; 38 (6) : 390-396
30. Thompson LM, Eckman K, Boster BL, Hess KR, Michand LB, Esteva FJ, et al. Incidence, risk factors, and management of infusion-related reactions in breast cancer patients receiving trastuzumab. Oncologist 2014;19:228-34.
31. Picard M, Galvao VR. Current knowledge and management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:600-9.
32. Doesenger L, Banholzer ML. Clinical development methodology for infusion related reactions with monoclonal antibodies. Clin Transl Immunol 2015;4:e39.
33. O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2014;20:1-6.

34. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long term efficacy of infliximab in Crohn's diseae. N Engl J Med 2003;348:601-8.
35. Augustsson J, Eksborg S, Ernestam S, Gullström E, van Vollenhoven R. Low döşe glucocorticoid therapy decreases risk for treatment-limiting infusion reaction to infliximab in a patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:1462-6.
36. Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K, Thomsen OO, Brynskov J, Ainsworth MA. Acute and delayed hypersensitivity reactions to infliximab and adalimumab in a patient with Crohn's disease. Journal of Crohn's and Colitis 2012; 6, 108-111
37. Gupta A, Unglik G, Macrae FA. Bilateral Parotidomegaly Following Anaphylaxis to infliximab. Inflamm Bowel Dis 2009; 15 (9), 1288-1289
38. Gamarra RM, McGraw SD, Drelichmen VS, Maas LC. Serum sickness-like reactions in patients receiving intravenous infliximab. J Emerg Med 2006;30:41-4.
39. Y18. Ally MR, Betteridge JD, Veerappan GR. Delayed hypersensitivity reaction with infliximab: unusual to occur after initial dose. Inflamm Bowel Dis 2012;18:E1592-3.
40. Van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, Van Risi PLCM. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. Ann Rheum Dis 2004; 63 (5): 508-16
41. Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF. Adalimumab desensitization after anaphylactic reaction. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;106:547-8.
42. Bavbek S, Ataman Ş, Bankova L, Castells M.Injection site reaction to adalimumab: Positive skin test and successful rapid desensitisation. Allergol Immunopathol (Madr) 2013;41(3):204-6
43. Shakoor N, Michaiska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. Lancet 2002; 359 (9306): 579-80.
44. Bavbek S, Aydın O, Ataman S, Cahill K, Castells M.Injection-site reaction to etanercept: role of skin test in the diagnosis of such reaction and successful desensitization. Allergy 2011;66(9):1256-7.
45. Bavbek S,Ataman Ş, Akıncı A, Castells M. Rapid subcutaneous desensitization for the management of local and systemic hypersensitivity reactions to etanercept and adalimumab in 12 patients. J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3:629-32
46. Keystone E, Heijde D van der, Mason D, Landewe R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III multicenter randomized double blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum 2008;58:3319-29..
47. Hainsworth JD. Rituximab as first line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma interim follw-up of a multicenter phase II trial. Semin Oncol 2002 ;29(1 Suppl 2):25-9
48. Wong JT, Long A. Rituximab hypersensitivity: Evaluation, desensitization and potential mechanisms. J Allergy Clin Immunol Pract 2017 (6):1564-1571
49. Clark SL, Tse JY, Fisher DC, LeBeouf NR, Murphy GF, Kupper TS, et al. Histopathologic spectrum of hypersensitivity reactions associated with anti-CD52 therapy (alemtuzumab). J Cutan Pathol 2016;43(11):989-993.
50. Mariotte D, Dupont B, Gervals R, Galais MP, Laroche D, Tranchant A, et al. Anti-cetuximab IgE ELISA for identification of patients at a high risk of cetuximab –induced anaphylaxis. Landes Bioscience 2011;3 (4) : 396-401.
51. Michel S, Scherer K, Heijnen IA, Bircher AJ. Skin prik test and basophil reactivity to cetuximab in patients with IgE to alpha-gal and allergy to red meat. Allergy 2014;69(3):403-5.
52. Nielsen DL, Pfeiffer P, Jensen BV. Six cases of treatment with panitumumab in patients with severe hypersensitivity rections to cetuximab. Annals of Oncology 2009;20 (4); 798
53. Desai D, Mansky RG, Milner JD, Rabin RL,Hull K, Pucino F, et al. Anapylactic Rection to Anakinra in a Rheumatoid Arthritis Patint Intolerant to Multipl Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. The Annals of Pharmacotherapy 2009; 43: 967-972
54. Soyyiğit S, Kendirlinan R, Aydın O, Celik GE. Successful desensitization with anakinra in a case with immediate hypersensitivity reaction. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 113(3):325-6.
55. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med 2009;179(7):549-58.
56. Long AA. Monoclonal antibodies and other biologic agents in the treatment of asthma. Landes Bioscience 2009;1 (3) : 237-246
57. Leonard PA, Woodside KJ, Gugliuzza KK, Sur S, Daller JA. Safe administration of a humanized murine antibody after anaphylaxis to a chimeric murine antibody. Transplantation 2002;74:1697-700.
58. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenéz-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. N Engl J Med 2013;368(10):924-35.
59. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, Spector S, Maurer M. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2011; 128(3): 567-73.
60. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1378–1381.
61. Price KS, Hamilton RG. Anaphylactoid reactions in two patients after omalizumab administration after successful long-term therapy. Allergy Asthma Proc 2007; 28(3): 313-9.
62. Kim HL, Leigh R, Becker A. Omalizumab: Practical considerations regarding the risk of anaphylaxis. Allergy Asthma Clin Immunol 2010; 6(1): 32.

İNSÜLİN ALERJİSİ

- İnsüline bağlı alerjik reaksiyonların görülme sıklığı, rekombinant insan kaynaklı insülinin kullanıma girmesiyle birlikte oldukça azalmış olup, diyabetik popülasyonda yaklaşık olarak %1 sıklığında görülmektedir (1).
- Bu reaksiyonların çoğunluğu enjeksiyon yapılan bölgede lokal reaksiyon şeklinde olmakla birlikte ender olarak yaşamı tehdit edici şiddette anafilaktik reaksiyon da gelişebilir.

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

- İlacın içeriğinde koruyucu (metakresol), uzun etkiyi sağlayıcı ajan (çinko, protamin) olarak yer alan insülin dışı katkı maddeleri ve çeşitli kontaminantlar da alerjen olarak etki gösterebilir (2,3).
- Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonları:
  - Genellikle tedavinin ilk haftasından sonra ortaya çıkar.
  - Enjeksiyon bölgesinde genellikle bir saat içerisinde kaybolan kaşıntı, kızarıklık, şişlik gibi bulgular nedeniyle tedaviye ara veren ve tekrar başlayan hastalarda bu durum anafilaksiye giden bir kliniğe dönüşebilir (4).
  - Bifazik reaksiyonlarda enjeksiyondan sonra ortaya çıkan bölgesel kaşıntı ve kızarıklık dört saat sonra zirve yapar ve genellikle 24 saat sonra da kaybolur.
- Tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonları:
  - Enjeksiyondan yaklaşık olarak 6-8 saat sonra ortaya çıkar ve 48 saat kadar sürer.
  - Santral hematomu olan, ağrılı, lokal mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize eritemli olmayan endürasyonlardır.
- Tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonları:
  - Enjeksiyondan 24 saat veya daha uzun sürede ortaya çıkan, 4-7 gün süren kütanöz nodüller şeklindedir (5).
- Bunların dışında artık pek fazla kullanılmayan insülin preparatlarına bağlı gelişen, IgG yapısındaki anti-insülin antikorlarının neden olduğu insülin direnci ve lipoatrofi tabloları da insülinin neden olduğu diğer immünolojik reaksiyonlar arasında yer alır (2).

Tanısal Yaklaşım

- İnsülin alerjisi tanısı düşünülen hastalardaki tanısal yaklaşım şu şekilde olmalıdır (2,3).
- Deri prik/intradermal testleri farklı insülin preparatları ile yarar sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri).**
- Deri prik/intradermal testi için farklı insülin preparatları aşağıdaki dozlarda kullanılmalıdır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (6,7):
  - Prik test: (Sulandırılmamış insülin preparatı ile)
  - İntradermal test: (İnsülin preparatının 1/100 dilüe edilmiş formuyla).
    - İntradermal test, olası tip 3 ve tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonları bakımından, 12 ve 48 saat sonra tekrar değerlendirilmelidir (7,8).
- İnsülinin kendisine bağlı tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonu literatürde bildirilmemiştir. Büyük olasılıkla katkı maddelerinin neden olduğu bu tip durumun varlığından şüphelenildiğinde farklı insülin preparatları, dilüe edilmeden yama testi içeriğinde yer almalıdır (2).

Tedavi Yaklaşımı

- Kısa süreli (1-2 hafta) lokal reaksiyonlar için tedavi ajanı veya dozunda değişikliğe gerek yoktur (9).
- Birkaç hafta boyunca devamlılık gösteren lokal reaksiyonların varlığında ise kısa süreli antihistaminik tedavisi veya yeni insülin analogları gibi başka bir preparat ile değişim yapılması genellikle yeterli olur (3).
- Buna rağmen lokal reaksiyonların devam ettiği olgularda ise aşağıdaki seçenekler denenmelidir:
  - Farklı alanlara dozun bölünerek uygulanması,
  - Her insülin ünitesine karşılık, 1 μg deksametazon eklenerek enjeksiyonun yapılması,
  - Oral kortikosteroid eklenmesi,
  - Tedavi ajanı veya uygulama yolunda değişiklik yapılması (inhale insülin, infüzyon pompası gibi),

  - Desensitizasyon **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (9).

- Tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonlarında plazmaferez (10)
- İnsülin ile spesifik immünoterapi (11)
- Bunun dışında özellikle anafilaksi gibi ciddi bir alerjik tablonun yaşandığı durumlarda tedaviye oral antidiyabetik ile devam edilmesi, farklı bir insülin analoğu ile değişim yapılması, monoklonal antikor (omalizumab) kullanılması, lökotrien reseptör antagonistleri, perfüzyon pompası ile tedavinin yapılması veya desensitizasyon uygulamalarından hasta için en uygun olan seçenek tercih edilmelidir (6,12-19).

KAYNAKLAR

1. Schernthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. Diabetes Care 1993;16(Suppl. 3):155–65.
2. Ghazavi MK, Johnston GA. Insulin allergy. Clin Dermatol. 2011 May-Jun;29(3):300-5.
3. L. Heinzerling, K. Raile,H. Rochlitz, T. Zuberbier, M. Worm. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. Allergy 2008: 63: 148-155.
4. Radermecker RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. Diabetes Metab Res Rev. 2007 Jul;23(5):348-55.
5. Silva ME, Mendes MJ, Ursich MJ, Rocha DM, Brito AH, Fukui RT, et al. Human insulin allergy-immediate and late type III reactions in a long-standing IDDM patient. Diabetes Res Clin Pract1997;36: 67-70.
6. Vervloet D, Pradal M, Castelain M. Insulin. In: Vervloet D, Pradal M, Castelain M, eds.Drug Allergy. 3rd ed. Uppsala, Sweden: Pharmacia; 1999:230-234
7. Jaeger C, Eckhard M, Brendel MD, Bretzel RG. Diagnostic algorithm and management of immune-mediated complications associated with subcutaneous insulin therapy. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2004 Sep;112(8):416-21.
8. deShazo RD, BoehmTM, Kumar D, Galloway JA, Dvorak HF. Dermal hypersensitivity reactions to insulin: correlation of three patterns to their histopathology. J Allergy Clin Immunol 1982;69:229-37.
9. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. Am J Clin Dermatol. 2003;4(10):661-7.
10. Bayraktar F, Akinci B, Demirkan F. Serum sickness-like reactions associated with type III insulin allergy responding to plasmapheresis. Diabet Med. 2009;26(6):659-660.
11. Hasani-Ranjbar S, Fazlollahi MR, Mehri A, et al. Allergy to human insulin and specific immunotherapy with glargine; case report with review of the literature. Acta Diabetol 2012; 49: 69–73.
12. Mishra S, Connors L, Tugwell B. Role of omalizumab in insulin hypersensitivity: a case report and review of the literature. Diabet Med. 2018 May;35(5):663-666
13. Matheu V, Franco A, Pe´rez E, Herna´ndez M, Barrios Y. Omalizumab for drug allergy. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:1471–1472.
14. Chng HH, Leong KP, Loh KC. Primary systemic allergy to human insulin. Allergy 1995;50:984-7.
15. Yokoyama H, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Kitagawa Y, Nishizawa Y. Insulin allergy; desensitization with crystalline zinc insulin and steroid tapering. Diabetes Res Clin Pract 2003;61:161-6.
16. Asai M, Yoshida M, Miura Y. Immunologic tolerance to intravenously injected insulin. N Engl J Med 2006;354:30.
17. Wessbecher R, Kiehn M, Stoffel E, Moll I. Management of insulin allergy. Allergy. 2001 Sep;56(9):919-20.
18. Eguíluz-Gracia I, Rodríguez-Alvarez M, Cimarra-Alvarez M, Sanabria-Pérez MC, Martínez-Cócera C. Desensitization for insulin allergy: a useful treatment also for local forms. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012;22(3):215-6.
19. Jacquier J, Chik CL, Senior PA. A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. Diabet Med. 2013 Mar 21.

KORTİKOSTEROİD ALERJİSİ

- Kortikosteroidler, topikal formları ile (deri ve inhaler preparatlarının) alerjik kontakt dermatit tablosuna sistemik formları ile erken (ürtiker-anjiyoödem, rinit, anafilaksi) ve geç dönem (makülopapüler ekzantem) aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilir.
- Ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonların önemli bir kısmı preparatın içeriğinde bulunan katkı maddelerine bağlıdır (1).

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

- İnhaler kortikosteroidler (en sık olarak budesonid) ağız, burun ve göz çevresinde eritemli ve ekzamatöz deri lezyonlarına yol açabilir (2).
- Kortikosteroidlerin deri preparatlarına bağlı olarak gelişen alerjik reaksiyonların çoğunluğu preparatın bileşiminde yer alan taşıyıcı veya koruyucu maddelere bağlı olmakla birlikte, steroid molekülüne bağlı da alerjik kontakt dermatit gelişebilir (3). Bu preparatlar arasında en az alerjenik potenti olan ürünler; betametazon, fluokortolon, deksametazon ve parametazon olarak sıralanabilir.
- Kortikosteroidler nadir de olsa ürtiker ile anafilaksi arasında değişen klinik bulgularla seyreden tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonlarına da yol açabilir (4). Bununla birlikte bu tablonun, ilacın kullanılma nedeni olduğu hastalığın doğal seyrinin bir parçası mı yoksa ilacın neden olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonuna mı bağlı geliştiğinin ayrımı çok dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.
- Bu grup ilaçlar arasında sıklık bakımından sırasıyla metilprednizolon, prednizolon, triamsinolon ve hidrokortizonun aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açtıkları gösterilmiştir (5,6)

Tanısal Yaklaşım

- Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu düşülen hastalarda, tanı ve alternatif-güvenli ilaç seçimi için prik ve intradermal testleri yapılabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (4,7).
  - o Deri prik testi, ilaçların dilüe edilmemiş tedavi dozlarıyla yapılmalıdır.
  - o Dilüe edilmemiş dozlarla test sonrasında gerek görülürse, yine aynı ilaçların enjektabl ve tercihan koruyucu- katkı maddesi içermeyen formlarıyla intradermal test yapılmalıdır.
  - o Koruyucu madde içermeyen bir preparatla test yapmak mümkün değilse deri testi paneline preparat içeriğindeki koruyucu madde eklenmelidir (1,4).
    - Polietilen glikol ve karboksimetil sellüloz: prik test olarak dilue edilmeden, intradermal test olarak 1:10 dilüe edilerek.
  - o Bazofil aktivasyon testi ve sIgE ölçümü gibi in vitro testlerin tanıya katkısı sınırlıdır.
- Alerjik kontakt dermatit olgularının tanısında standart yama testi serilerinin katkısı vardır **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (3).
- İlaç provokasyon testiyse sadece güvenli alternatifi seçebilmek amacıyla, deri testi negatif olan preparat ile yapılmalıdır (4).

Tedavi Yaklaşımı

- Budesonidin neden olduğu alerjik kontakt dermatit olgularında, budesonid ile çapraz reaktivitesi olmayan beklametazon, mometazon veya flutikazon gibi başka bir preparat ile tedaviye devam edilebilir (2).
- Klinik öyküsü erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu işaret eden ve alternatif ilaç bulunamayan hastalarda, deri testi yanıtına bakılmaksızın desensitizasyon yapılmalıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (4,8).
- Alerjik tablonun nedeni, hidrokortizon veya metilprednizolon ise alternatif olarak acil durumlarda betametazon ve deflazakort kullanılabilir (6).

KAYNAKLAR

1. Li PH, Wagner A, Thomas I, Watts TJ, Rutkowski R, Rutkowski K. Steroid Allergy: Clinical features and the importance of excipient testing in a diagnostic algorithm. J Allergy Clin Immunol Pract.2018 Jan 31. (Epub ahead of print)
2. Baeck M, Pilette C, Drieghe J, Goossens A. Allergic contact dermatitis to inhalation corticosteroids. Eur J Dermatol 2010; 20:102.
3. Davis MD, el-Azhary RA, Farmer SA. Results of patch testing to a corticosteroid series: a retrospective review of 1188 patients during 6 years at Mayo Clinic. J Am Acad Dermatol 2007; 56:921.
4. Rachid R, Leslie D, Schneider L, Twarog F. Hypersensitivity to systemic corticosteroids: an infrequent but potentially life-threatening condition. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:524.
5. Patel A, Bahna SL. Immediate hypersensitivity reactions to corticosteroids. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 Sep;115(3):178-182.
6. Ventura MT, Calogiuri GF, Matino MG, Dagnello M, Buquicchio R, Foti C, et al. Alternative glucocorticoids for use in cases of adverse reaction to systemic glucocorticoids: a study on 10 patients. Br J Dermatol 2003; 148:139.
7. Laisuan W, Wongsa C, Dchapaphapeaktak N, Tongdee M, Chatmapanrangsee J, Rerkpattanapipat T.Anaphylaxis following intralesional triamcinolone acetonide (Kenacort) injection. Asia Pac Allergy. 2017 Apr; 7(2):115-118.
8. Angel-Pereira D, Berges-Gimeno MP, Madrigal-Burgaleta R, Ureña-Tavera MA,Zamora-Verduga M, Alvarez-Cuesta E. Successful rapid desensitization to methylprednisolone sodium hemisuccinate: a case report. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2:346e348

VİTAMİN ALERJİLERİ

Vitamin E Alerjisi

- Antioksidan ve fotoprotektif etkilerinden dolayı oldukça yaygın bir kullanımı olan vitamin E'nin (α-tokoferol), alerjik kontakt dermatit gibi durumlara yol açtığı olduğu bilinmektedir (1).

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

- Kapsül, krem, losyon ve deodorant şeklinde preparatlar ile deriye uygulanan vitamin E'nin bu ürünler içeriğindeki miktarına göre ortaya çıkan reaksiyonların şiddeti farklılık gösterir.
- Özellikle saf vitamin E içeriği olan kapsül şeklindeki ürünlerin topikal kullanımının bu duruma daha sıklıkla yol açtığı bilinmektedir (1).

Tanısal Yaklaşım

o Ürünün kendisi ve bileşiminde bulunan diğer maddeler ile birlikte yama testi yapılması uygundur **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (1).

- İlacın yama testi içeriğinde hangi miktarda olması gerektiği konusu net olarak bilinmemektedir. (Bazı ticari yama testi ürünleri içerisinde, tokoferol % 10 veya % 100 oranında yer almaktadır) **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (2,3).
- Yama testi dışında, hastanın kullandığı ilacın cildine test amaçlı olarak uygulaması da (use-repeatedopenapplication test) tanıya yardımcı olabilir (1).

Vitamin K Alerjisi

- Literatürde, oldukça az sayıda olmakla (yaklaşık insidansı 3/10,000 uygulama) birlikte K vitaminini içeren ürünlere bağlı gelişen (İV ve non İV uygulamalara bağlı) anafilaksi vakaları vardır (4,5).
- Ürünün bileşiminde yer alan ve vitaminin çözünürlüğünü artıran bir katkı maddesinin (polyoxyethylated-castor-oil) istenmeyen reaksiyonların çoğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (6).
- Yüksek doz, uygun olmayan dilüsyon ve infüzyonun hızlı yapılması istenmeyen reaksiyonların gelişimi bakımından riske yol açabilir (6).

Vitamin B1 Alerjisi

- Bariyatrik cerrahi sonrası emilim yetersizliği, kronik diüretik kullanımı durumları veya kronik alkolizm gibi durumlarda oluşan "Tiamin (vitamin B1)" eksikliğinin tedavisinde, oral veya parenteral formları ile kullanılan vitamin B1 içeren ürünlere bağlı olduğu düşünülen anjioödem, anafilaksi/anafilaktoid reaksiyonlar literatürde yer almaktadır (7-9).

Vitamin B 12 Alerjisi

- Ticari ürün olarak hidroksikobalamin ve siyanokobalamin türevleri ile ilaç piyasasında bulunan vitamin B 12, tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

- Vitamin B 12'ye bağlı alerjik tablolar; ürtiker, ciltte yaygın kaşıntı kızarıklık ile ciddi anafilaktik tablo arasında değişebilir (10-12). Vitamin B 12'nin karmaşık moleküler yapısı ve büyüklüğü ile kobalt içeriği bu tür durumlara neden olabilir.

Tanısal Yaklaşım

- Aralarındaki olası çapraz reaksiyon nedeniyle hidroksikobalamin ve siyanokobalamin preparatlarının her ikisi ile deri testleri yapılmalıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (11).
- Deri testleri için önerilen ilaç konsantrasyonları aşağıda sıralanmıştır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (11,12).
  - o Prik test: İlacın kendisi ile-dilüe etmeden
  - o İntradermal test: İlacın 1/100, 1/10 konsantrasyonlarında
- Deri testlerine ek olarak IgE aracılı mekanizmayı doğrulamak için bazofil aktivasyon testi de tanıya yardımcı olabilir (13).

Tedavi Yaklaşımı

o Bu hastalarda, deri testi ile negatif olarak bulunan preparat ile tedaviye devam edilmesi yahut her iki türeve karşı duyarlılık varsa da desensitizasyon yapılması en uygun tedavi yaklaşımıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (10,12-14).

KAYNAKLAR

1. Kosari P, Alikhan A, Sockolov M, Feldman SR.Vitamin E and allergic contact dermatitis. Dermatitis. 2010 May-Jun;21(3):148-53.
2. AllergEAZE: The art and science of patch testing. Calgary, Canada:SmartPractice Canada; 2009, Available at: http://allergeaze.com/
3. Chemotechnique Diagnostics: Allergens. Products 2009, Vellinge,Sweden. Available at: http://www.chemotechnique.se/
4. Fiore LD, Scola MA, Cantillon CE, Brophy MT. Anaphylactoid reactions to vitaminK. J Thromb Thrombolysis. 2001;11(2):175-183.
5. Riegert-Johnson DL, Volcheck GW. The incidence of anaphylaxis following intravenous phytonadione (vitamin K1): a 5-year retrospective review. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 89(4):400-406.
6. Britt RB, Brown JN. Characterizing the Severe Reactions of Parenteral Vitamin K1.
7. Osman M, Casey P. Angioneurotic oedema secondary to oral thiamine.BMJ Case Rep. 2013 Sep 19;2013.
8. Juel J, Pareek M, Langfrits CS, Jensen SE. Anaphylactic shock and cardiac arrest caused by thiamine infusion. BMJ Case Rep. 2013 Jul 12;2013.
9. Aurich S, Simon JC, Treudler R. A Case of Anaphylaxis to Intramuscular but Not to Oral Application of Thiamine (Vitamin B1). Iran J Allergy Asthma Immunol. 2018 Feb;17(1):94-96.
10. Kartal O, Gulec M, Demirel F, Yesillik S, Caliskaner Z, Sener O. Vitamin B12 allergy and successful desensitisation with cyanocobalamin: a case report. Allergol Immunopathol (Madr). 2012 Sep-Oct;40(5):324-5.
11. Caballero MR, Lukawska J, Lee TH, Dugué P. Allergy to vitamin B12: two cases of successful desensitization with cyanocobalamin. Allergy. 2007 Nov;62(11):1341-2.
12. Heyworth-Smith D, Hogan PG. Allergy to hydroxycobalamin, with tolerance of cyanocobalamin. Med J Aust. 2002 Aug 5;177(3):162-3.
13. de Blay F, Sager MF, Hirth C, Alt M, Chamouard P, Baumann R, Pauli G. IgE-mediated reaction to hydroxocobalamin injection in patient with pernicious anaemia. Lancet. 1992 Jun 20;339(8808):1535-6.
14. Alves-Correia M, Gaspar A, Borrego LM, Mota I, Morais-Almeida M. Desensitization to Cyanocobalamin: Rush Protocol. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017 Jun;27(3):196-197

HİDROKSİKLOROKİN ALERJİSİ

- Hidroksiklorokin (HCQ), sitotoksik ve immünsüpresif etkinliği ile SLE ve romatoid artrit tedavisinde oldukça önemli yeri olan anti-malaryal bir ilaçtır.

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

- HCQ kullanan hastaların yaklaşık olarak %10'unda çeşitli deri lezyonları gelişmekte olup bunların çoğunluğu aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Makülopapüler ve ekzantemli döküntüler, sözü edilen lezyonlar içerisinde en sık görülenleridir. Bununla birlikte hastalarda erken dönem reaksiyonu olarak, deri döküntülerinin yanı sıra anafilaksi gibi yaşamı tehdit edici durumların olduğu da rapor edilmiştir (1,2).

- HCQ, IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yanı sıra, alerjik kontakt dermatit, fototoksik-foto alerjik dermatit, AGEP, TEN ve DRESS gibi geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarına da yol açabilir (3-8).

Tanısal Yaklaşım

- Geç tip reaksiyonların tanısında yama testi ve gerektiği durumlarda lezyon alanından alınacak deri biyopsi incelemesi yararlı olur (3,5,6)

- HCQ, yama testi içeriğine hangi oranda konulacağı konusunda görüş birliği olmamakla birlikte çeşitli yayınlarda, %5 ve %10'luk konsantrasyonun kullanıldığı (semptomlar kaybolduktan en az 4 hafta sonra, 48-72 saat sonrası okuma zamanlarında) bilinmektedir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (3,4).

- Prik test, ilacın 10 kat dilüe edilmiş formu ile yapılır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (1).

Tedavi Yaklaşımı

- IgE aracılı mekanizmaların sorumlu olduğu durumlarda, ilaç kullanımı zorunluysa desensitizasyon yapılabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (1,2).

- T hücre aracılı mekanizmaların rolünün olduğu tabloların gelişmesi halinde ilacın kullanımının bırakılması ve mevcut tablonun tedavisi gereklidir (3,4). Diğer taraftan orta ve hafif düzeyde geç tip reaksiyonları olan hastalarda oral HCQ ile başarılı desensitizasyonun yapıldığı çalışmalar da literatürde yer almaktadır (9,10).

KAYNAKLAR

1. Donado CD, Díez EM. Successful desensitization for hydroxychloroquine anaphylaxis. J Rheumatol. 2010;37(9):1975-6.
2. Mates M, Zevin S, Breuer GS, Navon P, Nesher G. Desensitization to hydroxychloroquine--experience of 4 patients. J Rheumatol. 2006 Apr;33(4):814-6.
3. Pérez-Ezquerra PR, de Barrio Fernández M, de Castro Martínez FJ, Ruiz Hornillos FJ, Prieto García A. Delayed hypersensitivity to hydroxychloroquine manifested by two differenttypes of cutaneous eruptions in the same patient. Allergol Immunopathol (Madr). 2006 Jul-Aug;34(4):174-5.
4. Lisi P, Assalve D, Hansel K. Phototoxic and photoallergic dermatitis caused by hydroxychloroquine. Contact Dermatitis. 50:255-6.
5. Lateef A, Tan KB, Lau TC. Acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis induced by hydroxychloroquine. ClinRheumatol. 2009 Dec;28(12):1449-52.
6. Charfi O, Kastalli S, Sahnoun R, Lakhoua G. Hydroxychloroquine-induced acute generalized exanthematous pustulosis with positive patch-testing. Indian J Pharmacol. 2015;47(6):693-4.
7. Duman H, Topal IO, Kocaturk E, Cure K, Mansuroglu I. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine: a case with atypical clinical presentation. An BrasDermatol. 2017 May-Jun;92(3):404-406.
8. Randhawa A, Wylie G. A case of an acute cutaneous drug reaction with hydroxychloroquine. ScottMed J. 2018 Jan 1:36933018763277. doi: 10.1177/0036933018763277.
9. Caramaschi P, Barbazza R, Tinazzi I, Biasi D. Desensitization to Hydroxychloroquine: 4 Cases. J Rheumatol. 2011;38(10):2267.
10. Tal Y, MaozSegal R, Langevitz P, Kivity S, Darnizki Z, Agmon-Levin N. Hydroxychloroquine desensitization, an effective method to overcome hypersensitivity-a multicenter experience. Lupus. 2018 Apr;27(5):703-707.

LEVOTİROKSİN ALERJİSİ

- Hipotiroidi olgularının tedavisinin temel bileşeni olan levotiroksin, erken ve geç dönem aşırı duyarlılık reaksiyonlarının rol aldığı çeşitli durumlara yol açabilir (1-4).

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

- Ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları genellikle ürtiker gibi deri lezyonlarıyla kendini gösterirken, solunum ve dolaşım sisteminin etkilenmesi de söz konusu olabilir (3).

Tanısal Yaklaşım

- Levotiroksin aşırı duyarlılığının düşünüldüğü hastalarda, hastanın klinik özelliklerinin niteliğine göre deri prik testi tanısal amaçlı olarak kullanılabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (1-3).
- Deri prik testi için tablet formundaki preparatın ezilerek, 1 mL'lik %0.9 salin içerisinde iki saat bekletilmesiyle hazırlanan solüsyon kullanılabilir (2,3).
- İntradermal test ise prik testi için hazırlanan materyalin 1/100 wt/vol konsantrasyonuyla uygulanabilir (3).

Tedavi Yaklaşımı

- Levotiroksin ile tedaviye devam edilmesi zorunlu olan ve IgE aracılı aşırı duyarlılığı olan hastalarda ilgili preparatla desensitizasyon yapılabilir **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (2-5).

KAYNAKLAR

1. Shibata H, Hayakawa H, Hirukawa M, Tadokoro K, Ogata E. Hyper-sensitivity caused by synthetic thyroid hormones in hypothyroid patient with Hashimoto's thyroiditis. Arch Intern Med. 1986;146:1624–1652.
2. Sala A, Labrador-Horrillo M, Guilarte M, Luengo O, Rueda M, Cardona V. Immediate-type hypersensitivity reaction to levothyroxine and desensitization. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 May;100(5):513-4
3. Demirel F, Gulec M, Kartal O, Tas C, Baysan A, Yesillik S, et al. Succesful oral desensitization to levothyroxine. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Aug;111(2):146-7.
4. Junior SDD, De Araujo FM, Souza CR Micmacher E, Levy SAP, Abe AT, França AT. Hypersensitivity reaction to levothyroxin and oral desensitization. Braz J Allergy Immunol. 2014;2(1):44-6.
5. Bahloul N, Ben Mahmoud L, Ghozzi H, Hadjkacem F, Zeghal K, Abid M, Kammoun S. Hypersensitivity to levothyroxine: A case report of a successful oral desensitization. Therapie. 2017 Dec 26. pii: S0040-5957(17)30194-4.

PROPİLTİYOURASİL ALERJİSİ

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

- Propiltiyourasil (PTU)'in yan etkileri arasında, serum hastalığı, SLE, vaskülit gibi otoimmün hastalıkların yanı sıra aralarında TEN, DRESS sendromu gibi ciddi durumların da olduğu pek çok döküntülü deri hastalığı da vardır (1-3).
- Yukarıda sayılan bu durumların yanı sıra, PTU'ya bağlı gelişen tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu da bildirilmiştir (4).

Tanısal Yaklaşım

- Vaskülit ve SLE gibi tabloların varlığından şüphelenilen durumlarda, kan biyokimyası, idrar mikroskopisi, p-ANCA, c-ANCA ve diğer otoantikorların düzeylerinin ölçümleri ile histopatolojik incelemelerin yapılması uygundur (2).
- PTU kullanan bir hastada gelişen DRESS sendromunun tanısında da yama testinin tanıya katkısı değerlidir (3).

Tedavi Yaklaşımı

- Aşırı duyarlılık reaksiyonu varlığından erken dönemde şüphe duyulması ve ilaç kullanımının sonlandırılması hastalığın prognozunu belirleyen en doğru yaklaşımdır (2,3).
- Otoimmün bir tablonun geliştiği durumlarda, glukokortikoidler ve siklofosfamid gibi immünsüpresan ajanlara tedavide yer verilmelidir (2).
- Zorunlu durumlarda desensitizasyon yapılabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (4).

KAYNAKLAR

1. Zhang F, Zhou J. Toxic epidermal necrolysis: 13 years of experience in the management at a Department of Dermatology in China. Cutan Ocul Toxicol. 2017 Mar;36(1):19-24.
2. Wu R, Li R.Propylthiouracil-induced autoimmune syndromes: 11 case report. Rheumatol Int. 2012 Mar;32(3):679-81
3. Ye YM, Kim JE, Kim JH, Choi GS, Park HS. Propylthiouracil-induced DRESS syndrome confirmed by a positive patch test. Allergy. 2010 Mar;65(3):407-9.
4. Demirel F, Gulec M, Kartal O, Yesillik S, Baysan A, Musabak U, et al. Successful desensitization with propylthiouracil in two patients. Allergy. 2013 Sep;68(Suppl. 97):214.

ANTİHİSTAMİN ALERJİLERİ

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

- Literatürde, "antialerjik" olarak yaygın kullanım alanı olan antihistaminlerin neden olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonu olguları bulunmaktadır. Bunlar arasında, alerjik kontakt dermatit, FİE gibi geç dönem aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ürtiker ve hatta anafilaksi gibi IgE aracılı reaksiyona bağlı ortaya çıkan klinik tablolar bulunmaktadır (1-5).
- Bu duruma ne gibi mekanizmaların yol açtığı bilinmemekle birlikte, histamin ile moleküler benzerlik, ilaç metabolitlerinin haptenizasyonu, anormal metabolik yolak nedeniyle ve ilaç molekülündeki yan zincire bağlı aşırı duyarlılığın geliştiği öne sürülmüştür (4,6).
- Ürün içeriğinde etken madde ile birlikte yer alan katkı maddelerine bağlı gelişebilecek istenmeyen ilaç reaksiyonları da göz önüne alınmalıdır (7).

Tanısal Yaklaşım

- Ortaya çıkan klinik tabloya göre yama testi veya deri prik/intradermal testler tanıya yardımcı olabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (2-4).
- Bazofil aktivasyon testinin IgE aracılı reaksiyonların tanısındaki yeri tartışmalıdır (4,8).
- Geç tip reaksiyonla uyumlu durumlarda yama testi yapılabilir (9).
- Diğer tanı yöntemlerinin yetersiz kaldığı ve tanının dışlanamadığı durumlarda oral provokasyon testi yapılabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (10).

Tedavi Yaklaşımı

- Alternatif ilaç seçimi için farklı seçenekler ile oral provokasyon testi yapılmalıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (11,12).
- Alternatif antihistaminin oral provokasyon testi yapılarak tespit edilemediği durumlarda (hastanın kabul etmemesi gibi) mevcut alerjik tablonun tedavisi için omalizumab güvenli ve etkili bir seçenek olabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (12).

KAYNAKLAR

1. Shakouri AA, Bahna SL. Hypersensitivity to antihistamines. Allergy Asthma Proc 2013;34:488-96.
2. Yamadori Y, Oiso N, Hirao A, Kawara S, Kawada A. Allergic contact dermatitis from dibucaine hydrochloride, chlorpheniramine maleate, and naphazoline hydrochloride in an over-the-counter topical antiseptic. Contact Dermatitis. 2009;61(1):52-3.
3. Ardeshna KP, Rohatgi S, Jerajani HR. Fixed Drug Eruption to Cetirizine: An Unusual Villain. Indian Dermatol Online J. 2018;9(1):55-57.
4. Demirel F, Gulec M, Kartal O, Yesillik S, Baysan A, Musabak U, et al. Allergic reaction to chlorpheniramine maleate: a case report. Allergy. 2013;68(Suppl. 97):213.
5. Thurot-Guillou C, Bourrain JL, Jacquier JP, Beani JC. Anaphylactic reaction to ranitidine and dexchlorpheniramine. Eur J Dermatol. 2007;17(2):170-1.
6. Rutkowski K, Wagner A. Cetirizine anaphylaxis. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:247-9.
7. Nucera E, Colagiovanni A, Mezzacappa S, Buonomo A, Aruanno A, Rizzi A, et al. Anaphylaxis by antihistamine containing bovine gelatin: the utility of the basophil activation test in the diagnostic work-up. Postepy Dermatol Alergol. 2017;34:279-80.
8. Cáceres Calle O, Fernández-Benítez M. Allergy to dexchlorpheniramine. Study of a case Allergol Immunopathol (Madr). 2004;32(5):306-9.
9. Viñas M, Castillo MJ, Hernández N, Ibero M. Cutaneous drug eruption induced by antihistamines. Clin Exp Dermatol. 2014;39(8):918-20.
10. Sánchez Morillas L, Rojas Pérez-Ezquerra P, Reaño Martos M, Sanz ML, Laguna Martínez JJ. Urticaria due to antihistamines. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21(1):66-8.
11. Chang YS, Kwon HS, Cho SH, Kim YY, Min KU. A case of urticaria induced by both hydroxyzine and cetirizine but not by levocetirizine. Allergy. 2007;62:819-21.
12. Coattrenec Y, Spoerl D, Jandus P, Harr T. Anaphylactic shock to H1 antihistamine drug bilastine: A case report. Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(1):256-257.

ANTİEPİLEPTİK ALERJİLERİ

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

Antiepileptik ilaçlara (AEİ) karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları (ADR) daha çok aromatik gruptaki (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, lamotrijin) antiepileptiklere bağlı olarak gelişir ve hafiften ağır fatal reaksiyonlara kadar değişik sonuçlara yol açabilir. Diğer taraftan non-aromatik AEİ olan valproik asit ve yeni kuşak AEİ'lar ile de ADR'ları bildirilmektedir (1,2).

Antiepileptik aşırı duyarlılık reaksiyonlarının özellikleri

- Antiepileptiklere bağlı istenmeyen reakiyonlar, yaklaşık olarak, 1/1000-1/10.000 olguda ortaya çıkan basit sayılabilecek deri döküntüleri ile ağır kütanöz ilaç reaksiyonu (SCAR) arasında değişkenlik gösteren, ciddi seviyede mortalite ve morbiditenin eşlik ettiği önemli bir tablodur (3).
- Antiepileptiklere bağlı gelişen en sık karşılaşılan ADR tablosu makülopapüler döküntünün ilk sırada yer aldığı kutanöz tutulumlardır. (4)
- Ortaya çıkma mekanizması kesin olarak ortaya konulamamakla birlikte; EBV, HHV-6 gibi eşlik eden viral enfeksiyonların reaktivasyonu, enzimatik bozukluk sonucu artan aromatik amin toksik metabolitler ve genetik-etnik faktörler (HLA-B*15:02, HLA-A*31:01 varlığı) bilinen risk faktörleri ve olası mekanizmalardır (5-7)
- Tedaviye düşük dozlarda başlanılarak zamanla doz artımına gidilmesi, gerçekleşecek olası desensitizasyon durumu nedeniyle, AEİ tedavilerinde tercih edilen bir yaklaşımdır (5)

Tanısal Yaklaşım

- Ayırıcı tanıda benzer klinik tabloya neden olabilen çeşitli infeksiyon hastalıkları, kollajen vasküler bozukluklar, hematolojik/onkolojik hastalıklar dışlanmalıdır[8].
- İlaç toksik metabolitlerinin lenfosit transformasyon testi gibi yöntemle ortaya konulması tanıda önemlidir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (8).
- İntradermal test ve yama testi hastada klinik bulgularına göre tanıya katkı sağlar (2,3) **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.
- Bazı antiepileptikler ilaçlar veya metabolitleri eğer kişi belirli bir HLA tipine sahip ise reaksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır. HLA-B*57:02 pozitif bireylerin %3-7.7'sinde karbamazepin kullanımı ile SJS/TEN gelişir. Bu ilaç grubu ile kullanım öncesi aşağıdaki ilişkili HLA'nın taranması önerilir **(orta/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Hafif derecede kutanöz yakınmaların görüldüğü erken tip reaksiyon ile uyumlu olgularda, kümülatif doz göz önüne alınarak en fazla 5 adımlık 30 dakikalık aralar ile şüpheli ilaçla oral provokasyon testi yapılabilir **(düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (2).
- Uzakdoğu ırkına mensup hastalarda karbamazepin için bilinen risk faktörü olan HLA-B*1502 allel tayini tedavi öncesinde yapılabilir (3).

Tedavi Yaklaşımı

- Şüpheli ilacın kullanımının sonlandırılmasını ve klinik bulgulara göre değişen destek tedavileri, bu hastalara temel tedavi yaklaşım tarzıdır.
- Antiepileptikler arasında, aromatik halka içeren gruptakiler bu tabloya daha sıklıkla neden olur ve aralarında da yüksek oranda çapraz reaksiyon görülür. Bu grupta yer alan bir ilacın alternatifi seçilmesi gerektiğinde, valproik asit veya diğer aromatik olmayan antiepileptikler tercih edilmelidir (9).
- Kliniğin şiddetine göre; yara bakımı, termoregülasyon, hidrasyon enfeksiyonlardan koruma ve mevcut enfeksiyonun tedavisi, antihistaminler, H2 reseptör blokerleri, topikal ve sistemik steroidler ile IVIG ve siklosporin, siklofosfamid gibi seçeneklere tedavi planında yer verilmelidir (3, 9).
- Karbamazepin, fenitoin, fentobarbital, okskarbezepin, valproik asit ile desensitizasyon uygulamalarının başarılı bir şekilde yapıldığı, çocukluk çağında kısıtlı veriler olmakla birlikte, bilinmektedir **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (10-15).

KAYNAKLAR

1. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. Epilepsia 2007;48(7):1223–44.
2. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Civelek E, Toyran M, Buyuktiryaki B, Ginis T, Capanoglu M, Gurkas E, Guven A, Kocabas CN.The Frequency and Clinical Features of Hypersensitivity Reactions to Antiepileptic Drugs in Children: A Prospective Study. CNJ Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Mar 6. [Epub ahead of print]
3. Ye YM, Thong BY, Park HS. Hypersensitivity to antiepileptic drugs. Immunol Allergy Clin North Am 2014;34:633-43
4. Mehta M, Shah J, Khakhkhar S, Hemavathi KG. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with carbamazepine administration: case series. J Pharmacol Pharmacother 2014;5(1):59–62.
5. Błaszczyk B, Lasoń W, Czuczwar SJ Antiepileptic drugs and adverse skin reactions: An update. Pharmacol Rep. 2015 Jun;67(3):426-34.
6. Büyüköztürk S, Kekik Ç, Gökyiğit AZ, Tezer Filik FI, Karakaya G, Saygi S, Dursun AB , Kirbaş S, Tüfekçi A, Sin AZ, Aydoğdu I, Sorgun MH, Aydin N, Gelincik A, Çolakoğlu B, Çelik G, Oğuz F Cutaneous drug reactions to antiepileptic drugs and relation with HLA alleles in the Turkish population. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2018 Jan;50(1):36-41.
7. Moon J, Kim TJ, Lim JA, Sunwoo JS, Byun JI, Lee ST, Jung KH, Park KI, Jung KY, Jeon D, Yu KS, Jang IJ, Chu K, Lee SK.HLA-B*40:02 and DRB1*04:03 are risk factors for oxcarbazepine-induced maculopapular eruption. Epilepsia. 2016 Nov;57(11):1879-1886
8. Bessmertny O, Pham T. Antiepileptic hypersensitivity syndrome: clinicians beware and be aware. Curr Allergy Asthma Rep. 2002 Jan;2(1):34-9.
9. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensivitiy syndrome: incidence, prevention and management. Drug Saf 1999; 21:489-501.
10. Smith H, Newton R. Adverse reactions to carbamazepine managed by desensitisation. Lancet 1985;1(8431):753.
11. Itomi S, Okumura A, Ikuta T, Negoro T, Watanabe K. Phenytoin desensitization in a child with symptomatic localization-related epilepsy. Brain Dev. 2007 Mar;29(2):121-3.
12. Butte MJ, Dodson B, Dioun A. Pentobarbital desensitization in a 3-month-old child. Allergy Asthma Proc. 2004 Jul-Aug;25(4):225-7.
13. Lee J, Park EG, Lee M, Lee J. Desensitization to Oxcarbazepine: Long-Term Efficacy and Tolerability. J Clin Neurol. 2017 Jan;13(1):47-54.
14. Toker O, Tal Y, Horev L, Shmoeli D, Gilboa T.Valproic acid hypersensitivity and desensitization. Dev Med Child Neurol. 2015 Nov;57(11):1076-8.
15. Kuyucu S, Caubet JC. Hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs in children: epidemiologic, pathogenic, clinical, and diagnositc aspects. J Allergy Clin Immunol Pract 2018, doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.003.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ ALERJİLERİ

- Proton pompa inhibitörleri (PPI) gastrik asit sekresyonunun en güçlü inhibitörleridir. Yan etki sıklığı düşük olan ve genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır (1).
- Fakat PPI kullanımının güvenliği ile ilgili bazı sorunlar bulunmaktadır. *H. pylori* eradikasyonu için PPI ile birlikte antibiyotik kombinasyonları [amoksisilin, klaritromisin, tetrasiklin, metranidazol, tinidazol] üçlü tedavi şeklinde verilmektedir. Olası bir PPI alerjisinde beraberinde kullanılan bu antibiyotiklere ilaç alerjisinin de dışlanması gerekmektedir.
- Ayrıca son yıllarda PPI anafilaksi olgu raporları gittikçe artmaktadır. Bu nedenle çok sık reçetelenen PPI doğru endikasyonda ve mutlak gerekli ise yazılmalı, gereksiz kullanımlardan kaçınılması açısından dikkatli olunmalıdır.
- PPI karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları hafif semptomlarla seyredebileceği gibi, hayatı tehdit edici durumlara da yol açabilmektedir. Ürtiker, anjioödem, sitopeni, anafilaksi, vaskülit, interstisiyel nefrit, kontakt dermatit, fotoalerjik dermatit, makülopapüler erüpsiyon, eritrodermi, DRESS sendromu, Stevens-Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), kutanöz lupus eritamatozis gibi reaksiyonlar tanımlanmıştır (2-5).

Tanı

- PPI bağlı Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonların tanısında deri testleri (prik/intradermal) ve provokasyon testleri kullanılmaktadır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Deri prik ve intradermal testler (ID) erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında ve potansiyel çapraz reaktivitelerin belirlenmesinde yardımcı olabilir. PPI bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında deri testlerinin duyarlığının incelendiği ve PPI'lar arasındaki çapraz reaktivitenin araştırıldığı çalışma sayısı ise sınırlı sayıdadır (6-9).
- Türkiye'den yapılan çok merkezli bir çalışmada PPI'lara sekonder gelişen erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında deri testlerinin özgüllüğünün yüksek, duyarlılığının ise düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada deri testlerinin duyarlılığı %58,8, özgüllüğü %100, negatif prediktif değeri %70,8 ve pozitif prediktif değeri %100 olarak saptanmıştır (9).
- Ülkemizden yapılan bu çok merkezli çalışmanın devamında da, erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonundan sorumlu en sık şüpheli ilaç lansoprozol olup, bu ilacı sırasıyla pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol ve omeprazol izlemiştir. PPI karşı gelişen reaksiyonlar en sık anafilaksi kliniği ile seyretmiş, bunu ürtiker takip etmiştir. Suçlu PPI ile tanısal deri testleri %50 oranında pozitif bulunmuştur. Sekiz hastanın 6'sında tanısal oral provokasyon testleri negatif saptanmış ve bu 6 hastanın 5'inde suçlu PPI ile deri testi sonuçları negatif saptanmıştır. On hastada en az 1 çapraz reaktivite, dört hastada da çoklu çapraz reaktivite (> 2 PPI arasında) saptanmıştır. Sonuç olarak; PPI'ne bağlı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları en sık Lansoprozol ile saptanmış ve en sık görülen klinik tablo anafilaksi olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, PPI'lar arasındaki potansiyel çapraz reaksiyonun dikkate alınması gerektiği, ancak PPI'lar ile yapılacak deri ve provokasyon testleri ile de güvenli alternatif bir PPI bulunabileceği gösterilmiştir. (10).
- Omeprazole karşı gelişen erken tip alerjik reaksiyonu deri testleri veya ilaç provokasyon testleri ile doğrulanan 42 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada deri testlerinin duyarlığı %66,7, özgüllüğü %100 olarak saptanmış. Bu çalışmada bazofil aktivasyon testinin (BAT) duyarlılığı %73,8, özgüllüğü %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %66,7 olarak bulunmuştur. Deri testleri negatif olan hastaların %57,1'inde BAT pozitifliği saptanmış ve bu nedenle deri testleri ile BAT'ın birlikte kullanılması ile Omeprazole karşı erken tip alerjik reaksiyonun %85,7 doğrulukta saptanabileceği yorumu yapılmıştır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (11).

Deri prik testi:

- İntravenöz (IV) formu olmayan PPI'ların kapsül ya da tablet formlarından bir tanesi mortar ile ezilerek 1 ml 0.9% NaCI içinde dilüe edilir ve prik test uygulamaya hazır hale getirilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (12).
- Tüm PPI'ların oral formları ile uygulanabilir.
- IV formu olanların ise: Omeprazol (40mg/ml), pantoprazol (40mg/ml), esomeprazol (40mg/ml) ile direkt prik testi uygulanabilir. Reaksiyonun şiddetine göre 1/10 dilüsyondan başlanabilir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (8, 9).

İntradermal test:

- İnjeksiyon formları olan PPI ile yapılabilmektedir. Omeprazol (4mg/ml), pantoprazol (4mg/ml), esomeprazole (4mg/ml) nonirritatif dozlarının 1/1, 1/10 dozlarında intradermal testler yapılır (**düşük-çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri**) (8, 9).
- Reaksiyonun şiddetine göre 1/100 ve 1/1000 dilüsyonlarından da başlanabilir **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (8, 9).

Deri yama testi:

- PPI karşı gelişen geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları deri yama testi ile gösterilebilmektedir. Tam bir standardizasyon olmamakla birlikte her ilaç %10 ya da %30 vazelinle dilüe edilerek hazırlanmaktadır **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (13, 14).
- Eğer hastada SJS ya da TEN gelişmişse öncelikle %1 vazelin ile dilüe edilerek hazırlanmalı negatif çıkması durumunda diğer %10 ya da %30'luk dilüsyonlara geçilmelidir **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (13, 14).

PPI oral provokasyon testleri:

- Omeprazol kapsül (5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg); lansoprazol kapsül (5 mg, 10 mg, 15 mg); pantoprazol tablet (5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg); rabeprazol tablet (5 mg, 5mg, 10 mg, 20 mg) ve esomeprazole tablet (5 mg, 5mg, 10 mg, 20 mg) ile belirtilen dozlarda 30 dakikalık aralıklarla uygulanır **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (9).

Çapraz Reaktivite

- Proton pompa inhibitörleri benzimidazol ve piridin halkalarından oluşmaktadır. Fakat çeşitli spesifik yan zincirler ile molekül yapısı değişkenlik gösterebilmektedir (15).
- Omeprazol, esomeprazol ve pantoprazol benzimidazol halkası üzerinde değişkenlik gösterirken, rabeprazol ve lansoprazol de böyle bir değişkenlik yoktur (16).
- Omeprazol ve pantoprazol benzimidazol halkalarında sırasıyla methoxy ve difluoromethoxy zincirlerini içermektedir.
- Lansoprazol ve rabeprazolun ise bu halkasında herhangi bir modifikasyon yok iken, piridin halkalarında sırasıyla trifluoroethoxy ve methoxypropoxy zincirleri bulunmaktadır (6).
- Tüm PPI grupları arasında çapraz reaktivite görülebilme potansiyelinin PPI'ların yapısal benzerlikleri nedeni ile açıklanabileceği bildirilmiştir (17, 18).
- Lansaprozol ve rabeprazol arasındaki çapraz reakitivite bazı olgu raporlarında gösterilmiş ve bu kişiler diğer grup PPI'ları tolere edilebilmiştir (18, 19).
- Lansoprazol ve rabeprazole duyarlı hastalarda diğer PPI ile deri testleri negatif bulunan çalışmalar olduğu gibi, bu grup PPI'lara duyarlanma saptanan hastalarda diğer grup PPI'lar ile yapılan deri testlerinde çapraz reaktivitenin gösterildiği çalışmalar da mevcuttur (8, 9).
- Bazı çalışmalarda ve olgu raporlarında da omeprazol ve lansoprazol gibi farklı grup PPI'lar arasında çapraz reaktivitiler gösterilmiştir. (6,9,20, 21). Aslında bu çapraz reaktivite benzer moleküler yapıları nedeni ile omeprazol ve pantoprazol arasında daha sık beklenmektedir (8).
- Yine sadece lansoprazol ile anafilaksi olup diğer grup PPI'ları tolere eden olgu raporları da vardır (22). Esomeprazole karşı DRESS sendromu gelişmiş olan bir olguda esomeprazol, omeprazol, rabeprazol ve lansoprazol ile yapılan deri yama testi pozitif bulunmuş, rabeprazole ile ise negatif saptanmıştır (3).
- Bu sonuçlar PPI'lar arasında farklı çapraz reaktivite paternleri olduğunu düşündürmektedir.
- Bu nedenle alternatif amaçlı PPI bulunması için, çapraz reaktivitedeki çeşitlilik nedeniyle deri testleri mutlaka yapılmalıdır. Çok merkezli çalışmalarda PPI karşı gelişen erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında deri testlerinin kullanışlı olduğu gösterilmiştir (**düşük-çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri**) (8, 9).

Tedavi

- PPI alerjisi durumunda, kimyasal yapısı benzerlik göstermeyen H2 reseptör blokörleri gibi alternatif ilaçlar kullanılabilir.
- Mutlaka PPI kullanılması gerekiyorsa alerjik reaksiyona neden olan PPI dışındaki bir PPI ile deri testleri yapılıp negatif saptandıktan sonra oral provokasyon yapılır.

- Sonuç negatif saptanırsa bu PPI ile tedaviye devam edilir (**düşük-çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri**) (9).
- Tüm PPI'lar ile alerjik reaksiyonu var ve mutlaka PPI kullanmak zorunda ise PPI ile desensitizasyon yapılabilir (**düşük/ kuvvetli pozitif öneri**) (23).

KAYNAKLAR

1. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. World J Gastroenterol 2010; 16: 2323-2330.
2. Chang YS. Hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12(4):348-53.
3. Caboni S, Gunera-Saad N, Ktiouet-Abassi S, Berard F, Nicolas JF. Esomeprazole-induced DRESS syndrome. Studies of cross-reactivity among proton-pump inhibitor drugs. Allergy 2007; 62:1342–1343.
4. Thakor AS, Burke A, Handfield-Jones S, Sinha A, Palmer M, Burns A. Toxic epidermal necrolysis and neutropaenia: complications of omeprazole. Australas J Dermatol 2009; 50:207–210.
5. Heaton NR, Edmonds EV, Francis ND, Bunker CB, Bowling JC, Morar N. Fatal toxic epidermal necrolysis due to lansoprazole. Clin Exp Dermatol 2004; 29:612–613.
6. Lobera T, Navarro B, Del Pozo MD, González I, Blasco A, Escudero R, et al. Nine cases of omeprazole allergy: cross-reactivity between proton pump inhibitors. J Investig Allergol Clin Immunol 2009; 19: 57-60.
7. Abdul Razzak E, Tomás M, Tornero P, Herrero T. Nine cases of allergy to omeprazole. J Investig Allergol Clin Immunol 2012; 22: 228-230.
8. Bonadonna P, Lombardo C, Bortolami O, Bircher A, Scherer K, Barbaud A, et al. Hypersensitivity to proton pump inhibitors: diagnostic accuracy of skin tests compared to oral provocation test. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 547-549.
9. Seçil Kepil Özdemir, İnsu Yılmaz, Ömür Aydın, Suna Büyüköztürk, Aslı Gelincik, Mustafa Demirtürk, Derya Erdoğdu et al. Immediate type hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: Usefulness of skin tests in the diagnosis and assessment of cross-reactivity. Allergy 2013; 68(8): 1008-1014.
10. Kepil Özdemir S, Öner Erkekol F, Ünal D, et al. . Management of Hypersensitivity Reactions to Proton Pump Inhibitors: A Retrospective Experience. Int Arch Allergy Immunol. 2016;171(1):54-60.
11. Laguna JJ, Bogas G, Salas M, et al.The Basophil Activation Test Can Be of Value for Diagnosing Immediate Allergic Reactions to Omeprazole. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018. doi: 10.1016/j.jaip.2017.12.001.
12. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Picher W, Demoly P. General considerations for skin test procedure in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 2002; 57: 45–51.
13. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. Br J Dermatol. 2013;168(3):555-62.
14. Caboni S, Gunera-Saad N, Ktiouet-Abassi S, Berard F, Nicolas JF. Esomeprazole induced DRESS syndrome. Studies of cross-reactivity among proton- pump inhibitor drugs. Allergy 2007; 62:1342–3.
15. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD An overview of their pharmacology, efficacy and safety. Pharmacol Res 2009; 59: 135-153.
16. Gouraud A, Vochelle V, Descotes J, Vial T. Proton pump inhibitor-induced neutropenia: possible cross-reactivity between omeprazole and pantoprazole. Clin Drug Investig 2010; 30: 559-563.
17. Garrido S, Cumplido JA, Rábano A, Martíez D, Blanco C, Carrillo T. Allergy to proton pump inhibitors: diagnosis and assessment of cross-reactivity. J Investig Allergol Clin Immunol 2008; 18: 140-141.
18. Sobrevia Elfau MT, Garcés Sotillos M, Ferrer Clavería L, Segura Arazuri N, Monzón Ballarin S, Colás Sanz C. Study of cross-reactivity between proton pump inhibitors. J Investig Allergol Clin Immunol 2010; 20:157–161.
19. Pérez Pimiento AJ, Prieto Lastra L, Rodríguez Cabreros MI, González Sánchez LA, Mosquera MR, García Cubero A. Hypersensitivity to lansoprazole and rabeprazole with tolerance to other proton pump inhibitors. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 707-708.
20. Tayman C, Mete E, Catal F, Tonbul A. Hypersensitivity reaction to omeprazole in a child. J Investig Allergol Clin Immunol 2009; 19: 64-79.
21. Garmendio Zallo M, Sánchez Azkarate A, Kraemer Mbula R, Liarte Ruano I, Nuñez Hernandez A, Cid de Rivera C. Cross reactivity among proton pump inhibitors: does it exists? Allergol Immunopathol (Madr) 2004; 32: 92-95.
22. Karabacak E, Kutlu A, Aydin E, Ozturk S.Hypersensitivity to lansoprazole with tolerance to other proton pump inhibitors: does cross-reactivity between proton pump inhibitors really exist? Allergol Immunopathol (Madr). 2013;41(2):136-7.
23. Confino-Cohen R, Goldberg A. Anaphylaxis to omeprazole: diagnosis and desensitization protocol. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96(1):33-6.

ANTİKOAGÜLAN ALERJİLERİ

- Antikoagülanlar yaygın olarak kullanılan ilaçlardandır. Heparinler, warfarin, direkt trombin inhibitörleri, antiplatelet ilaçlar bu grup ilaçlar arasında yer almaktadır.
- Heparinler yaygın olarak kullanılan ilaçlar olmasına rağmen, aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir. Fakat gelişen reaksiyonlar hasta hayatını ve verilecek olan tedavi kararını oldukça yakından etkilemektedir. Bu ilaçlar farklı kimyasal molekül yapılarına ve farklı aktivitelere sahiptir (1, 2).

HEPARİNLER

- Heparinler tromboembolik hastalıkların tedavisinde ve profilaksisinde kullanılan oldukça önemli antikoagülanlardır.
- Kimyasal olarak farklı molekül ağırlıktaki karbonhidratlar ile sülfatlanmışlardır.
- Heparinler, unfraksiyone heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), heparonidler (ör: danaparoid) ve pentasakkaritler (ör: fondaparinuks, idraparinuks) olarak sınıflandırılmaktadır.
- En sık görülen yan etkileri hemorajidir. Geç dönem yan etkileri ise osteroproz, alopesi, lipodistrofi ve reversibl karaciğer enzim yüksekliğidir (3, 4).
- Oldukça sık kullanılmalarına rağmen bu gruba bağlı alerjik reksiyonlar nadirdir. En sık görülen reaksiyon hücresel aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Deri altı uygulamadan sonra kutanöz gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları hastaların %7,5'ini etkilemektedir (1).
    - Genellikle bir hafta ile bir ay arasındaki duyarlanma sürecinden sonra hastada enjeksiyon bölgesinde gelişen eritamatöz plakla seyreden bazen de makülopapüler ekzantem, vezikül, bül şeklinde ortaya çıkan lezyonlardır. UFH ve DMAH uygulamasından sonra plak gelişimi daha sık görülmektedir (5).
    - Bu reaksiyonlar danaparoid ve pentasakkarid fondaparinux uygulamalarında ise daha az görülmektedir (6).
    - Ayırıcı tanıda lokal hematom, enfeksiyon (erizipel), kontakt dermatit (ör: dezenfektanlar), heparine bağlı deri nekrozu düşünülmelidir. Jeneralize makülopapüler lezyonlar, DRESS, Lyell sendromu, Baboon sendromu da olgu raporları şeklinde bildirilmiştir (7, 8).
- En ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları ise heparine bağlı trombositopeni (Tip 2: IgG antikor aracılı sitotoksik aşırı duyarlılık reaksiyonu) ve anafilaksidir.
    - Bu alerjik reaksiyonlar heparinin neden olduğu diğer alerjik reaksiyonlara göre daha az sıklıkta görülmektedir (9).
    - Subkutan ya da IV heparin uygulamalarından sonra palmoplantar kaşıntı, ürtiker, konjonktivit, rinit, astım ile seyreden erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları da raporlanmıştır (10).
- Heparine bağlı nekroz HIT tip 2'nin ağır formunun cilt tutulumudur. UFH ile tedavi edilen hastaların %1-4'ünde HIT gelişmektedir.
    - Heparine bağlı trombositopeni tip 2, diğer etiyolojiler dışlandıktan sonra, heparin tedavisi başlandıktan 5-10 gün sonra platelet sayısının <100.000 ya da bazal değerine göre %50 azalması olarak tanımlanmaktadır. HIT 2 tipik olarak heparin tedavisi başlandıktan 6-8 gün sonra gelişir.
    - Platalet sayısının birden azalması ile karakterizedir ve hastaların %50'inden fazlasında tromboemboli gelişebilir.
    - DMAH bağlı deri nekrozu HIT sendromunun bir parçasıdır (11). Fakat lokal travma gibi diğer faktörler ekarte edilmelidir.
    - HIT 2 lezyonlar enjeksiyon alanında ya da distal lokalizasyonlarda olabilir. Santral sinir sistemi ve böbrek gibi organlarda da tromboza neden olabilir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir (4).

HİRUDİNLER

- Hirudin, Hirudo medicinalis'ten elde edilen trombin spesifik inhibitörü olan bir proteindir. Desirudin ve lepirudin rekombinant hirudinlerdir.
- Tamamen farklı molekül yapılarına sahip oldukları için hirudinler ve heparinler arasında çapraz reaktivite

yoktur. Bu nedenle hirudinler heparinlere karşı gelişen alerjik reaksiyonlarda başarılı bir şekilde kullanılabilmektedirler (5).

- Lepuridine ilk maruziyette anafilaksi %0,015 (5/32500 hasta), tekrar maruz kalan hastalarda %0,16 (4/250 hasta) olarak saptanmıştır.
- Bu reaksiyonlar dakikalar içerisinde gelişmiş ve bazıları fatal olan ciddi anafilaksi tablosu oluşturmuştur (12, 13).
- Hirudin uygulanması ile gelişen egzematöz plak oluşumu, granülamatöz reaksiyonlar ve *arthus* benzeri reaksiyonlar da bildirilmiştir (14-16).

KUMARİN DERİVELERİ (WARFARİN)

- Oral antikoagülan kullanımına bağlı ekimoz, pupura, hemorojik nekroz, makülopapüler, veziküler ve ürtikeryal lezyonlar bildirilmiştir (17, 18).
- Kumarinlere bağlı deri nekrozu heparinlerden farklı olarak alerjik bir reaksiyon değildir. Yani tip 2 aşırı duyarlılık reaksiyonu ile oluşmamaktadır.
- Vitamin K antogonistleri, doğal koagülasyon inhibitörleri olan vitamin K bağlı proteinlerin (Protein C ve Protein S) düzeylerini azaltmaktadırlar. Bu proteinlerin yarı ömürlerinin kısa olması nedeniyle (6-8 saat) düzeyleri hızlı bir şekilde düşmekte, yarı ömürleri uzun olan diğer prokoagulan proteinler (II, IX, X) ise etkili hemostazı sağlamak için yeterli düzeylere ulaşmaları zaman almaktadır. Bu durum rölatif bir hiperkoagulabiliteye neden olmakta ve ciltte mikrovasküler trombotik komplikasyonlara yol açarak deri nekrozu ile sonuçlanabilmektedir (19).
- Makülopapüler ekzantem, ürtiker ve bülöz reaksiyonlar oldukça nadir olgu sunumları şeklinde rapor edilmiştir (5).

Tanı

- Heparin ve hirudinler ile deri prik, ID ve yama testleri yapılabilmektedir.
- Fakat deri nekrozu olan ya da HIT 2 düşünülen bir hastada deri testleri yapmak kontrendikedir. Çünkü çok az doz bile trombositopeninin alevlenmesine yol açabilmektedir (5).

Deri prik testi:

- Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olan olgularda dilüe edilmemiş ilacın ticari formu ile direkt prik testi uygulanır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri).**

İntradermal test:

- Eğer prik test negatif ise öyküdeki reaksiyonun şiddetine göre, 1/1000 dilüe edilmiş ID formu ile teste başlanabilir, maksimum non-irritatif ID test konsantrasyonu 1/10'dur (çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri) (5, 20).

Deri yama testi:

- Eritematöz plak, ekzantem gibi hücresel aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında deri prik ve ID testlerin geç okunması uygulanabilir. Deri yama testinin duyarlılığı düşük olmakla birlikte pozitiflikler saptanabilmektedir **(çok düşük/kuvvetlipozitif öneri)** (5, 10, 21, 22).

Subkutan provokasyon testi:

- Subkutan provokasyon test toleransı kanıtlanmak için önerilmektedir. IV provokasyon test pulmoner tromboemboli gibi acil durumlarda özel merkezlerde daha önceden tanımlanmış olan ilaç provokasyon test yöntemlerine göre deneyimli personellerle uygulanabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (23).
- HIT 2 için platalet agregasyon testi duyarlılığı çok düşüktür. Duyarlılığı ve özgüllüğü olan seratonin salınım testi, heparin induced platalet aktivasyon testi ve PF4 spesifik antikor tespiti testleri ise yalnızca özelleşmiş laboratuvarlarda yapılabilmektedir. Lokal deri reaksiyonunun histolojisi, hücresel aracılı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu ile deri nekrozu ayırıcı tanısında yardımcı olabilmektedir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (5).

Çapraz Reaktivite

- DMAH karşı gelişen erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonun raporlandığı bir olguda farklı DMAH preparatları arasındaki çapraz reaksiyon, pozitif deri testleri ile gösterilmiştir. Fondaparinuks, UFH, lepuridin ile deri testleri negatif saptanmış ve UFH ile fondaparinuks hasta tarafından tolere edilmiştir (24).

- Bir başka çalışmada enoksaparine karşı anafilaksi gelişen bir olgunun enoksaparinle yapılan deri testinde pozitiflik saptanmış. Diğer DMAH (Nadroparin, Dalteparin, Tinzaparin) ve UFH ile yapılan deri testleri negatif olmakla birlikte bu ilaçlarla yapılan provokasyon testleri pozitif saptanarak, DMAH'ların kendi aralarında ve UFH ile olan çapraz reaktivitesi gösterilmiştir (20).
- UFH ve DMAH karşı gelişen hücresel aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında çapraz reaktiviteler görülebilmektedir. Danaparoid ve UFH ile DMAH arasında da çapraz reaksiyon bildirilmiştir (6, 25).
- Heparine karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu görülen olguların %81'inde danaparoide karşı ve %45.5'inde pentasanpolisülfata karşı çapraz reaksiyon saptanmıştır (10, 21, 22).
- Bu sonuçlar farklı çapraz reaktivite paternleri olasılığını düşündürmektedir. Bu nedenle erken ve geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hastalarda tanısal amaçlı deri ve provokasyon testlerinin yapılması önerilmektedir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

Tedavi

- Heparinler tromboemboli gibi acil hastalıklarda kullanılan çok önemli ilaçlardır. Bu nedenle bu ilaçlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları bilinmeli ve erken tanı konularak tedavi alternatifleri düşünülmelidir.
- HIT 2 olguların hemen hemen tümünde heparin-platalet faktör 4 (PF4) kompleksine karşı IgG yapısında antikor oluşumu vardır. HIT 2'ye bağlı tromboembolik olaylar tespit edildiği zaman hemen heparin kesilmelidir.
- Tüm UFH ve DMAH ile HIT 2 antikor arasında çapraz reaksiyon bulunmaktadır. Bu nedenle hastalar çapraz reaktivitesi olmayan alternatif antikoagülanlar ile tedavi edilmelidir. Hirudinler, danaparoid ve fondaparinuks güvenli alternatifler olarak kullanılabilmektedirler **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (1, 26, 27).
- Faktör Xa inhibitörü olan fondaparinuks ultra-LMWH bir moleküldür. Yapısı heparin pentasakkarid dizisinin bir kopyasıdır. Düşük alerjik potansiyele sahiptir. Muhtemelen tamamen sentetik yapıda olması, çok düşük ağırlıklı olması ve farklı allerjenik epitoplarından dolayı heparinlerle çapraz reaktivitesi çok düşüktür.
- HIT 2 ve gecikmiş plakları olan olgularda ve heparin anafilaksisi olan olgularda fondaparinuks alternatif tedavi olarak önerilmektedir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (1, 28-31).
- Fakat dalteparin uygulamasından sonra dissemine egzantamatöz reaksiyonun geliştiği bir olguda, fondaparinuksun subkutan provokasyonunda pozitiflik saptanmış ve ID deri testi geç pozitifliği ve deri biyopsisi ile geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu doğrulanmıştır (25).
- Yine bir başka olguda nadroparin sonrası gelişen geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonun da fondaparinuks ile deri yama ve ID geç okuma negatif olmakla birlikte subkutan provokasyonda pozitiflik saptanmıştır [(29). Fakat bu iki olgu hirudinleri tolere edebilmiştir.
- Bu nedenle heparin ve heparanoidlere karşı gelişen reaksiyonlarda alternatif tedavide kullanılacak en güvenilir antikoagulanlar hirudinler gibi gözükmektedir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**) (1,25,29,32,33). Çünkü hirudinler polipeptit yapısında moleküller olduğu için kimyasal yapısı heparinlerden farklıdır (25).

KAYNAKLAR

1. Gonzalaez-Delgado P, Fernandez J. Hypersensitivity reactions to heparins. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2016; 1684): 315-322.
2. Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants. Blood 2005;105:453–463.
3. Hirsh J, Raschke R. Heparin and lowmolecularweight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:188S–203S. 3.
4. Verstraete M. Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins. Drugs. 1990;40:498–530.
5. Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. Allergy. 2006;61:1432–40.
6. Ludwig RJ, Schindewolf M, Alban S, Kaufmann R, Lindhoff-Last E, Boehncke WH. Molecular weight determines the frequency of delayed type hypersensitivity reactions to heparin and synthetic oligosaccharides. Thromb Haemost 2005;94:1265–1269.
7. Ha¨usermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? Contact Dermatitis 2004;51:297–310.

8. Harr T, Scherer K, Tsakiris D, Bircher AJ. Immediate type hypersensitivity to several low molecular weight heparins and tolerance of unfractioned heparin and fondaparinux. Allergy. 2006;61(6):787-8.
9. Warkentin TE. An overview of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome. Semin Thromb Hemost 2004;30:273–283.
10. Jappe U, Gollnick H. Allergy to heparin, heparinoids, and recombinant hirudin. Diagnostic and therapeutic alternatives. Hautarzt 1999;50:406–411.
11. Handschin AE, Trentz O, Kock HJ, Wanner GA. Low molecular weight heparin-induced skin necrosis-a systematic review. Langenbecks Arch Surg 2005;390:249–254.
12. Greinacher A, Lubenow N, Eichler P. Anaphylactic and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Circulation 2003;108:2062–2065.
13. Greinacher A, Eichler P, Albrecht D, Strobel U, Potzsch B, Eriksson BI. Antihirudin antibodies following low-dose subcutaneous treatment with desirudin for thrombosis prophylaxis after hip-replacement surgery: incidence and clinical relevance. Blood 2003;101:2617–2619.
14. Bircher AJ, Czendlik C, Langauer Messmer S, Mu¨ ller P, Howald H. Acute urticaria from subcutaneous recombinant hirudin. Evidence for an IgG-mediated hypersensitivity reaction. J Allergy Clin Immunol 1996;98:994–996.
15. Zollner TM, Gall H, Volpel H, Kaufmann R. Type IV allergy to natural hirudin confirmed by in vitro stimulation with recombinant hirudin. Contact Dermatitis 1996;35:59–60.
16. Smith KJ, Rosario-Collazo J, Skelton H. Delayed cutaneous hypersensitivity reactions to hirudin. Arch Pathol Lab Med 2001;125:1585–1587.
17. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. Br J Surg 2000;87:266–272. 33.
18. Essex DW, Wynn SS, Jin DK. Late-onset warfarin-induced skin necrosis: case report and review of the literature. Am J Hematol 1998;57:233–237.
19. Jorg I, Fenyvesi T, Harenberg J. Anticoagulant-related skin reactions. Expert Opin Drug Saf 2002;1:287–294.
20. Kavut AB, Koca E. Successful desensitization with un-fractionated heparin in a patient with heparin allergy and tolerance to fondaparinux. Asian Pac J Allergy Immunol. 2012;30(2):162-6.
21. Koch P. Delayed-type hypersensitivity skin reactions due to heparins and heparinoids. Tolerance of recombinant hirudins and of the new synthetic anticoagulant fondaparinux. Contact Dermatitis 2003;49:276–280. 53.
22. Nicolie B, Bonneau JC, Le Sellin J, Gay G, Leclere JM, Drouet M. Delayed hypersensitivity to heparins and heparinoids. Allerg Immunol (Paris) 2002;34:47–50.
23. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003;58:854–863.
24. Harr T, Scherer K, Tsakiris D, Bircher AJ. Immediate type hypersensitivity to several low molecular weight heparins and tolerance of unfractioned heparin and fondaparinux. Swiss Med Wkly 2005;135:0S17.
25. Hohenstein E, Tsakiris D, Bircher AJ. Delayed-type hypersensitivity to the ultra- low-molecular-weight heparin fondaparinux. Contact Dermatitis 2004;51:149–151.
26. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. Circulation 2004;110:e454–458.
27. Warkentin TE, Greinacher A. Heparininduced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:311S–337S.
28. Savi P, Chong BH, Greinacher A, Gruel Y, Kelton JG, Warkentin TE, et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparindependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. Blood 2005;105:139– 144.
29. Maetzke J, Hinrichs R, Schneider LA, Scharffetter-Kochanek K. Unexpected delayed-type hypersensitivity skin reactions to the ultra-low-molecular-weight heparin fondaparinux. Allergy 2005;60:413–415.
30. Maetzke J, Hinrichs R, Staib G, Scharffetter-Kochanek K. Fondaparinux as a novel therapeutic alternative in a patient with heparin allergy. Allergy 2004;59:237–238.
31. Schindewolf M, Scheuermann J, Kroll H, Garbaraviciene J, Hecking C, Marzi I, et al. Low allergenic potential with fondaparinux: results of a prospective investigation. Mayo Clin Proc. 2010;85:913-9.
32. Koch P, Mu¨ nßinger T, Rupp-John C, Uhl K. Delayed-type hypersensitivity skin reactions by subcutaneous unfractionated and low molecular-weight heparins: tolerance of a new recombinant hirudin. J Am Acad Dermatol 2000;42:612–619.
33. Schiffner R, Glaessl A, Landthaler M, Stolz W. Tolerance of desirudin in a patient with generalized eczema after intravenous challenge with heparin and a delayed-type skin reaction to high and low molecular weight heparins and danaparoid. Contact Dermat 2000;42:49.

DEMİR PREPARATLARI ALERJİLERİ

- Oral demir preparatları demir eksikliği anemisi tedavisinde sıklıkla kullanılan ve genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır.
- İlaç yan etkileri arasında en sık gastrointestinal sistem semptomları görülmektedir. Oral demir tuzlarına bağlı alerjik reaksiyonlar ise nadir görülmektedir.
- Jenaralize mikropapüler, püstüler ekzantem, fotodermatit, lenfositik perivaskülit gibi az sayıda olgu raporları bildirilmiştir (1-3).
- Fakat özellikle dekstran içeren intravenöz (IV) demir preparatları ile anafilaksi gibi ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (4, 5).
- Anafilaksiye neden olan molekülün demirin kendisinden ziyade dekstrana bağlı olduğu düşünülmektedir.
- Dekstran çeşitli büyüklükteki glukoz polimerlerinden oluşan bir moleküldür. Daha önceleri volüm genişletici olarak kullanılmalarına bağlı anafilaksi olguları da bildirilmiştir (5). Dekstran içeren IV demir preparatlarının serum hastalığı, miyalji, artralji, ateş, baş ağrısı ve lenfadenopati kliniği ile seyreden gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları gibi durumlara da yol açabileceği akılda tutulmalıdır (6).

Tanı

- Birçok ilaç gibi demir tuzları da düşük molekül ağırlıklı bileşiklerdir ve immünolojik hale gelmek için büyük moleküllere bağlanmaları gerekmektedir.
- Bu nedenle ilaç spesifik IgE'nin invitro belirlenmesi deri testine göre daha az duyarlıdır (7). Demir preparatlarına karşı gelişen erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında deri prik ve ID testler uygulanmaktadır.

Deri prik testi:

- Ferröz sülfat ile deri prik testi: 10 mg/ml, ID test: 0.01 mg/mL ve 0.1 mg/mL dozlarında uygulanır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (7).

İntradermal test:

- Ferröz laktat ile prik testi: 10 mg/ml, ID test: 0,01 mg/ml, 0,1 mg/mL ve 1 mg/mL irritatif olmayan dozlarda uygulanır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (7).

Deri yama testi:

- Ferröz sülfat %5 vazelin, Feröz proteinsüksinilat %5 vazelin, doğal ferrik protein %5 vazelin, feröz sülfat %5 vazelin konsantrasyon oranlarında uygulanır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (8).

Oral demir preparatları ile provokasyon testleri:

- Ferröz sülfat ile 20 mg (5 mg elemental demir eşdeğeri), 100 mg (25 elemental demir), 250 mg (50 elemental demir), 525 mg (125 elemental demir) dozlarında;
- Ferröz proteinsüksinilat ile 40 mg (2 mg elemental demir), 200 (10 mg elemental demir), 400 mg (20 mg elemental demir), 800 mg (40 mg elemental demir) dozlarında bir saat aralıklarla uygulanır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (8).

Çapraz Reaktivite

- Oral demir preparatlarından olan Ferröz sülfat, ferröz askorbat, ferröz laktat arasında çapraz reaktivite görülebilmektedir.
- Demir preparatlarının farklı koruyucu ve katkı maddesi içermelerine rağmen aynı kişide anafilaksinin bu farklı demir preparatlarına karşı gelişmesi demir tuzlarına karşı aşırı duyarlılık reaksiyonun geliştiğini ortaya koymaktadır.
- Bu hipotez farklı demir tuzlarıyla yapılan deri testleri arasında görülen çapraz reaktivite ile de ortaya konulmuştur (7, 8). Hem deri testleri hem de oral provokasyon testleri ile bu çapraz reaktivite gösterilmiştir (7).

Tedavi

- Son dönemlere kadar dekstran içeren IV demir preparatları sık olarak kullanılmaktaydı. Fakat anafilaksi ve ölüme yol açan ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sıklığı nedeni ile daha iyi tolere edilen, anafilaksi görülme riski düşük olan diğer IV demir preparatları tercih edilmeye başlanmıştır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (9).
- Ciddi anafilaktik reaksiyonlar yeni IV demir preparatlarında (demir sukroz ve sodyum ferrik glukonat) çok daha az oranda görülmektedir. En düşük risk ise demir sukrozda saptanmıştır (10).
- Oral demir preparatları arasındaki çapraz reaktivite riski nedeniyle öncelikle bu preparatlarla deri prik ve ID testler yapılmalı sonrasında deri testlerinde negatiflik saptanan preparat ile oral provokasyon testleri uygulanmalıdır. Eğer alternatif bir demir preparatı bulunamazsa bu demir preparatları ile desensitizasyon uygulanabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (7, 8).

- Türkiye'de bulunan alternatif demir preparatları aşağıdaki Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Türkiye'de bulunan demir preparatları (Kasım 2018)

İlaç ticari isim	İlaç etken madde	İlaç uygulama şekli
2 değerlikli (Ferro=Demir II) demir preparatları		
Ferro-sanol	Demir II glisin sülfat	Şurup, damla, draje, kapsül
Lösferron	Demir II glikonat	Effervesan tablet
Oroferon Depo	Demir II sülfat	Draje
Tardyferon	Demir II sülfat	Draje
Ferro zinc	Demir II fumarat + Çinko sülfat monohidrat	Şurup, kapsül
3 değerlikli (Ferrik=Demir III) demir preparatları		
Ferrum Hausmann	Demir III hidroksit polimaltoz	Damla, süspansiyon, film tablet, IM
Ferplex	Demir III protein süksinilat	Oral solüsyon
Maltofer	Demir III hidroksit polimaltoz	Oral solüsyon
Komfer	Demir III protein süksinilat	Oral solüsyon
Samson	Demir III amomyum sitrat	Şurup
Santafer	Demir III hidroksit polimaltoz	Şurup, IM
Solufer	Demir III hidroksit polimaltoz	Şurup
Ferimax	Demir III hidroksit polimaltoz	Oral solüsyon, IM
Ferlos	Demir III hidroksit polimaltoz	Şurup
Vegaferon	Demir III hidroksit polimaltoz	Oral solüsyon, film tablet
Veltifer	Demir III hidroksit polimaltoz	Oral solüsyon
Cosmofer	Demir III hidroksit dekstran	IV
Jectofer	Demir III sorbitol sitrik asit	IV
Venofer	Demir III hidroksit sükroz	IV
Ferinject	Demir III karboksimaltoz	IV

KAYNAKLAR

1. Ito A, Nomura K, Hashimoto I. Pustular drug eruption induced by ferrous fumarate. Dermatology. 1996;192:294-5.
2. Kawada A, Hiruma M, Noguchi H, Kimura M, Ishibashia A, Banba H, Marshall J. Photosensitivity due to sodium ferrous citrate. Contact Dermatitis. 1996;34:77.
3. Niemi KM, Kangas K. Non-thrombocytopenic purpura. Acta Dermatovener (Stockholm). 1978;58:337-42.
4. Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK, Kaupke CJ, Lim V Wish J. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. Am Journal of Kidney Diseases. 1996;28:529-34.
5. Bailey G, Strub R, Klein R, Salvaggio J: Dextran-induced anaphylaxis. JAMA 200:889–891, 1967.
6. Bielory L. Serum sickness from iron-dextran administration. Acta Haematol. 1990;83:166-8. Hamstra RD, Block Mh, Schocket AL. Intravenous iron dextran in clinical medicine. JAMA. 980;243:1727-31.
7. de Barrio M, Fuentes V, Tornero P, Sánchez I, Zubeldia J, Herrero T.Anaphylaxis to oral iron salts. desensitization protocol for tolerance induction. J Investig Allergol Clin Immunol. 2008;18(4):305-8.
8. Ortega N, Castillo R, Blanco C, Álvarez M, Carrillo T. Oral iron cutaneous reaction and successful desensitization. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;84:43-5.
9. Michael B, Coyne DW, Fishbane S, Folkert V, Lynn R, Nissenson AR, et al; Ferrlecit Publication Committee. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran Kidney Int. 2002 ;61(5):1830-9.
10. Bailie GR, Clark JA, Lane CE, Lane PL. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. Nephrol Dial Transplant. 2005 Jul;20(7):1443-9. Epub 2005 Apr 26.

AŞI ALERJİLERİ

Aşılara karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları nedensel faktöre göre altı kategoride incelenmektedir (1):

1) infeksiyöz ajanın komponentlerine
2) adjunanlara: aliminyum hidroksit
3) stabilizörlere: jelatin
4) koruyuculara: thiomersal
5) antibiyotiklere: neomisin
6) biyolojik kültür ortamındaki proteinlere: tavuk embriyo hücresi.

- Özellikle yumurta alerjisi gibi alerjik hastalıkları olan çocuklarda aşılarla alerjik reaksiyon riski nedeni ile aşı uygulamalarında problemler yaşanabilmektedir. Fakat uygun testler ve uygulamalarla alerjik çocukların aşılarının rutin aşı programındaki gibi güvenli bir şekilde uygulanabileceği gösterilmiştir **(orta-yüksek/ kuvvetli pozitif öneri)** (1-6).
- Hepatit B, difteri ve tetanoz toksoidi içeren aşılara bağlı ürtikeryal olmayan döküntüler, hafif-orta şiddette erken başlangıçlı olmayan ürtiker, anjioödem, geniş lokal inflamatuvar reaksiyonlar en sık görülen reaksiyonlardır (7).
- Anafilaksi, serum hastalığı, vaskülit, egzema gibi reaksiyonlar oldukça nadirdir. IgE aracılı anafilaksi, erken başlangıçlı ürtiker, anjioödem gibi alerjik reaksiyonlar aşının komponentleri olan toksoidlere, ovalbumine, jelatine ve pnömokokal antijen içeren aşılara karşı gelişebilmektedir. Dekstran içeren aşılar (BCG) ile anafilaksiler bildirilmiştir (8-13).
- Toksoid içeren aşı yapılan hastaların %5-13'ünde ürtiker, anjioödem ve tanımlanmamış döküntüler raporlanmıştır.
- Deri testlerinin erken ve geç okunması, spesifik anti-toksoid antikorlar ve provokasyon testleri sonucunda hafif-orta şiddetteki jeneralize reaksiyonların çoğunun yüksek bakteriyel komponentin neden olduğu nonspesifik inflamatuvar sistem aktivasyonu olduğu ve şüphelenilen aşıların booster enjeksiyonu çok iyi tolere ettiği ortaya konulmuştur (14).
- Fakat toksoidlere karşı ürtiker ve anjioödemle sonuçlanan immün kompleks ilişkili ve erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları da bildirilmiştir (148). Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olmayan ve ürtikeryal olmayan döküntüleri olan çocuklarda deri testlerinin erken ve geç okunma sonuçları negatif saptanmıştır. Bu çocuklar booster dozunu tolere edebilmişlerdir. HBV aşısına bağlı ürtiker, anjioödem ve astım gelişen olgular da bildirilmiştir. Bu olguların hepsinde deri testleri negatif saptanmış ve aşının booster injeksiyonunu tolere edebilmişlerdir (15).
- Tekli ya da kombine kızamık, kabakulak, kızamıkçık (MMR) aşıları, influenza aşıları değişen miktarlarda ovalbumin (MMR'de 0-1 ng/ml, influenzada 1-45 µg/ml) içerirler ve yumurta alerjisi olanlarda, bu aşılara karşı gelişen anafilaksiden sorumlu olabilirler (16, 19). Lavi ve ark. bu aşılarla yapılan deri testlerinde negatiflik saptanan tüm çocukların ovalbumin içeren bu aşıları tolere edebildiklerini göstermişlerdir.
- Bu aşılarla erken tip deri testi pozitifliği olan olguların çoğunda yumurtaya karşı ciddi reaksiyon öyküsü vardır. Deri testi negatif olan olguların çoğunun öyküsünde ise atopik dermatit, izole ürtiker ve/veya anjioödem gibi hafif ya da orta derece reaksiyon öyküsü bulunmaktadır (17).
- Anafilaktik reaksiyonlar jelatin içeren MMR aşılarına ve varisella gibi aşılara karşı da gelişebilmektedir. Bu aşılara karşı anafilaksi öyküsü olan hastaların bazılarının sonradan jelatin içeren gıdalara karşı da alerjisi geliştiği saptanmıştır.
- Ayrıca, erken başlangıçlı olmayan ürtiker, anjioödem ve ürtikeryal olmayan döküntüler jelatin içeren aşıların uygulandığı hastalarda rapor edilmiştir (18, 19).

Tanı

- Tekrarlayan abseleri olan çocuklarda tetanoz toksoidine karşı geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun tanısı tetanoz toksoidi ile ID testin geç yanıtı ile gösterilebilir.
- Arthus tip reaksiyonlarda serum spesifik antitoksoid antikorların (IgG, IgM) saptanması tanıda yardımcıdır. Reaksiyondan 3-4 hafta sonra en yüksek düzeyine ulaşır (15).
- Alüminyum hidroksit içeren aşılar özellikle subkutan nodüllere neden olabilmektedir. Alüminyum hidroksit

içeren aşılara bağlı persistan subkutan nodülleri olan kişilerde deri yama testi pozitifliğinin gösterildiği çalışmalar olmakla birlikte, yama testinde negatiflik daha fazla görülmektedir (20, 21).

- Dekstrana bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonun tanısında serumda yüksek olarak saptanan anti-dekstran antikorları (IgG, IgM) tanıya klinikle birlikte yardımcı olmaktadır (13). Fakat populasyonun büyük bir kısmında dekstrana karşı antikorlar gelişebilmektedir ve bunların çoğu da dekstran içeren aşıları tolere edebilmektedir (22). Bu nedenle öykü, tanıda oldukça önemlidir.
- Difteri ve tetnoz toksoidine karşı deri testleri ve CAP-RAST ile erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu tanısı konulabilmektedir (14,16). Pnömokokal aşıların uygulanmasına bağlı anafilaksi gelişen olgularda deri testi ve RAST CAP pozitifliğinin saptandığı gösterilmiştir (12).
- Jelatin içeren aşılarda jelatine bağlı bir alerji düşünülüyorsa, tanı jelatin içeren aşılar ve jelatin ile deri testlerinin erken okunması ve serum spesifik anti-jelatin IgE antikorlarının tespit edilmesi temelinde konulur (11, 18, 19).
- Yumurtaya karşı IgE aracılı ciddi alerjik reaksiyonu olan kişilere influenza aşısı uygulamadan önce aşılarla deri testinin erken okunması uygulanmalıdır. Deri testlerinde erken okumada pozitiflik saptanması durumunda aşı desensitizasyon protokolünde uygulanmalıdır.
- Aşılarla deri testleri, tehlikeli olmayan reaksiyonlarda ve yumurta deri prik testi ve/veya yumurta spesifik IgE negatif olanlarda da kullanışlı değildir **(orta/zayıf negatif öneri)** (6).
- Aşılara karşı gelişen anafilaksi gibi erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında deri testleri yarar sağlayabilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)**.

Deri prik testi:

- Direkt aşının kendisiyle (dilüe edilmemiş hali)

İntradermal test:

- Aşının 1/10 ve 1/100 dilüe formları ile uygulanır.

Deri testleri negatif saptanan olgularda aşı enjeksiyonuna bağlı alerjik bir reaksiyon beklenmemektedir (2).

Tedavi

- Aşılara karşı alerjik ve psödoalerjik reaksiyonları önlemek için çok detaylı bir öykü alınmalı; daha önceden jelatin, ovalbumin alerjisi, bir önceki aşı dozundaki reaksiyonun şiddeti, süresi ve tipi, şüphelenilen aşının özellikleri, aşının risk yarar oranı değerlendirilmelidir.
- Eğer aşının uygulanması ya da booster dozu kesin gerekli değilse aşı injeksiyonunun yapılmaması önerilmelidir (yüksek düzey IgM/IgG antikoru, aşının zorunluluğunun olmaması, yüksek reaksiyon riskine karşı düşük yararın olması) **(çok düşük/ kuvvetli negatif öneri)** (15).
- Aşılara karşı alerjik reaksiyonu kanıtlanmış ya da yüksek şüphe olan kişilerde, eğer aşı uygulanması zorunlu ise uygulanacak aşı alerjik reaksiyonlardan sorumlu olan bu maddeleri içermemelidir. Eğer böyle bir aşı bulunamıyorsa, reaksiyonun şiddetine ve süresine bağlı olarak tedavi düzenlenir. Multivalan aşılara karşı geniş lokal reaksiyonlar, booster immünizasyonda aşıların ardışık uygulanması ile iyi tolere edilmektedir. Aşıların IM uygulanması alüminyuma bağlı persistan nodüllerin tekrarlamasını önlemektedir (15).
- Yumurta alerjisi olan hastalarda MMR aşısının standart aşı takvimindeki gibi rutin şekilde uygulanması önerilmektedir. MMR karşı gelişen ciddi alerjik reaksiyonlar çoğunlukla MMR içinde bulunan jelatine karşı gelişmektedir. Bu nedenle MMR aşısı yumurtaya karşı ciddi alerjik reaksiyonu olan hastalara bile güvenle uygulanabilmektedir **(orta-yüksek/kuvvetli pozitif öneri)** (2, 3, 23).
- Yumurta alerjisi olanlarda, düşük ovalbumin içeren influenza aşıları (< 0,165 mcg/ml ovalbumin), aşı ile test yapılmasına gerek kalmadan sorunsuzca ve tedavi gerektirmeden uygulanabilmektedir; ancak yumurta ile çok ağır anafilaksi öyküsü olanlarda influenza aşısı ile deri testleri önerilmektedir **(orta/kuvvetli pozitif öneri)** (6). Trivalan inaktif influenza aşılarında ciddi yumurta alerjisi olsa bile aşının ikiye bölünmüş doz uygulamasına gerek duyulmadan aşı dozu uygulanabilmektedir **(orta-yüksek/kuvvetli pozitif öneri)** (5).

KAYNAKLAR

1. Eseverri JL, Ranea S, Marin A. Adverse reactions to vaccines. Allergol Immunopathol. 2003;31(3):125-38.
2. Sugai K, Shiga A, Okada K, Iwata T, Ogura H, Maekawa K, Yokota S. Dermal testing of vaccines for children at high risk of allergies. Vaccine. 2007 Apr 30;25(17):3454-63.
3. Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. Pediatrics Pediatrics. 2001 Feb;107(2):E27.
4. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs.N Engl J Med. 1995 May 11;332(19):1262-6.
5. Greenhawt MJ, Spergel JM, Rank MA, Green TD, Masnoor D, Sharma H, et al. Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;110(4):309.
6. Upton JE, Hummel DB, Kasprzak A, Atkinson AR. No systemic reactions to influenza vaccination in egg-sensitized tertiary-care pediatric patients. Allergy Asthma Clin Immunol. 2012;8:2.
7. Ponvert C, Scheinmann P. Vaccine allergy and pseudo-allergy. Eur J Dermatol. 2003;13(1):10-5.
8. Aukrust L, Almeland TL, Refsum D, Aas K. Severe hypersensitivity or intolerance reactions to measles vaccine in six children. Clinical and immunological studies. Allergy. 1980 Oct;35(7):581-7.
9. Baxter DN: Measles immunization in children with a history of egg allergy. Vaccine. 1996;14(2):131-4.
10. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. J Allergy Clin Immunol. 1993;91(4):867-72.
11. Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. J Allergy Clin Immunol. 1996 ;98:1058-61.
12. Ponvert C, Ardelean-Jaby D, Colin-Gorski AM, Soufflet B, Hamberger C, de Blic J, Scheinmann P. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine in child: a case-control study based on immediate responses in skin tests and specific IgE determination. Vaccine. 2001;19(32):4588-91.
13. Pönnighaus JM, Fine PE, Moreno C. Hypersensitivity to dextran in BCG vaccine. Lancet. 1991 Apr 27;337(8748):1039.
14. Gold M, Goodwin H, Botham S, Burgess M, Nash M, Kempe A. Re-vaccination of 421 children with a past history of an adverse vaccine reaction in a special immunisation service. Arch Dis Child. 2000;83(2):128-31.
15. Claude Ponvert, Smail Hadj-Rabia, Pierre Scheinmann. Allergy and Pseudoallergy to drugs and vaccines in children. W.J. Pichler. Drug hypersensitivity
16. Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA . Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine. J Pediatr. 1992 Jun;120(6):878-81.
17. Lavi S, Zimmerman B, Koren G, Gold R Administration of measles, mumps, and rubella virus vaccine (live) to egg-allergic children.. JAMA. 1990;263(2):269-71.
18. Sakaguchi M, Miyazawa H, Inouye S. Sensitization to gelatin in children with systemic non-immediate-type reactions to varicella vaccines. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;84(3):341-4.
19. Sakaguchi M, Miyazawa H, Inouye S. Specific IgE and IgG to gelatin in children with systemic cutaneous reactions to Japanese encephalitis vaccines. Allergy. 2001;56(6):536-9.
20. Netterlid E, Bruze M, Hindsén M, Isaksson M, Olin P. Persistent itching nodules after the fourth dose of diphtheria-tetanus toxoid vaccines without evidence of delayed hypersensitivity to aluminium. Vaccine. 2004;22(27-28):3698-706.
21. Bergfors E, Trollfors B, Inerot A. Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. Vaccine. 2003;22(1):64-9.
22. Hedin H, Richter W, Ring J Dextran-induced anaphylactoid reactions in man: role of dextran reactive antibodies.. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1976;52(1-4):145-59.
23. Martorell A, Alonso E, Boné J, Echeverría L, López MC, Martín F, Nevot S, Plaza AM; Food allergy committee of SEICAP. Position document IgE-mediated allergy to egg protein. Allergol Immunopathol (Madr). 2013 Jul 2. pii: S0301-0546(13)00140-7. doi: 10.1016/j.aller.2013.03.005.

FLUKONAZOL ALERJİSİ

- Flukonazol triazol grubu bir antifungaldir. Azoller antiprotozoal/antibakteriyel özellikleri olan nitroimidazol (metranidazol, ornidazol, tinidazol, seknidazol), antifungal özellikleri olan imidazol (ketakanazol, mikonazol, klotrimazol) ve triazol (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) gruplarından oluşmaktadır (1).
- Flukonazol ile hepatit, lökopeni, trombositopeni, gastrointestinal semptomlar, baş ağrısı gibi yan etkiler görülmekle birlikte anafilaksi ve fiks ilaç erupsiyonu, TEN, SJS, makülopapüler erüpsiyon, akut jeneralize ekzantamatöz püstülozis, anjioödem gibi alerjik reaksiyonlar da görülebilmektedir (2-9).

Tanı

- Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tanısal amaçlı uygulanacak flukanazol ile standardize deri testi metodu bulunmamaktadır. Flukonazol ile erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olan bir olguda 0,2 mg/ml flukonazol deri prik testi için non irritatif doz olarak uygulanmış ve sağlıklı kişilerde negatif iken bu olguda pozitif saptanmıştır (4, 10,11).
- Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında flukonazol daha önceden etkilenen alana %10 oranında vazelin ile dilüe edilerek uygulanabilmektedir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (11-13). Fakat deri yama testi duyarlılığı düşüktür (14).

Çapraz Reaktivite

- İmidazol grubu ile triazoller arasında çapraz reaktivite görülebilmektedir (15).
    - Fakat flukonazol ile fiks ilaç erupsiyonu gelişen ve topikal klotirimazolu tolere eden bir olgu da bildirilmiştir (16).
- Triazoller kendi aralarında da çapraz reaktivite gösterebilmektedir.
    - Ancak flukonazol ile makülopapüler lezyonlar gelişmiş bir olgu itrakonazolu sorunsuzca kullanabilmiştir (17).
    - Yine flukonazol ile makülopapüler lezyonlar gelişmiş bir olgu itrakonazolu sorunsuzca kullanabilmiştir (11).
    - Yapısal olarak benzer ve triazol grubunda olan flukonazol ile itrakonazol arasında çarpaz reaktivite gösterilirken imidazol grubundan olan ketokonazol ile çapraz reaktivite saptanmamıştır (17).
    - Flukonazol ile geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olup aynı grupta olmasına rağmen vorikonazolu tolere eden bir olgu da bildirilmiştir (18).
    - Flukonazol ile ateş, eozinofili ve MPE gelişen bir olguda da vorikonazolün tolere edildiği gösterilmiştir (19).
- İlginç olarak ornidazol ve flukanazole karşı fiks ilaç erupsiyonu gelişen fakat izokonazol, itrakonazol, ketokonazol ve metranidazolu tolere eden olgu raporları da mevcuttur. Burada azol grubu dışında başka bir ortak yapıya (propan 2-ol) karşı çapraz reaktivite geliştiği öne sürülmüştür (13).
- Ortak azol molekülü nedeni ile bu grup ilaçlar arasında çapraz reaktivite görülebilir. Fakat farklı antijenik epitoplar nedeni ile aynı grupta bile çapraz reaktivite görülmeyebileceği de akılda tutulmalıdır. Bu nedenle bu grup ilaçlarla fiks ilaç erupsiyonu geliştiğinde alternatif ilacı bulmak için deri yama testleri yapılmalı, test negatifliği durumunda oral provokasyon testleri uygulanmalıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (13).

Tedavi

- Öncelikle çapraz reaktivitesi olmayan azol grubu dışında bir antifungal alternatif tedavi olarak kullanılabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (18).
- Aynı ya da benzer grupta olup çapraz reaktivite riski olan ilaçlar için deri testleri ve provokasyon testleri ile alternatif ilaç bulunmaya çalışılır.
- Eğer kabul edilebilir bir alternatif tedavi yoksa flukonazol desensitizasyonu uygulanabilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (20).

KAYNAKLAR

1. Singhal N, Skarma PK, Kumar N, Dudhe R. Recent advancement of triazole derivatives and their biological significance. J Chem Pharm Res 2011; 3(2):126-133.
2. SM Grant, SP Clissold Fluconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficicial and systemic mycoses Drugs, 1990;39:877–916.
3. Craig TJ. Desensitization for fluconazole hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol. 1996;98:845– 846.
4. Neuhaus G, Pavic N, Pletscher M. Anaphylactic reaction after oral fluconazole. BMJ. 1991;302:1341.
5. Abbott M, Hughes DL, Patel R, Kinghorn GR. Angio-edema after fluconazole. Lancet. 1991;338:633.
6. Muñoz P, Moreno S, Berenguer J, Bernaldo de Quirós JC, Bouza E. Fluconazolerelated hepatotoxicity in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med. 1991;151:1020 –1021.
7. Fabre B, Albes B, Belhadjali H, Bazez J. Acute generalized exanthematous pustulosis due to fluconazole. Ann Dermatol Venereol. 2002;129:294–297.
8. Morgan JM, Carmichael AJ. Fixed drug eruption with fluconazole. BMJ. 1994;308:454.
9. Azon-Masoliver A, Vilaplana J. Fluconazole induced toxic epidermal necrolysis in a patient with HIV infection. Dermatology. 1993;187: 268–269.
10. Randolph C, Kaplan C, Fraser B. Rapid desensitization to fluconazole (Diflucan). Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100:616–617.
11. Di Leo E, Nettis E, Priore MG, Ferrannini A, Vacca A.Maculopapular rash due to fluconazole. Clin Exp Dermatol. 2009 Apr;34(3):404.
12. Heikkilä H, Timonen K, Stubb S. Fixed drug eruption due to fluconazole. J Am Acad Dermatol. 2000 May;42(5 Pt 2):883-4.
13. Bavbek S, Yilmaz İ, Sözener ZÇ. Fixed drug eruption caused by ornidazole and fluconazole but not isoconazole, itraconazole, ketoconazole and metronidazole. J Dermatol. 2013 Feb;40(2):134-5.
14. Noriaki Nakai1 and Norito Katoh1Fixed Drug Eruption Caused by Fluconazole: A Case Report and Mini-Review of the Literature. Allergology International. 2013;62:139-14.
15. Sehgal VN, Srivastava G. Fixed drug eruption (FİE): changing scenario of incriminating drugs. Int J Dermatol. 2006; 45(8):897-908.
16. Beecker J, Colantonio S. Fixed drug eruption due to fluconazole. CMAJ. 2012 Apr 3;184(6):675.
17. Gupta R, Thami GP. Fixed drug eruption caused by itraconazole: reactivity and cross reactivity. J Am Acad Dermtol 2008;58:521-2.
18. Pinto A, Chan RC. Lack of allergic cross-reactivity between fluconazole and voriconazole. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(4):1715-6.
19. Benjamin Lash D, Joliff J, Munoz A, Heidari A. Cross-reactivity between voriconazole, fluconazole and itraconazole. J Clin Pharm Ther 2016; 41(5): 566-567.
20. Jariwala S, Vernon N, de Vos G. A novel method of desensitization for fluconazole hypersensitivity in a patient with AIDS. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;106(6):542-3.

ALLOPURİNOL ALERJİSİ

- Gut sık görülen inflamatuvar eklem hastalığıdır ve insidansı gittikçe artmaktadır (1). Allopurinol, gut ve hiperürisemi tedavisinde 40 yılı aşkın süredir oldukça sık kullanılan, ürik asit sentezini inhibe ederek serum ürik asit düzeyini düşüren bir ilaçtır (2).
- Allopurinol genellikle iyi tolere edilen bir ilaç olmakla birlikte bazı hastalarda tedavi kesilmesini gerektiren yan etkilere neden olabilmektedir. Gecikmiş periferal nöropati, Gullian Barre Sendromu, lökopeni ya da trombositopeni gibi yan etkileri oldukça nadir (3).
- Allopurinol ile deri lezyonları ise daha sık görülmekte ve hastaların yaklaşık %2'sinde fiks ilaç erüpsiyonu, kaşıntılı makülopapüler ekzantem, minör vaskülit gibi ilacın kesilmesi ile düzelen aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açmaktadır (4-6).
- Bunların tersine Allopurinol hipersensitivite sendromu (AHS) gibi tanı ve tedavi gecikmesinde fatal sonuçlanabilen aşırı duyarlılık reaksiyonlarına da neden olabilmektedir. Bu semptomlar görüldüğü zaman ilacın kalıcı olarak kesilmesi gerekir. Çünkü çok düşük dozlarda bile tekrar maruziyet AHS'nin ortaya çıkmasına neden olabilir. Oldukça nadir görülen bu reaksiyon %20 oranında fatal seyretmektedir (7).
- Allopurinol hipersensitivite sendromu kriterleri:

  1- Net bir allopurinol maruziyet öyküsün olması

  2- Benzer klinik tabloyu oluşturan ilaç maruziyetinin olmaması

  3- Aşağıdaki majör kriterlerden en az ikisinin olması:

  a) Akut karaciğer hasarı,

  b) Böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi,

  c) Eritema multiforme, jeneralize makülopapüler ekzantem, jeneralize eksfoliyatif dermatit, TEN, SJS kriterlerine uyan ciddi deri lezyonları ya da yukarıdaki majör kriterlerin en az birisine ek olarak aşağıdaki minör kriterlerin en az birisinin olması:

  a) Yüksek ateş,

  b) Eozinofili,

  c) Lökositoz olarak tanımlanmıştır (8).
- Son dönemlerde yapılan çok merkezli bir çalışmada allopurinole bağlı SJS ve TEN olgularının sık görüldüğü saptanmıştır (9).
- Allopurinole bağlı SJS ve TEN gelişiminde ailesel yatkınlığın olması potansiyel genetik temelli immünolojik belirteçleri gündeme getirmiştir (10). HLA-B*5801 ile allopurinole bağlı SJS ve TEN arasında çok güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (11-13).

Tanı

- Allopurinole karşı gelişen geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında deri yama testleri allopurinol %1, %10 ve %20'lik vazelin konsantrasyonlarında uygulanmış fakat olguların tamamında negatif olarak saptanmıştır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (14).
- Yani deri yama testi negatifliği allopurinole bağlı geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarını dışlayamamaktadır. Sadece tek bir çalışmada, allopurinole karşı kutanöz cilt reaksiyonu gelişen 10 hastanın birinde deri yama testi pozitifliği saptanmıştır 815).

Çapraz Reaktivite

- Allopurinol metoboliti olan oksipurinol ürik asit sentez inhibitörüdür. Yapısı allopurinol ile benzerdir (16). Bu nedenle AHS gelişmiş kişilerin alternatif tedavi amaçlı oksipurinol kullanması kontrendikedir.

Tedavi

- Aslında allopurinol aşırı duyarlılığı gelişen hastaların çoğunda allopurinol tedavisini gerektirmeyen asemptomatik hiperürisemi saptanmıştır. Bu nedenle allopurinol devamı konusunda doktoru ile mutlaka konsülte edilmelidir (17).
- AHS gelişen hastalarda alternatif ilaçlar da kullanılabilmektedir. Normal ürik asit ekstraksiyonu olan hastalarda kullanılan bu ilaçlar ürikozürik grubu ilaçlardır (probenesid ve benzbromaron) (17).
- Diğer bir seçenek de ürikaz tedavisinin kullanılmasıdır. Ürikaz serum ürik asit düzeyini azaltmada oldukça etkili bir tedavidir. *Aspergillus*'tan elde edilen ürikazın asıl kullanım alanı kemoterapiye bağlı tümör lizis sonucu ortaya çıkan akut hiperüriseminin önlenmesidir. Bu tedaviler allopurinolun kullanımının kontrendike olduğu durumlarda akut hiperüriseminin tedavisinde alternatif tedavi olarak akılda tutulması gereken ilaçlardır (18-21).
- Febuksostat purin olmayan selektif ksantin oksidaz inhibitörüdür. Yapı farklılıkları nedeni ile çapraz reaktivite de olmamasından dolayı allopurinol hipersentivitesi olan hastalar için oldukça önemli bir tedavi alternatifidir (22,23). Febuksostat ABD'de bir

süspansiyon olarak satışa sunulmuştur fakat halen Avrupa'da bulunmamaktadır.

- Piperazin sitrat ve kalnasitrat gibi alkalizer ilaçlar idrar pH artırma yoluyla ürik asit atılımı artırarak etki göstermektedirler. Avrupa'da yaygın kullanım alanı olmasına rağmen allopurinol hipersentivitesi olan hastalarda alternatif tedavi olarak kullanımının gösterildiği olgu raporu sayısı oldukça azdır. AHS gelişen bir hastada kalnasitratın güvenli bir şekilde kullanıldığı gösterilmiştir (24, 25).
- Allopurinole alternatif tedavi yok ve hastanın mutlaka allopurinol alması gerekiyorsa, ağır olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarında desensitizasyon uygulanabilmektedir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (26-28).

KAYNAKLAR

1. Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Epidemiology of gout: is the incidence rising? J Rheumatol 2002;29: 2403–6.
2. Calogiuri G, Nettis E, Di Leo E, Foti C, Ferrannini A, Butani L. Allopurinol Hypersensitivity Reactions: Desensitization Strategies and New Therapeutic Alternative Molecules Inflammation & Allergy - Drug Targets, 2013, 12, 19-28.
3. Benito-Leon J, Porta-Etessam J. Guillain-Barre syndrome and allopurinol-induced hypersensitivity. Eur Neurol 2001;45:186–7.
4. Ramasamy SM, Korb-Wells CS, Kannangara DR, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systemic review of all published cases, 1950-2012. Drug Saf 2013; 36(10): 953-980.
5. Stamp LK, Day RO, Yun L. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. Nat Rev Rheumatol 2016; 12(4): 235-242.
6. McInnes, G.T.; Lawson, D.H.; Jick H. Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalized patients. Ann. Rheum. Dis., 1981, 40, 245-249.
7. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout N Engl JMed 2003;349:1647–55.
8. Singer J.Z.; Wallace S.L. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. Arthritis Rheum. 1986, 29, 82-87.
9. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. J Invest Dermatol 2008, 128(1):35-44.
10. Melsom R: Familial hypersensitivity to allopurinol with subsequent desensitization. Rheumatology (Oxford) 1999, 38(12):1301.
11. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci USA 2005, 102(11):4134-4139.
12. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al: A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenet Genomics 2008,18(2):99-107.
13. Ratchadaporn Somkrua, Elizabeth E Eickman, Surasak Saokaew, Manupat Lohitnavy, Nathorn Chaiyakunapruk. Association of HLA-B*5801 allele and allopurinolinduced stevens johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. BMC Medical Genetics 2011, 12:118.
14. Santiago F, Gonçalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). Contact Dermatitis. 2010 Jan;62(1):47-53.
15. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. Br J Dermatol 2005: 152: 968–974.
16. Lockard Jr. O, Harmon C, Nolph K, Irvin W. Allergic reaction to allopurinol with cross-reactivity to oxypurinol. Ann Intern Med 1976;85:333–5.
17. Thomas BardinCurrent management of gout in patients unresponsive or allergic to allopurinol Joint Bone Spine 71 (2004) 481–485.
18. Bomalaski JS, Clark MA. Serum uric acid-lowering therapies: where are we heading in management of hyperuricemia and the potential role of uricase. Curr Rheumatol Rep 2004;6:240–7.
19. Yim BT, Sims-McCallum RP, Chong PH. Rasburicase for the treatment and prevention of hyperuricemia. Ann Pharmacother 2003;37: 1047–54.
20. Richette P.; Bardin T. Successful treatment with rasburicase of a tophaceous gout in a patient allergic to allopurinol. Nat. Clin. Pract. Rheumatol., 2006, 2, 338-342.
21. Wipfler-Freibmuth E, Dejaco C, Duftner C, Gaugg M, Kriessmayr-Lungkofler M, Schirmer M. Urate oxidase (rasburicase) for treatment of severe acute gout: a case report. Clin. Exp. Rheumatol., 2009; 27: 658-660.
22. Yu KH. Febuxostat: a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in gout. Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov. 2007; 1:69-75.
23. Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. J Rheumatol., 2011; 38: 1957-1959.
24. Calogiuri G, Satriano F, Muratore L, Valacca A, Nettis E, Di Leo E, Vacca A. Therapeutic alternatives in a patient with DRESS syndrome induced by allopurinol. J. Invest. Allergol. Clin. Immuno. 2009; 19:333-334.
25. Gianfranco Calogiuri, Eustachio Nettis, Elisabetta Di Leo, Caterina Foti, Antonio Ferrannin, Lavjay Butani. Allopurinol Hypersensitivity Reactions: Desensitization Strategies and New Therapeutic Alternative Molecules Inflammation & Allergy - Drug Targets. 2013; 12: 19-28
26. Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, Paton TW. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. Arthritis Rheum 2001;44:231–8.
27. Fam AG, Lewtas J, Stein J, Paton TW. Desensitization to allopurinol in patients with gout and cutaneous reactions. Am J Med 1992;93:299–302.
28. Dursun AB, Şahin OZ. Allopurinol desensitization with a 2 weeks modified protocol in an elderly patients with multiple comorbidities: a case report. Allergy Asthma Clin Immunol 2014;10(1): 52.

İNTRAVENÖZ İMMÜNOGLOBULİN ALERJİSİ

- Biyolojik bir ajan olan intravenöz immünoglobulin (IVIG), immün yetmezlik ve birçok otoimmün hastalık başta olmak üzere oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir.
- IVIG ilaç reaksiyonları hastaların %10'nunda gelişir ve genellikle hafif reaksiyonlardır. IVIG bağlı ürtiker, makülopapüler geçici döküntüler, likenoid kutanöz erüpsiyon, alopesi ve vaskülit gibi dermatolojik yan etkiler çok nadir olarak görülmektedir (81).
- Fakat IVIG ile anafilaksi, renal yetmezlik, serebrovasküler hastalık, miyokardiyal infarktüs gibi ciddi komplikasyonlar da bildirilmiştir (2, 3). IVIG karşı gelişen reaksiyonlar sistemik ya da organ spesifik olarak sınıflandırılmaktadır.
- En sık saptanan organ spesifik IVIG reaksiyonu ise baş ağrısı, migren, aseptik menenjitis sendromu gibi nörolojik bulgulardır.
- Konstitüsyonel semptomlar ya da sistemik reaksiyonlar (halsizlik, ateş, üşüme, titreme, flushing, iştahsızlık, artralji, myalji, grip benzeri belirtiler, anafilaktoid semptomlar) bir ya da daha fazla organla ilişkili olabilmektedir (4).
- Jeneralize IVIG reaksiyonların şiddeti ise değişkenlik gösterebilmektedir. İlacın kesilmesini gerektirecek reaksiyonların hastaların %1'inden daha azında görüldüğü bildirilmiştir. IVIG ile anafilaksi oranı %0.007'den daha az saptanmıştır (5).

Tanı

- Özellikle yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) olan hastalarda IgG anti-IgA antikorları, anafilaktik IVIG reaksiyonları ile ilişkilendirilmiştir.
- CVID hastalarının %10-25'inde IgG anti- IgA antikorları tespit edilmiştir (3, 6).

Tedavi

- IVIG uygulanmasına bağlı hafif reaksiyonlar ilaç kesilmesini genellikle gerektirmez. Fakat semptomlar gerileyene kadar kesilir ya da infüzyon hızı yavaşlatılır. Bir sonraki infüzyon çok daha yavaş verilir **(düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.
- Eğer bu durum yeterli gelmez ise nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve H_1 reseptör blokörleri verilir. Bu tedavi de yetersiz kalırsa sistemik steroidler ve H_2 reseptör blokörleri tedaviye eklenir **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (7).
- Ciddi sistemik reaksiyonlarda IVIG yerine subkutan immünoglobulin tercih edilebilir. Subkutan immünoglobulin ile ciddi sistemik reaksiyonlar IVIG'e göre çok daha düşüktür.
- IVIG karşı anafilaksi gelişmiş ve anti-IgA antikorları pozitif olan hastalar subkutan immünoglobulini tolere edebilmektedir (8).
- Subkutan immünoglobulinlerin uygulanması dışında, kandan tüm IgA moleküllerinin uzaklaştırılmış olduğu IV IgG'lerin kullanılması, IV IgG moleküllerinin ex-vivo olarak otolog plazma ile kullanılması gibi alternatif tedavi yaklaşımları da önerilmektedir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (9-12).

KAYNAKLAR

1. Nydegger UE, Sturzenegger M. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. Drug Safety 1999;21:171-85.
2. Caress JB, Kennedy BL, Eickman KD. Safety of intravenous immunoglobulin treatment. Expert Opin Drug Saf. 2010;9(6):971-9.
3. Williams SJ, Gupta S. Anaphylaxis to IVIG. Arch Immunol Ther Exp 2017; 65(1):11-19.
4. Immune Deficiency Foundation. Treatment experiences and preferences of patients with primary immune deficiency diseases: first national survey, 2003. Available at: http://www.primaryimmune.org/publications/surveys/Treatment_Experiences_and_ Preferences_(2003).pdf). Accessed September 22, 2008.
5. Brennan VM, Salome-Bentley NJ, Chapel HM. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. Clin Exp Immunol 2003;133:247-51.
6. Horn J, Thon V, Bartonkova D, Salzer U, Warnatz K, Schlesier M, et al. Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. Clin Immunol 2007;122:156-62.
7. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(6):1238-9.
8. Sloand EM, Fox SM, Banks SM, Klein HG. Preparation of IgAdeficient platelets. Transfusion 1990; 30:322–6.

9. Win N, Hambley H, Heaton N, Williams R. Transfusion support for a patient with severe common variable immunodeficiency with anti-IgA undergoing orthotopic liver transplantation. Vox Sang 1997; 72:251.
10. Cunningham-Rundles C, Zhou Z,Mankarious S, Courter S. Longterm use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. J Clin Immunol 1993; 13:272–8.
11. Gardulf A, Hammarström L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. Lancet 1991; 338:162–6.
12. Salama A, Temmesfeld B, Hippenstiel S, Kalus U, Suttorp N, Kiesewetter H. A new strategy for the prevention of IgA anaphylactic transfusion reactions. Transfusion 2004; 44:509–11.

İlaç Desensitizasyonu

BÖLÜM 4

- Genel İlkeler
- Nonsteroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar
- Beta Laktam Antibiyotikler
- Beta Laktam Dışı Antibiyotikler
- Biyolojik Ajanlar
- Kemoterapötikler (Erişkinde)
- Kemoterapötikler (Çocuklarda)
- Diğer İlaç Grupları

GENEL İLKELER

- Bir bireyin alerjik olduğu bir ilacı kullanabilir duruma getirilmesi için yapılan işlem "desensitizasyon" olarak tanımlanır. Başarılı işlem sonrasında alerjik olunan ilaca karşı tolerans gelişir (1-10).
- Oluşan tolerans geçicidir, ilaç kullanılmaya devam edildiği sürece devam eder. Doz aralığı ilacın yarı ömrünün iki katını geçtiğinde tolerans durumu kaybolur.
- İlaç desensitizasyonu, hiposensitizasyon olarak da tanımlanır. "İlaç provokasyon testi", "kademeli doz artışı", "test dozu" olarak adlandırılan işlemler, çeşitli amaçlarla yapılan ilaç yükleme testleridir (Tablo 1). Bu işlemlerde ilaca alerji olup olmadığı test edilir, ilaca tolerans geliştirilmesi hedeflenmez. Dolayısı ile desensitizasyondan farklıdır. Ancak bu işlemlerde doz/basamak sayısı 5'i geçerse tolerans durumu gelişmesi söz konusu olabilir (9-11).
- Önceki öykü IgE aracılı veya T hücre aracılı reaksiyon ise gerçekleştirilen desensitizasyon sonucu oluşan tolerans antijene (sadece sorumlu ilaca) spesifiktir. İmmünolojik olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonları için yapılan desensitizasyonda (örneğin aspirin desensitizasyonu) ilaç düzenli kullanılmaya devam edildikçe yapısal olarak benzeyen diğer ilaçlara da (diğer COX-1 inhibitörleri) tolerans gelişir (7-13).
- Desensitizasyon öncesi her hastada yapılması gereken bazı uygulamalar vardır (Tablo 2).

Endikasyon (7-13)

- Bir hastalığın acil olarak tedavi edilmesi veya korunma amaçlı tedavi uygulanması gereken bir durumun olması.
  - o Alerji öyküsü olan ilaca alternatif olmadığında ya da mevcut alternatif ilaçların sorumlu ilaç kadar etkili olmadığında önerilir (Şekil 1, Tablo 3).
- Önceki öykü desensitizasyon kararında önemlidir. Alerjik olunan ilaç ile önceki öykü,
  - o Tip 1 IgE aracılı reaksiyon veya
  - o Tip 4 reaksiyonlardan MPE ile FİE ise veya
  - o Non-alerjik ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu ise desensitizasyon düşünülür (Tablo 3).

Mutlak Kontrendikasyonlar (7-13) (Tablo 4)

- Sorumlu ilaç ile önceki öykünün Tip 2, Tip 3 immün reaksiyonlar ile ciddi Tip 4 reaksiyonlar (SJS, TEN, AGEP gibi) gibi yaşamı tehdit edici reaksiyonlar ile uyumlu olması durumunda desensitizasyon önerilmez.
- Literatürde SJS tanılı bir olguda sulfometaksazol ile indüklenen hepatit durumunda gerçekleştirilen başarılı desensitizasyon bildirimleri söz konusudur. Desensitizasyonda beklenen yarar, zararın üstünde olduğu için işlemin gerçekleştirildiği bildirilmiştir (10).

Tablo 1. Test dozu, desensitizasyon ve ilaç provokasyon testi arasındaki farklılıklar

	İlaç provokasyon testi	***Graded challenge*** **"Test dozu"**	**Desensitizasyon**
İlaca aşırı duyarlılık durumu	Bilinmiyor /şüphe var	Bilinmiyor/şüphe düşük	Biliniyor/şüphe yüksek
Amaç	Aşırı duyarlılığı kanıtlamak veya/dışlama	Aşırı duyarlılığı dışlamak	Tolerans geliştirmek
Test zamanı	Elektif şartlarda	Tedavi gerektiği dönem	Tedavi gerektiği dönem
İmmün sistem üzerine etki	Yok	Yok	Geçici tolerans gelişir
Alerjik reaksiyon riski	Var	Beklenmiyor (düşük olasılık)	Var
Başlangıç dozu	1/10.000-1/10	1/100-1/10	1/1.000.000-1/100
Basamak sayısı	Maksimum 5	Maksimum 5	Minimum 6 genelde ≥10 un üstünde
Reaksiyon gelişince	İşlem sonlandırılır	İşlem sonlandırılır	İşleme ara verilir, tedavi edilir ve devam edilir

Relatif Kontrendikasyonlar (7-13)

- Altta yatan hastalığın stabil olmaması (astım, KOAH, kalp yetmezliği, ürtiker gibi), FEV_1 düzeyinin 1.5 lt'nin altında olması, beta-bloker ilaç kullanımı, desensitizasyon işlemi sırasında ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının daha ciddi olması için risk oluşturur. Bu nedenle desensitizasyon öncesi hasta en az 24-48 saat beta-bloker tedaviye ara vermiş olmalıdır. Yanı sıra kontrol altında olmayan hastalığına yönelik uygun tedaviler yapılarak hastanın klinik durumu kontrol altına alınmaya çalışılmalıdır.

İşlem Öncesi Yapılması Gerekenler (7-13)

- Desensitizasyon öncesi hastanın ayrıntılı anamnezi alınmalı ve fizik incelemesi yapılmalıdır.
- Geç tip reaksiyon öyküsü durumunda planlanan desensitizasyon öncesi hastada reaksiyonun hafif şiddette olarak tanımlanan MPE veya FİE oluşundan emin olunması, bir diğer deyişle ciddi reaksiyonların (SJS, TEN, DRESS, gibi) dışlanması gerekir (10).
- Bu kapsamda deri, mukozal alanlar, lenf nodları ve iç organların (karaciğer, dalak büyüklüğü gibi) ayrıntılı muayenesinin yapılması gerekir (10).
- Yanı sıra tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, inflamasyon belirteçleri (CRP, sedimentasyon gibi) gibi laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır (10).
- Desensitizasyonun monitörizasyonunda da ateş, kan basıncı ve mukozal alan muayenesi ayrıntılı yapılmalıdır.
- Desensitizasyon öncesi ve süresince hasta düzenli olarak kullandığı ilaçlara (beta-bloker dışında) devam etmelidir.
- Desensitizasyon öncesi endikasyon ve kontrendikasyonlar ile ilgili olarak dosyada gerekli notlar yer almalıdır.
- İşlem ciddi reaksiyon riski taşıdığından dolayı acil tedbirlerin alındığı hastane koşullarında, bu konuda deneyimli alerji/klinik immünoloji uzmanlarının kararı ile yapılmalıdır.

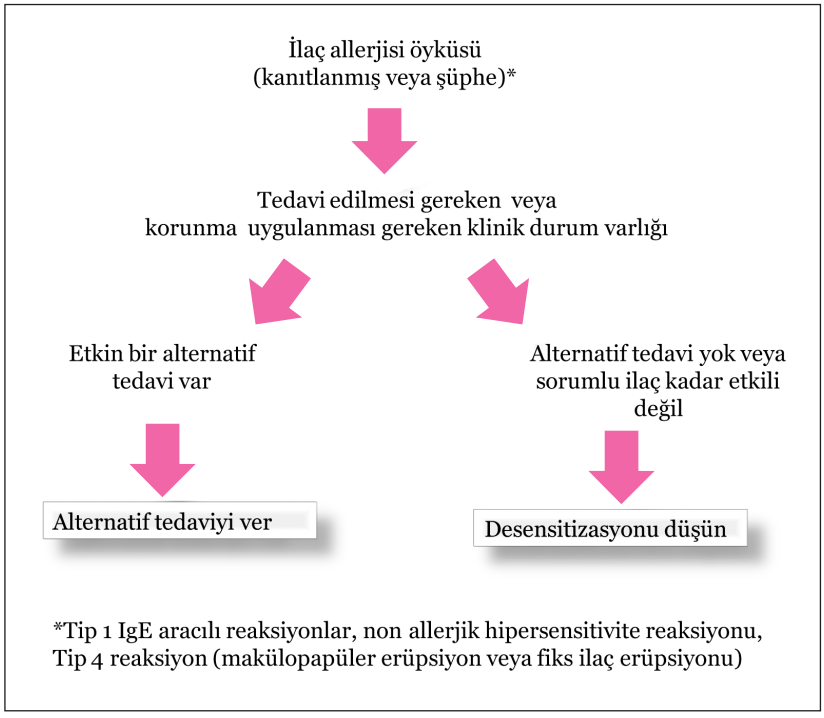
Tablo 2. İlaç desensitizasyonu yapılırken değerlendirmede mutlaka göz önüne alınması gereken uygulamalar

Endikasyonun doğru belirlenmesi • Tedavi edilmesi gereken veya korunma için ilaç uygulaması gereken bir klinik durum bulunduğundan emin olunması • Bu durumu tedavi edebilmek için alternatif ilaç bulunmaması veya alternatif ilacın sorumlu ilaç kadar etkili olmaması • Önceki hikayenin Tip 1 reaksiyon, alerjik olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonu veya Tip 4 reaksiyon (sadece makülopapüler erüpsiyon ve fiks ilaç erüpsiyonu) ile uyumlu olması
Kontrendikasyonların iyi değerlendirilmesi
Hasta emniyetinin sağlanması • Onam alınması • Desensitizasyonun hastane koşullarında uygun ortamda yapılması • Acil tedbirlerin hazırlığının gözden geçirilmesi, desensitizasyon yapacak ekibin görev tanımının önceden belirlenmesi • Dosyaya gerekli tüm bilgilerin kaydedilmesi • Protokolün desensitizasyon ekibine anlatılması, yapılacakların önceden belirlenmesi
Protokolün ve sürecin belirlenmesi • Uygun protokol seçilmesi (en az 10 olguda başarılı sonuç elde edilmiş protokollerin tercih edilmesi) • Hastanın birebir gözlem altında tutulması, kayıtların düzenli yapılması • Reaksiyon gelişmesi durumunda öncelikle desensitizasyonun hemen sonlandırılması • Ortaya çıkan klinik tablonun tedavi edilmesi • Ciddi reaksiyon durumunda desensitizasyon kararının gözden geçirilmesi • Gelişen reaksiyona göre doz modifikasyonuna karar verilmesi • Başarılı desensitizasyon sonrası tedavi devam edecekse olağan dozlarda devam edilmesi • Protokole ilacın yarı ömrünün iki katı kadar süre ara verildiğinde desensitizasyon durumunun kaybolduğunun bilincinde olunması

- İşlem öncesi hasta veya çocuk hastaların ebeveynleri, desensitizasyon hakkında bilgilendirilmeli ve imzalı onamları alınmalıdır.
- Hastalar işlem sırasında monitörize edilmeli ve sürekli tıbbi gözetim altında olmalıdır.

Tablo 3. Önceki reaksiyonun etiyopatogenezine göre desensitizasyon endikasyonu ve kontrendikasyonları

Reaksiyon kategorisi	Klinik	Desensitizasyon
Tip I (IgE)	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	Yapılabilir
Non-immünolojik	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	Yapılabilir
Tip II (IgG ve kompleman)	Hemolitik anemi Trombositopeni Nötropeni Nefrit	Kontrendike
Tip III (IgG İmmün kompleks)	Serum hastalığı Ateş Vaskülit	Kontrendike
Tip IV (a-d)	Kontakt dermatit, makülopapüler ve büllöz ekzantemler, FDE, hepatit, AGEP	FİE/MPE (Diğerlerinde kontrendike)



Şekil 1. Desensitizasyon kararı alınmasında gereken basamaklar.

- Hızlı desensitizasyon resüsitasyon olanaklarının olduğu hastane koşullarında yapılmalıdır. Gerek olduğunda hasta yoğun bakıma alınmalıdır. Önceki öyküsü ciddi anafilaksi olan olguların desensitizasyon işlemi yoğun bakım koşullarında yapılmalıdır. Antibiyotik desensitizasyonu gereken hastaların genel durumu çok düşkün olabilir. Bu gibi genel durum düşkünlüğü olan olguların da desensitizasyon işleminin yoğun bakımda uygulanması gerekir.
- Yavaş desensitizasyon hastane ortamında acil tebdirlerin bulunduğu ve deneyimli uzmanların bulunduğu ortamlarda gerçekleştirilmelidir.
- Desensitizasyon öncesinde premedikasyon uygulanıp uygulanmayacağı konusunda karar verilmeli ve uygulanacak protokol seçilmelidir.
- Desensitizasyon planı yapılırken öncelikle literatürde mevcut ve başarılı sonuç sağlamış protokoller arasından seçim yapılması uygundur. En az 10 hastada başarı ile uygulanmış olan protokollerin seçilmesi önerilir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Desensitizasyon işleminde yer alacak ekip, hasta, endikasyon, işlem ve takip konusunda önceden bilgilendirilmeli ve görev dağılımı net olmalıdır. Hemşireler işlem devam ettiği müddetçe ortamda bulunmalı ve hastayı yakın takip altında tutmalıdır. Alerjik hastalıklar uzmanı ihtiyaç anında hızla ulaşılabilecek durumda olmalıdır.
- Acil ilaçlar ve diğer acil yardım malzemeleri gözden geçirilmeli ve işlem günü eksik bulunmadığından emin olunmalıdır.

Desensitizasyon Yöntemi (7-13)

- Desensitizasyon "**hızlı**" ve "**yavaş**" desensitizasyon şeklinde iki ana yöntemle yapılır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (Şekil 2, Tablo 5).
- Hızlı desensitizasyonda, ilaç 15-60 dakika doz aralıkları verilerek işlem birkaç saat içinde tamamlanır. Hızlı desensitizasyon, sorumlu ilaç ile önceki öykünün erken tip reaksiyon olması (Tip 1 IgE aracılı reaksiyon ile non-alerjik aşırı duyarlılık reaksiyonu) **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** ile bazı geç tip reaksiyonlarda (MPE ve FİE gibi) yapılabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.

Tablo 4. Desensitizasyon için kontrendike durumlar

Mutlak kontrendikasyonlar • Mevcut klinik durumu tedavi edebilecek etkili bir alternatifin olması • Sorumlu ilaç ile önceki öykünün aşağıdaki durumlardan biri olması o Tip 2, Tip 3 immün reaksiyonlar o Ciddi Tip 4 reaksiyonlar (SJS, TEN, AGEP) gibi)
Rölatif kontrendikasyonlar • Altta yatan hastalığın stabil olmaması (astım, KOAH, kalp yetmezliği, ürtiker gibi), • FEV_1 düzeyinin 1.5 lt'nin altında olması, • Beta-bloker ilaç kullanımı

Tablo 5. Hızlı ve yavaş desensitizasyonun karşılaştırılması

	Hızlı desensitizasyon	Yavaş desensitizasyon
Endikasyon	Erken tip reaksiyonlar (IgE aracılı ve alerjik olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonu) Geç tip reaksiyon (MPE, FİE)	Geç tip reaksiyon (MPE, FİE)
Uygulama yolu	Sıklıkla oral,veya IV	Sıklıkla oral
Başlangıç dozu	1/100.000-1/100	Değişken
Doz aralığı	15 dakika-30 dakika (3 saat*)	Saatler-günler

*Bazı non-alerjik aşırı duyarlılık reaksiyonları için (aspirin desensitizasyonu)

- Yavaş desensitizasyonda doz artırımı saatler-günler içinde yapılır. Desensitizasyonun tamamlanması günler sürer. Yavaş desensitizasyon, önceki öykü T hücre aracılı geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ise (MPE ve FİE) önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

Hızlı Desensitizasyon (8,9,11,13)

İlaçlar

- En sık olarak BL antibiyotikler, BL dışı antibiyotikler, aspirin, insülin, heparin, kemoterapötik ilaçlar, biyolojik ajanlar ile hızlı desensitizasyon protokolleri bildirilmiştir (8,11,14-46).

Premedikasyon

- Hızlı desensitizasyonun başarılı seyretmesinde premedikasyon yarar sağlayabilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)**. H1 bloker, sistemik kortikosteroid, aspirin, montelukast gibi ilaçlar işlemden önce verilebilir (8,9,11,12,47).

Uygulama yolu

- Oral, parenteral, konjunktival veya diğer yollarla desensitizasyon yapılabilir. Bazı durumlarda iki veya daha fazla farklı yöntem kombine edilebilir (8,9,11,12).

Protokol seçimi

- Desensitizasyon planı yapılırken öncelikle literatürde mevcut ve başarılı sonuç sağlamış protokoller arasından seçim yapılması uygundur. En az 10 hastada başarı ile uygulanmış olan protokollerin seçilmesi önerilir (8,9,11,12).

- Sorumlu ilaç ile literatürde desensitizasyon protokolü yoksa "hızlı desensitizasyon" için Castells ve ark.nın 3 şişe (dilüsyon), 12 basamak desensitizasyon protokolü uygulanabilir **(orta/kuvvetli pozitif öneri)** (Tablo 6) (8,9,11,12).

- 3 şise (dilüsyon), 12 basamak desensitizasyon protokolünde sulandırmalarda tam doz, 1/10 ve 1/100 dozların yer aldığı üç farklı ilaç dilüsyonu elde edilir (Tablo 6). Dilüsyon hazırlanırken ilacın etkileşimi ve/ veya sulandırma özellikleri göz önüne alınır. İlaç ile öykü çok ciddi anafilaksi ise 4. dilüsyonda (1/1000 dilüsyon) hazırlanarak 16 basamaklı protokol uygulanabilir.

- Başlangıç dozu: Tedavi edici dozun 1/100.000 ile 1/100 ü arası dozdan başlanır. Öyküde anafilaksi varsa 1/1.000.000 dozdan başlanır.

- Doz aralıkları: 15 dakika-1 saat

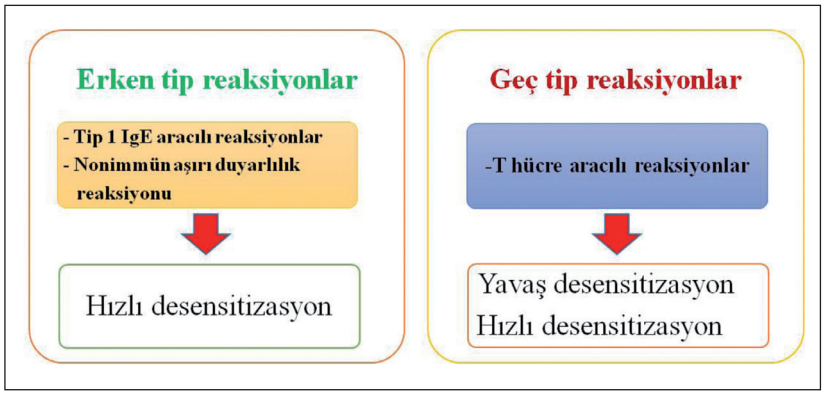
- Doz artırımı: 2-2,5 kat artırılır. Doz artışı 2,5 katı geçmemelidir. Genelde şişe değişimlerinde 2,5 katlık artış olur. Bu artışlar, *in vitro* çalışmaların sonucuna göre mast hücre degranülasyonuna neden olmayan dozlar üzerinden önerilmiştir.

- Desensitizasyonda doz sayısı değişmekle birlikte önceki öykü Tip 1 IgE aracılı reaksiyon ise genelde 12 basamak, -non-alerjik reaksiyon ise en az 5 basamaktan oluşur. Çok duyarlı hastada 16 basamaklık protokol uygulanabilir **(orta-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

İşlem sırasında doz ayarlaması

- Desensitizasyon sırasında %30-80 oranında reaksiyon gelişebilmektedir. Bu reaksiyonların çoğunluğu hafif ve tedavi ile kontrol altına alınabilen reaksiyonlardır.

- Genelde en çok reaksiyon en konsantre olan son şişede ve son dozlarda görülür.



Şekil 2. Önceki reaksiyona göre uygulanan desensitizasyon yöntemleri.

- Doz modifikasyonu yapılıp yapılmayacağına, reaksiyonun ve hastanın özelliklerine göre karar verilmelidir. Desensitizasyon sırasında gelişen reaksiyonlar sonrası doz uygulamaları için standart bir yaklaşım bulunmamakla birlikte bazı yaklaşımlar kabul görmektedir.
- Desensitizasyon sırasında görülen reaksiyon sonrası doz modifikasyonunda reaksiyon hafifse (Tablo 7) reaksiyon tedavi edilir, stabil durum sağlandıktan sonra son doz tekrarlanabilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Ciddi reaksiyon (Tablo 7) gelişmesi durumunda reaksiyon gerektiği gibi tedavi edilir (48), stabil durum sağlandıktan sonra desensitizasyona devam kararı gözden geçirilir, devam edilecekse hastanın son tolere ettiği doz tekrar verilebilir. Doz yükseltilirken ara doz uygulaması düşünülebilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Tekrarlayan desensitizasyon yapılacaksa (kemoterapi, biyolojik ajanlar gibi) önceki desensitizasyonda reaksiyon gözlenen doz göz önüne alınarak desensitizasyon protokolünde modifikasyon planlanabilir. Bu olgularda önceki desensitizasyon işleminde reaksiyon geliştiği bilinen dozdan önce ara doz uygulaması yapılabilir. Yine bu aşamadan önce ilave premedikasyon verilebilir **(düşük/zayıf pozitif öneri)**.
- Tedavinin devamında ilk doz desensitizasyon şeklinde verildikten sonra tedavi planındaki ardışık dozlar olağan yöntemle ve sıklıkla verilir. Antibiyotik desensitizasyonu buna örnektir.

Tablo 6. 12 basamaklı genel intravenöz hızlı desensitizasyon protokolü
(600 mg örnek alınarak hazırlanmıştır. Sulandırmalar 250 ml SF içinde yapılmıştır).

	mg/ml	Dilüsyon içindeki ilaç miktarı (mg)
Dilüsyon 1	0.024	6
Dilüsyon 2	0.24	60
Dilüsyon 3	2.3811	595.275

Basamak	Dilüsyon	Hız (ml/saat)	Zaman (dakika)	Miktar (ml)	Doz (mg)	Kümülatif doz
1	**1**	2.5	15	0.625	0.015	0.015
2		5	15	1.25	0.03	0.045
3		10	15	2.5	0.06	0.105
4		20	15	5	0.12	0.225
5	**2**	5	15	1.25	0.3	0.525
6		10	15	2.5	0.6	1.125
7		20	15	5	1.2	2.325
8		40	15	10	2.4	4.725
9	**3**	10	15	2.5	5.95275	10.67775
10		20	15	5	11.9055	22.58325
11		40	15	10	23.811	46.39425
12		80	174.375	232.5	553.60575	600

Toplam süre: 5,82 dakika

Tablo 7. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının derecelendirilmesi ve genel yaklaşım

Ağırlık	Yaklaşım
Grade 1 (Hafif)	Sadece deriye ait belirti/ bulgu veya tek bir organ/sisteme ait belirti/bulgu (hafif sırt ağrısı gibi).
Grade 2 (Orta)	En azından 2 sistem/organı tutan belirti/bulgu, ancak vital bulgu değişikliği yok.
Grade 3 (Ağır)	En azından 2 sistem/organı tutan belirti/bulguyla birlikte vital bulgu değişikliği (sis P ≤ 90 mmHg ve/veya senkop ve/veya Sat O2≤ %92.

- Antibiyotiklerin IV formu ile yapılan desensitizasyonda son konsantrasyonun ilacın idamede verilecek konsantrasyonu ile aynı olması gerekir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Desensitizasyon durumu ilaç düzenli olarak kullanılmaya devam ettiği sürece vardır. Kemoterapötiklerde olduğu gibi tedavilerin yapıldığı uygulamalar arası süre, desensitizasyon yapılan ilacın yarı ömrünün iki katı süreyi geçerse desensitizasyon durumu kaybolur. Bu nedenle yeni tedavi uygulaması yeniden desensitizasyon şeklinde verilmelidir.

Yavaş Desensitizasyon (10,49)

Endikasyon

- Yavaş desensitizasyon geç tip MPE veya FİE için uygulanmaktadır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

İlaçlar

- En sık olarak HIV (+) olgularda *Pnömosistis carinii* pnömonisi için ko-trimoksazol ile gerçekleştirilen desensitizasyonlar mevcuttur.
- Kistik fibrozisli olgularda antibiyotikler ile ortaya çıkan geç tip reaksiyonlar için (MPE veya FİE) yavaş desensitizasyon başarı ile uygulanmıştır. Diğer ilaçlar; pentamidin, anti tüberküloz ilaçlar, anti-epileptikler, allopürinol olarak sayılabilir.

Uygulama yolu

- Yavaş desensitizasyonda, sıklıkla oral formda ilaçlar ile işlem uygulanmıştır.

Premedikasyon

- Önceki reaksiyonun geç tip olması durumunda desensitizasyon işlemi öncesi yapılan premedikasyon yarar sağlayabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. Sıklıkla antihistaminik ve sistemik kortikosteroid uygulaması yapılmakla birlikte, sistemik kortikosteroidlerin desensitizasyon sırasında görülen reaksiyonları önlemediğini bildiren raporlar vardır.

Protokol seçimi

- Desensitizasyon planı yapılırken öncelikle literatürde mevcut ve başarılı sonuç sağlamış protokoller arasından seçim yapılması uygundur. En az 10 hastada başarı ile uygulanmış olan protokollerin seçilmesi önerilir.
- Sorumlu ilaç ile literatürde desensitizasyon protokolü yoksa önceki reaksiyonda reaksiyonun özelliği, ortaya çıkış zamanına ve ilacın farmakokinetik özelliğine göre yeni protokol belirlenebilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Mevcut protokoller arasında kontrollü bir araştırma bulunmamaktadır.
- Protokollerin başlangıç dozu, doz aralıkları ve basamak sayısı son derece heterojendir.
- Başlangıç dozu için standart bir doz uygulaması yoktur. Birçok farklı doz ve protokol tanımlanmıştır.
- Doz aralığı, ilaca ve önceki reaksiyonun özelliğine göre belirlenir. Belirlemede ilacın farmakokinetiği mutlaka göz önüne alınmalıdır.
- Yavaş protokollerde artan dozlar halinde saatler ile günler arasında tedavi edici doza ulaşılmıştır.
- Böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan olgularda ve çocuk olgularda doz ve doz aralığı ayarlaması yapılması gerekir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- HIV (+) olgularda ve tüberkülozlu olgularda direnç gelişimini indüklememek adına desensitizasyon sırasında günlük ulaşılan dozun, olağan tedavideki günlük olarak verilen dozun üstünde olması gerekir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- İşlem sırasında yakın monitörizasyon, ateş, vital bulgu, deri ve mukoza takibi yapılmalıdır. Şüphe durumunda tam kan sayımı ve/veya CRP ölçümü yapılır.

Desensitizasyon sırasında ortaya çıkan reaksiyonlar

- Desensitizasyon sırasında ekzantemlerde alevlenme şeklinde reaksiyonlar olabileceği gibi daha ciddi reaksiyonlar da gelişebilmektedir.

Desensitizasyonun başarı oranı

- Genel olarak geç tip reaksiyonlarda yavaş desensitizasyon şeklinde yapılan protokollerin başarı oranı, hızlı desensitizasyon şeklinde yapılan protokollere göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni geç tip reaksiyonların ortaya çıkışının 2-3 günü bulabilmesi ve doz artırımının günler içinde yapılması durumunda bu durumun daha önlenebilir olmasıdır.
- Bununla birlikte bu sonuç, geç tip reaksiyonlara yönelik yapılan desensitizasyon uygulamalarında sıklıkla önceki reaksiyonlar ve/veya yapılan tanısal testlere yönelik veri bulunmadığı göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Bu nedenle başarılı desensitizasyon sonucu elde edilen olgularda gerçekte ne oranda ilaç aşırı duyarlılığı olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle elde edilen "başarılı desensitizasyon" sonuçlarını dikkatli yorumlanması önerilir.

KAYNAKLAR

1. Celik GE, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug Allergy. In Middleton's Allergy Principles and Practice. Eds. Adkinson NF, Bochner BS, Wesley Burks A, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir ER. Elsevier Saunders. 8th edition 2014, 1274-1295.
2. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions.J Allergy Clin Immunol. 2011 ;127(3 Suppl):S67-73.
3. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immuno. 2010;105:259-273.
4. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS, et al. BSACI. BSACI guidelines for the management of drug allergy. Clin Exp Allergy 2009;39:43-61.
5. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. Immunol Allergy Clin North Am 2004; 373-397.
6. Gruchalla RS. Acute drug desensitization. Clin Exp Allergy. 1998 Sep;28 Suppl 4:63-4.
7. Solensky R. Drug desensitization. Immunol Allergy Clin North Am. 2004 Aug;24(3):425-43,
8. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. Immunol Allergy Clin North Am 2009; 29 : 585-606.
9. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. Allergy 2010;65:1357-66.
10. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JH, Demoly P, Romano A, Schnyder B, Whitaker P, Cernadas JS, Bircher AJ; ENDA, the European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions -- an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. Allergy. 2013;68:844-52.
11. Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, Castells M. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. Clin Exp Allergy. 2011;41:1679-89.
12. del Carmen Sancho M, Breslow R, Sloane D, Castells M. Desensitization for hypersensitivity reactions to medications. Chem Immunol Allergy. 2012;97:217-33.
13. Cernadas JR. Desensitization to antibiotics in children. Pediatr Allergy Immunol. 2013;24:3-9.
14. Castells M, Sancho-Serra Mdel C, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. Cancer Immunol Immunother. 2012 ;61:1575-84. 11.
15. Mezzano V, Giavina-Bianchi P, Picard M, Caiado J, Castells M. Drug desensitization in the management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies and chemotherapy. BioDrugs. 2013 Aug 30..
16. Viola M, Quaratino D, Gaeta F, Rumi G, Caruso C, Romano A. Cross-reactive reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Curr Pharm Des.2008;14:2826-32.
17. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, Laidlaw TM, Legere HJ, Nallamshetty SN, Palis RI, Rao JJ, Berlin ST, Campos SM, Matulonis UA.Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:574-80.
18. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH, Settipane RA, Simon RA,Wald J, Woessner KM; Aspirin Desensitization Joint Task Force. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98:172-4.
19. Gomez MB, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, Juarez C. Immediate allergic reactions to betalactams: facts and controversies. Curr Opin Allergy Clin Immuno. 2004;4:261-6.
20. Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS, Parker CW, Wedner HJ. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol. 1982;69:275-82.
21. Graybill JR, Sande MA, Reinarz JA, Shapiro SR. Controlled penicillin anaphylaxis leading to desensitization. South Med J 1974; 67:62-64.
22. Burrows JA, Toon M, Bell SC. Antibiotic desensitization in adults with cystic fibrosis. Respirology 2003; 8:359–364.
23. Turvey SE, Cronin B, Arnold AD, Dioun AF. Antibiotic desensitization for the allergic patient: 5 years of experience and practice. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92:426–432.

24. Legere HJ 3rd, Palis RI, Rodriguez Bouza T, Uluer AZ, Castells MC. A safe protocol for rapid desensitization in patients with cystic fibrosis and antibiotic hypersensitivity. J Cyst Fibros 2009;8:418-24.
25. Whitaker P, Shaw N, Gooi J, Etherington C, Conway S, Peckham D. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011;10:282-5.
26. Carr A, Cooper DA. Pathogenesis and management of HIV-associated drug hypersensitivity. In: Volberding P, Jacobson MA, eds. AIDS Clinical Review. New York: Marcel Dekker; 1995:65.
27. Caumes E, Guermonprez G, Lecomte C, Katlama C, Bricaire F. Efficacy and safety of desensitization with sulfamethoxazole and trimethoprim in 48 previously hypersensitive patients infected with human immunodeficiency virus. Arch Dermatol 1997;133:465-9.
28. Patriarca G, Schiavino D, Buonomo A, Aruanno A, Altomonte G, Nucera E. Desensitization to co-trimoxazole in a patient with fixed drug eruption. J Investig Allergol Clin Immunol 2008;18:309-11.
29. Lin RY. Desensitization in the management of vancomycin hypersensitivity. Arch Intern Med 1990;150:2197-8.
30. Wong JT, Ripple RE, MacLean JA, Marks DR, Bloch KJ. Vancomycin hypersensitivity: synergism with narcotics and "desensitization" by a rapid continuous intravenous protocol. J Allergy Clin Immunol 1994;94(2 Pt 1):189-94.
31. Lantner RR. Ciprofloxacin desensitization in a patient with cystic fibrosis. J Allergy Clin Immunol 1995;96(6 Pt 1):1001-2.
32. Gea-Banacloche JC, Metcalfe DD. Ciprofloxacin desensitization. J Allergy Clin Immuno. 1996;97:1426-7.
33. Bircher AJ, Rutishauser M. Oral "desensitization" of maculopapular exanthema from ciprofloxacin. Allergy 1997;52:1246-8.
34. Natasha E. Holmes, Marisa Hodgkinson, Claire Dendle, Tony M. Korman. Report of oral clarithromycin desensitization.Br J Clin Pharmacol 2008;66:323-32 Holmes NE, Hodgkinson M, Dendle C, Korman TM. Report of oral clarithromycin desensitization. Br J Clin Pharmacol. 2008;66:323-4.
35. Swamy N, Laurie SA, Ruiz-Huidobro E, Khan DA. Successful clarithromycin desensitization in a multiple macrolide-allergic patient. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105:489-90.
36. Rodrigues Carvalho S, Silva I, Leiria-Pinto P, Rosado-Pinto J. Rapid oral tolerance induction to isoniazid and pyrazinamide and controlled administration of ethambutol: clinical case. Allergol Immunopathol (Madr) 2009;37:336-8.
37. Buergin S, Scherer K, Häusermann P, Bircher AJ. Immediate hypersensitivity to rifampicin in 3 patients: diagnostic procedures and induction of clinical tolerance. Int Arch Allergy Immunol 2006;140:20-6.
38. Kim JH, Kim HB, Kim BS, Hong SJ. Rapid oral desensitization to isoniazid, rifampin, and ethambutol. Allergy 2003;58:540-1.
39. Matz J, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ. Oral desensitization to rifampin and ethambutol in mycobacterial disease. Am J Respir Crit Care Med 1994;149(3 Pt):815-7
40. Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampin. Chest 1990;98:1518-9
41. Wilson JW, Kelkar P, Frigas E. Para-aminosalicylic acid (PAS) desensitization review in a case of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7:493-7.
42. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Nižankowska-Mogilnicka E,Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, Wöhrl S, Makowska J. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity tononsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy. 2013 Oct;68(10):1219-32.
43. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1259-66
44. Torres MJ, Blanca M. Complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity : penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenem and clavams. Med Clin North Am 2010; 94: 805-20.
45. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy 2009;64:183–93.
46. Araujo L, Demoly P. Macrolides allergy. Curr Pharm des 2008;14:2840-2862.Breslow RG, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. Ann Allergy Asthma Immuno. 2009;102:155-60.
47. Breslow RG, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. Ann Allergy Asthma Immuno. 2009;102:155-60.
48. Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Ledford DK, Lockey RF, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY, Worm M; World Allergy Organization. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12:389-99.

ASPİRİN DESENSİTİZASYONU

- Aspirin ve benzeri NSAİİ kullanımı ile farklı klinik tablolar ortaya çıkar. Bu tablolar, non-immünolojik yolla olabileceği gibi immünolojik mekanizma ile de ortaya çıkabilir (Tablo 1) (1,2).
- Aspirin desensitizasyonu, aspirin duyarlılığı olan olgularda aspirinin küçük dozlardan başlanarak aralıklı olarak artan dozlarda verilmesi sonucu aspirine tolerans gelişmesi durumudur (3-9).
- Gelişen tolerans geçicidir. İlaç düzenli alınmaya devam edildikçe devam eder. İlaca 2-5 gün ara verildiğinde tolerans durumu kaybolur (3-9).
- Aspirin ile desensitizasyon gerçekleştirildiğinde, diğer COX-1 inhibitörlerine de tolerans gelişir, bu grup ilaçlar da hasta tarafından kullanılabilir. Bu durum, günlük olarak en az 300 mg aspirin alındığında gerçekleşir. Daha düşük dozlarda diğer COX-1 inhibitörlerine çapraz tolerans gelişmeyebilir.

Endikasyon (1-10)

- Aspirin desensitizasyonu ile ilgili en çok veri aspirin ve benzeri NSAİİ kullanımı ile ortaya çıkan klinik tablolardan sadece NSAİİ'lar ile Alevlenen Hava Yolu Hastalığı (NERD) de mevcuttur. Bu olgularda optimum tedaviye karşın;
  - Cerrahi girişim gerektiren, tekrarlayan nazal polip olması
  - Astım kontrolünün güç olması durumunda aspirin desensitizasyonu önerilir **(orta/kuvvetli pozitif öneri)**
- Kutanöz reaksiyonu olan olgularda (NECD) tartışmalı sonuçlar vardır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (11-13).
- Aspirin ve diğer NSAİİ ile ortaya çıkan diğer klinik tablolarda aspirin desensitizasyonunun kullanımına ait veri bulunmamaktadır.
- Diğer bir nedenle aspirin ve/veya NSAİİ kullanımı zorunlu olan (profilaksi veya tedavi amaçlı) başka bir klinik durumun olması (felç, kardiyovasküler hastalık gibi) durumunda da aspirin desensitizasyonu önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (14-19).

Kontrendikasyonlar (4,8,10,20,21)

- Aşağıdaki durumların varlığında aspirin desensitizasyonu kontrendikedir:
  - Kanama bozukluğu,
  - Gastrik problemler (eroziv gastrit, mide kanaması öyküsü)
  - Psikolojik bozukluklar olması
  - Altta yatan hastalığının (astım, ürtiker gibi) kontrol altında olmaması
  - FEV_1 in 1.5 lt.nin veya %60'ın altında olması
  - Beta-bloker kullanıyor olmak

Tablo 1. NSAİİ'lerle ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının altta yatan mekanizmaya göre sınıflama ve isimlendirilmesi

A. Non-immünolojik (çapraz reaksiyon tip) aşırı duyarlılık reaksiyonları
1- NSAİİ'lar ile Alevlenen Hava Yolu Hastalığı
(*NSAIDs-Exacerbated Respiratory Disease: NERD*)
2- NSAİİ'lar ile Alevlenen Deri Hastalıkları
(*NSAIDs-Exacerbated Cutaneous Disease: NECD*)
3- NSAİİ'lar ile Tetiklenen Ürtiker/Anjioödem
(*NSAIDs -Induced Urticaria/Angioedema: NIUA*)
B-İmmünolojik aşırı duyarlılık reaksiyonları
1-Tek NSAİİ ile Tetiklenen Ürtiker /Anjioödem veya Anafilaksi
(*Single NSAID- Induced Urticaria/Angioedema and Anaphylaxis: SNIUAA*)
2-Tek NSAİİ ile Tetiklenen Geç Tip Reaksiyonlar
(*Single NSAID-Induced Delayed Reactions : SNIDR*)

Aspirin desensitizasyonunun klinik sonuçları (10,20-27)

- Erken dönemdeki sonuçlar (desensitizasyonun hemen bitimi)
  - Koku alma duyusunda düzelme
  - Burun tıkanıklığının azalması
- Geç dönemdeki sonuçlar (1-3 yıl)
  - Nazal yakınmalarda düzelme (koku alma duyusu, burun tıkanıklığı gibi),
  - İlaç kullanımında azalma,
  - Yıllık sinüzit sayısında azalma,
  - Nazal polip oluşumunda gecikme,
  - Astım belirtilerinde düzelme,
  - Astım nedenli acil servis başvurularında azalma
  - Yaşam kalitesinde düzelme gözlenmiştir.

Yöntem

- Oral, intravenöz ve nazal yöntemlerle uygulanabilir. En yaygın olarak oral yol kullanılmıştır. İntravenöz yolla yapılmaya yönelik sınırlı veri bulunmaktadır. Nazal ve oral yöntemin ardışık kullanımı da söz konusudur (Tablo 2) (28).

Tablo 2. Nazal-oral kombine aspirin desensitizasyon protokolü (28)

Gün/saat	İlaç dozu
1. gün	
8.00	1 puf ketorolak (1 burun deliğine 1 puf)
8.30	2 puf ketorolak (her bir burun deliğine 1er puf)
9.00	4 puf ketorolak (her bir burun deliğine 2şer puf)
9.30	6 puf ketorolak (her bir burun deliğine 3şer puf)
10.30	60 mg aspirin (veya 50 mg)
12.00	60 mg aspirin (veya 50 mg)
	3 saat gözlem ve taburcu
2. gün	
8.00	150 mg aspirin
11.00	325 mg aspirin (veya 300 mg)
	3 saat gözlem ve taburcu
20.00	625 mg aspirin (evde) (veya 500 mg)

İşlem öncesi hazırlık

- Hastanın desensitizasyon öncesi klinik durumu ve kullandığı ilaçlar gözden geçirilir.
- Mevcut astımının kontrol altında olması beklenir. Astımı kontrol altında olmayan hastaların ilaçları tekrar düzenlenir, LTRA kullanmıyorsa eklenir, gerek duyulursa oral kortikosteroid başlanır.
- Desensitizasyon öncesi astım stabilizasyonunu gösterme açısından üç farklı ölçümde (1 er saat ara ile 3 ölçüm) FEV_1 değerlerinin birbirinin %10'u içinde olması istenir.

Premedikasyon

- İşlemden 2-15 gün önce montelukast başlanmasının desensitizasyon sırasında ortaya çıkan reaksiyonların şiddetini azalttığı gösterilmiştir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (29).
- İşlem öncesi antihistaminik kullanımı tartışmalıdır. Ortaya çıkacak hafif reaksiyonları baskılayabileceği için ciddi reaksiyon gelişmesine aracılık ettiği öne sürülmektedir.

NSAİİ ile tetiklenen havayolu hastalığında (NERD) oral desensitizasyon

- Oral desensitizasyon, aspirin ile yapılır. Diğer NSAİİ'ların desensitizasyonda kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.
- Damar yolu açılır, acil tedbirlerin alındığı ortamda yapılır. Hasta, en az bir hemşire gözleminde yakın takipte tutulur.
- Kullanılan aspirin: Pratiklik açısından ülkede piyasada bulunan aspirin preparatlarından seçilmesi önerilir. Bu doğrultuda enterik kaplı Coraspin 100 mg, ve 300 mg, Ecopirin 300 mg ve Aspirin 500 mg kullanılabilir.
- Aspirin dozları: Ülkemizdeki mevcut aspirin dozları doğrultusunda 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg dozlar kullanılabilir.
- Başlangıç dozu ve doz aralıkları hastanın önceki öyküsüne bağlı olarak değişir.
- Başlangıç dozu: Genelde 50 mg ile başlanır. Ağır astım öyküsü olanlarda ya da çok duyarlı olgularda 25 mg ile başlanabilir. 300 mg'da desensitizasyon tamamlanmış kabul edilir.

- Doz aralıkları: Farklı protokoller vardır. Doz aralıkları 90 dakika ile 3 saat arasında değişir. En son yayımlanan rapordaki örnek protokol Tablo 3'de özetlenmektedir.

Tablo 3. *EAACI* tarafından önerilen oral aspirin provokasyon/ desensitizasyon ortak protokolü (10).

Saat	1. gün	2. gün
9.00	20-40 mg	100-160 mg
11.00	40-60 mg	160-325 mg
13.00	60-100 mg	325 mg

Desensitizasyon sırasında reaksiyon gelişmesi ve protokol modifikasyonu

- Desensitizasyon sırasında reaksiyon en çok 50 mg ile 100 mg arasındaki dozlarda ortaya çıkar (29,30). Çok duyarlı hastalarda en düşük dozda dahi reaksiyon gözlenebilir. Genelde 150 mg aspirin sonrasında reaksiyon gelişmesi beklenmez.
- Desensitizasyon sırasında aspirin ile reaksiyon gelişen doz "eşik doz" olarak tanımlanır. Genelde çoğu hastada tek eşik değer varken, çok duyarlı hastalarda birden fazla dozda reaksiyon gözlenebilir.
- Desensitizasyon sırasında reaksiyon gözlendiğinde desensitizasyon işlemine ara verilir. Ortaya çıkan reaksiyon gerektiği şekilde tedavi edilir.
- Tedavi sonrası tam iyilik durumu sağlandığında, son uygulanan dozdan sonra geçen süre 3 saati aşmadan desensitizasyona devam edilir. Desensitizasyona devam edilirken son doz tekrarlanır.
- Reaksiyon oluşturan doz, hasta tolere edinceye dek gerektiği kadar tekrarlanır.
- 300 mg aspirin tolere edildikten sonra desensitizasyonun başarılı olduğu kabul edilir. Gerek duyulursa 600 mg'lık son doz verilebilir.
- İdame doz uygulaması: Farklı yaklaşımlar vardır.
    - o Önce yüksek, sonra düşük doz uygulaması: ilk 1-6 ay 1200 mg/gün aldıktan sonra günlük 600 mg aspirin ile tedaviye devam edilir (3-5).
    - o Düzenli sabit doz uygulaması: Desensitizasyon 300 mg/günde tamamlanır ve hasta daha sonrasında 300 mg/gün ile devam eder (27,32).
- Klinik etkinliğe ait veriler daha çok yüksek doz uygulamasına aittir. 300 mg/gün aspirin uygulamasının da klinik olarak polip nüksü üzerine baskılayıcı etkisi sınırlı sayıda araştırmada gösterilmiştir. 100 mg aspirinin klinik etkisi sınırlı bulunmuştur (32,33).
- Hastanın tedaviye düzenli olarak her gün devam etmesi önerilir. 2-5 gün ara verildiğinde desensitizasyon durumu kaybolur.
- Desensitizasyon süresince aspirin kullanımı ile ilişkili yan etkiler (gastrik yakınmalar, psikolojik sorunlar gibi) görülebilir.

NERD olgularında kardiyovasküler hastalıkta aspirin desensitizasyonu (13-16,19,21)

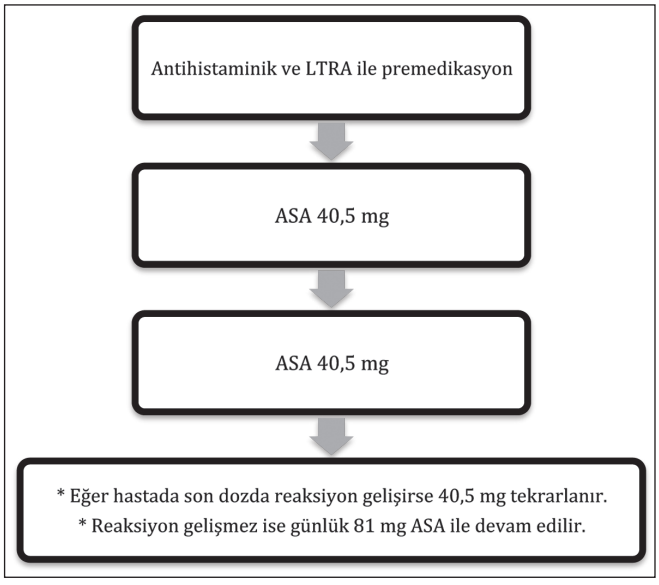
- Benzer ilkeler söz konusudur.
- Kardiyoprotektif etki 75-100 mg arasında sağlanabildiği için hedef final dozun bu aralıkta olması yeterlidir.
- Durumun aciliyeti nedeni ile daha kısa sürede daha hızlı olarak doz yükseltilmesi yapılır.
- Aspirin dozları 0,1; 0,3; 1; 3; 10; 20; 40; 80 mg olarak uygulanır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Doz aralıkları 10-30 dakikadır.

NSAİİ ile tetiklenen kutanöz hastalıkta (NECD) aspirin desensitizasyonu (11-13)

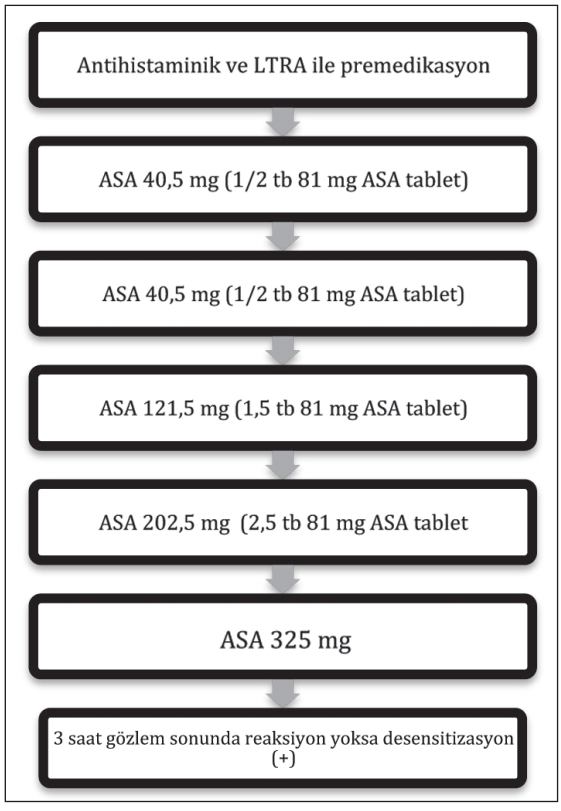
- o Bu grup olgularda desensitizasyon işlemi çok başarılı olmamaktadır. Yüksek doz antihistaminik premedikasyonuna rağmen ne yazık ki başarılı desensitizasyon oranları azdır.
- o Acil ihtiyaç halinde kardiyoprotektif doza ulaşabilmek için önerilen protokol Şekil 1'de gösterilmektedir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (18).

NSAİİ ile indüklenen ürtiker/anjiyoödemde (NIUA) aspirin desensitizasyonu (11-13)

- o Bu grup olgularda ise desensitizasyonun başarılı olma ihtimali yüksektir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- o Şekil 2'de bu hastalar için önerilen ASA desensitizasyon şeması görülmektedir (18).



Şekil 1. NSAII ile tetiklenen kutanöz hastalıkta (NECD) kardioprotektif doz için ASA desensitizasyon protokolü (Doz araları 90 dk)



Şekil 2. NSAİİ ile indüklenen ürtiker/anjioödem (NIUA) olgularında ASA desensitizasyon protokolü (Doz araları son doza kadar 90 dk, son doz öncesi 3 saat)

KAYNAKLAR

1. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. Allergy. 2011;66:818-29.
2. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Niżankowska-Mogilnicka E,Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, Wöhrl S, Makowska J. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy. 2013 Oct;68(10):1219-32.
3. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH, Settipane RA, Simon RA,Wald J, Woessner KM; Aspirin Desensitization Joint Task Force. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98:172-4.
4. Stevenson DD, Simon RA. Selection of patients for aspirin desensitization treatment. J Allergy Clin Immunol 2006;118:801-804.
5. Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:406-10.
6. Woessner KM, White AA. Evidence-based approach to aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol. 2014 Jan;133(1):286-287.
7. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitization. Semin Respir Crit Care Med. 2012;33:588-94.
8. White AA, Stevenson DD. Aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. Immunol Allergy Clin North Am. 2013;33:211-22.
9. Stevenson DD. Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. Curr Allergy Asthma Rep.2009;9:155-63
10. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and Mangement of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. Allergy. 2018 Sep 14. doi: 10.1111/all.13599.
11. Grzelewska-Rzymowska I, Roznlecki J, Szmidt M. Aspirin "desensitization" in patients with aspirin-induced urticaria and angioedema. Allergol Immunopathol (Madr). 1988 Sep-Oct;16(5):305-8.
12. Wong JT, Nagy CS, Krinzman SJ, Maclean JA, Bloch KJ. Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2000 May;105(5):997-1001.
13. Modena B, White AA, Woessner K. Aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs hypersensitivity and management. Immunol Allergy Cli N Am 2017; 37: 727-749.
14. McMullan KL, Wedner HJ. Safety of aspirin desensitization in patients with reported aspirin allergy and cardiovascular disease. Clin Cardiol. 2013 Jan;36(1):25-30.

15. Page NA, Schroeder WS. Rapid desensitization protocols for patients with cardiovascular disease and aspirin hypersensitivity in an era of dual antiplatelet therapy. Ann Pharmacother. 2007 Jan;41(1):61-7.
16. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. Am J Cardiol. 2005 Feb 15;95(4):509-10.
17. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, Scuri P, Invernizzi P, Bass TA, Mihalcsik L, Gavazzi A. Aspirin desensitization in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation. Am J Cardiol. 2008 Mar 15;101(6):786-9.
18. White AA, Stevenson DD, Woessner KM, et al. Approach to patients with aspirin hypersensitivity and acute cardiovascular emergencies. Allergy Asthma Proc 2013; 34(2): 138-142.
19. Gollapudi RR, Teirstein, Donald DD, Stevenson D, Simon RA. Aspirin Sensitivity: Implications for Patients With Coronary Artery Disease. JAMA, 22/29, 2004; 292(24): 3017-23.
20. Simon RA, Dazy KM, Waldram JD. Update on aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). Curr Allergy Asthma Rep. 2015;15(3):508.
21. Cortellini G, Caruso C, Romano A. Aspirin challenge and desensitizaiton: how, when and why. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017 Aug;17(4):247-254.
22. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90(3):338-41
23. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(1):180-6.
24. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. J Allergy Clin Immunol. 1996;98:751-8.
25. Williams AN, Woessner KM. The clinical effectiveness of aspirin desensitization in chronic rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2008;8:245-52.
26. Havel M, Ertl L, Braunschweig F, Markmann S, Leunig A, Gamarra F, Kramer MF. Sinonasal outcome under aspirin desensitization following functional endoscopic sinus surgery in patients with aspirin triad. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013 Feb;270(2):571-8.
27. Comert S, Celebioglu E, Yucel T, Erdogan T, Karakaya G, Onerci M, et al. Aspirin 300 mg/day is effective for treating aspirin-exacerbated respiratory disease. Allergy. 2013;68(11):1443-51.
28. Lee RU, White AA, Ding D, et al. Use of intranasal ketorolac and modified oral aspirin challenge for desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105(2):132
29. White, E. Ludington, P. Mehra, D.D. Stevenson, R.A. Simon Effect of leukotriene modifier drugs on the safety of oral aspirin challenges. Ann Allergy Asthma Immunol, 97 (2006), pp. 688–693
30. A.N. Williams, R.A. Simon, K.M. Woessner, D.D. Stevenson. The relationship between historical aspirin-induced asthma and severity of asthma induced during oral aspirin challenges. J Allergy Clin Immunol, 120 (2007), pp. 273–277
31. A.B. Dursun, K.A. Woessner, R.A. Simon, D. Karasoy, D.D. Stevenson. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. Ann Allergy Asthma Immunol, 100 (2008), pp. 420–425
32. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H, Keck T. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. Allergy 2008;63:1228-34.
33. Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtmann I, Springer J, Fennan N, Fraessdorf N, Boessert A, Schaefer D, Gosepath J, Mann WJ. Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. Allergy. 2013;68(5):659-65.

ANTİBİYOTİK DESENSİTİZASYONU

- Antibiyotikler dünyada en sık kullanılan ilaç gruplarındandır. En sık BL olmak üzere tüm antibiyotiklerin, IgE bağımlı veya bağımsız olarak aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilecekleri bilinmektedir. Bu reaksiyonların şiddeti lokalize ürtiker gibi hafif olandan anafilaksi gibi ağır olana kadar değişiklik gösterebilir (1).
- Antibiyotik duyarlılığı olan olgularda şüpheli ilaçtan ve şüpheli ilaçla çapraz reaksiyon verebilecek ilaçlardan kaçınılmalı, daha sonra tedavi zorunluluğu olan infeksiyonun tedavisinde etkili olduğu bilinen şüpheli ilaçtan yapısal olarak farklı güvenli bir alternatif düşünülmelidir.
- Bu yaklaşımla hastaların çoğuna çözüm sunulabilir ancak nadiren etkili ve güvenli bir alternatif bulunmadığında, daha önceki kullanımında reaksiyon görülen ilacın uygun bir desensitizasyon protokolü ile verilmesi söz konusu olabilir (2-4).
- Antibiyotik desensitizasyonuna ait bilgi ve tecrübe birikimi çoğunlukla penisilin ve sefalosporinlerle yapılan desensitizasyonlar sayesinde oluşmuştur.
- Temel olarak IgE bağımlı erken reaksiyonlar için hızlı desensitizasyon yapılmıştır.
- Daha çok dermatolojik bulgularla ortaya çıkan T hücre aracılı geç reaksiyonlarda ise hızlı veya yavaş desensitizasyon uygulanmıştır.
- Antibiyotikler ile FİE ve MPE için tanımlanmış az sayıda desensitizasyon örneği bulunmaktadır (5,6).

PENİSİLİNLERLE DESENSİTİZASYON

- Penisilin desensitizasyonunun temel endikasyonu sadece penisilin G'ye duyarlı sifiliz, bakteriyel endokardit ve otitis media enfeksiyonlarıdır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (7-10).
- Literatürde hızlı penisilin desensitizasyonu için tanımlanmış çeşitli protokoller olmakla beraber en bilineni ve yaygın olarak kullanılanı Sullivan tarafından tarif edilendir (1,11).
- Başlangıç dozları genellikle hedef dozun 1/100 ile 1/10 000'i arasında değişmekle birlikte, referans reaksiyon şiddetli anafilaksi ise basamak sayısı artırılarak 1/1 000 000'a kadar düşürülebilir (1).
- Desensitizasyon, oral, intravenöz veya farklı yöntemlerin kombinasyonu şeklinde yapılabilir (8).
- Çoğu merkezde premedikasyon uygulanmamıştır. Desensitizasyon sırasında hastaların %30-80'inde hafif reaksiyonlar görülmesine rağmen, desensitizasyon çoğunlukla başarılı olmuştur (8-10).
- Oral yolda başlangıç dozu hedef dozun yaklaşık 1/12 000'idir ve 15 dakika ara ile doz iki kat artırılarak 14 basamakta hedef doza ulaşılır (Tablo 1) (11).
- IgE bağımlı reaksiyonlarda rolü olduğu düşünülen multivalan penisilin konjugatlarına daha az maruz kalındığından, oral yolla yapılan desensitizasyonun daha güvenli olduğu düşünülmektedir (12).
- Intravenöz protokollerin de orallere benzer olarak başlangıç dozları hedef dozun 1/100 ile 1/10000'i arasında değişmektedir. Doz genellikle 15-20 dakika ara ile her basamakta iki katına çıkarılır. Bazen başlangıç doz artırımı daha yavaştır, bazen de son doz daha fazla ve uzun süre verilebilir (Tablo 2) (4).
- Castells ve ark.nın kemoterapi ve monoklonal antikorlar için tariflediği protokol antibiyotik desensitizasyonunda da sık kullanılan farklı preparatlara da uygulanabilecek güncel bir protokoldür **(orta/kuvvetli pozitif öneri)** (15). Bu protokol üç farklı konsantrasyonda solüsyonla yapılan 12 basamaktan oluşmakta ve yaklaşık 6 saat sürmektedir. Tablo 2'de hedef doz 1000 mg hesaplanmıştır. Referans reaksiyon şiddetli anafilaksi ise dört farklı konsantrasyonla 16 basamaklı protokol uygulanabilir.
- Penisiline bağlı gecikmiş cilt reaksiyonu olan bir hastada günler süren yavaş desensitizasyon tanımlanmıştır (7).

SEFALOSPORİNLER VE DİĞER BETA LAKTAMLARLA DESENSİTİZASYON

- Penisilin deri testleri pozitif olan kişilere yapılan provokasyonda % 2-3 oranında sıklıkla 1. ve 2. kuşak olmak üzere sefalosporin alerjisi de görülebilir (16).
- Ayrıca sefalosporin yan halkalarına karşı oluşmuş antikorlar sefalosporinlere spesifik reaksiyonlara neden olabilir (16).

- Monobaktamlar ve karbapenemler penisiline alerjik kişilerde genellikle güvenli alternatif olarak kabul edilirken bu grup antibiyotiklerle de az sayıda alerjik reaksiyon tanımlanmıştır (17-19).
- Kistik fibrozisli hastalarda yoğun BL antibiyotik kullanımına bağlı olarak antibiyotik alerjisi sık görülmektedir. Bu oran %70'lere kadar çıkmaktadır (6,20,21).
- Literatürde daha çok bu grup hastalarda olmak üzere meropenem, imipenem, sefotaksim, seftriakson ve seftazidim gibi penisilin dışı beta laktam antibiyotiklerle yapılmış başarılı hızlı desensitizasyon örnekleri bulunmaktadır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (22-26). Başarı oranları %75-100 arasında değişmektedir (21,27,28).
- Legere ve ark. desensitizasyondan 20 dk önce tüm hastalara difenhidramin (25 mg oral veya IV), famotidin (20 mg IV) veya ranitidin (50 mg IV) ile premedikasyon uygulamışlardır. Bazı hastalara ayrıca bir saat önce aspirin 325 mg ve montelukast 10 mg verilmiştir. 15 hastalık bu seride sadece bir hastada ciddi reaksiyon görülmüş ve entübe edilmiştir. Dört hastada flaşing, ürtiker ve bulantı gibi hafif reaksiyonlar izlenmiştir (27).
- Tablo 3'de hedef doz olarak 2000 mg seftazidimin verildiği desensitizasyon şeması gösterilmiştir (4).
- Kistik fibrozisli olgularda en sık kullanılan altı antibiyotikle ortaya çıkan geç reaksiyonlar için 42 hastada yapılmış hızlı desensitizasyonlar retrospektif olarak değerlendirildiğinde, 25 hastada hafif reaksiyon gözlenmiş ve %91 oranında başarı sağlanmıştır. Antihistaminik ve kortikosteroidle yapılan premedikasyon, reaksiyon riskini azaltmamıştır (6).

Tablo 1. Oral penisilin ile hızlı desensitizasyon protokolü (Hedef doz:1.221.700 U) (11).

Penisilin	Hazırlanışı	Solüsyon konsantrasyonu
Solüsyon 1	2 ml Sol 2 + 18 ml SF = 20 ml	1.000 U/ml
Solüsyon 2	2 ml Sol 3 + 13 ml SF = 15 ml	10.000 U/ml
Solüsyon 3	10 ml susp*+ 10 ml SF = 20 ml	75.000 U/ml

*Fenoksimetil penisilin V (Pen-Os 750.000 U/5 ml süsp.)= 150.000 U/ml, İlk olarak 3. solüsyon hazırlanır

Basamak	PenisilinV (U/ml)	Süre (dak)	Verilen miktar (ml)	Verilen doz (U)	Kümülatif doz (U)
1	Solüsyon 1	15	0,1	100	100
2		15	0,2	200	300
3		15	0,4	400	700
4		15	0,8	800	1.500
5		15	1,6	1.600	3.100
6		15	3,2	3.200	6.300
7		15	6,4	6.400	12.700
8	Solüsyon 2	15	1,2	12.000	24.700
9		15	2,4	24.000	48.700
10		15	4,8	48.000	96.700
11	Solüsyon 3	15	1	75.000	171.700
12		15	2	150.000	321.700
13		15	4	300.000	621.700
14		15	8	600.000	**1.221.700**

Başlangıç dozu: 1/12.000 **Toplam süre**: 3 saat 15 dakika

Tablo 2. 12 basamaklı genel intravenöz hızlı desensitizasyon protokolü (Hedef doz:1 000mg) (4).

Penisilin	Hazırlanışı	Solüsyon konsantrasyonu	Total doz
Solüsyon 1	250 ml (25 ml Sol 2+225 ml SF)	0,04 mg/ml	10 mg
Solüsyon 2	250 ml (25 ml Sol 3+225 ml SF)	0,4 mg/ml	100 mg
Solüsyon 3	250 ml + 1000 mg Tam doz	4 mg/ml	1.000 mg

Basamak	Solüsyon	Hız (ml/saat)	Süre (dak)	Verilen doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	Solüsyon 1	2	15	0,02	0.02
2		5	15	0,05	0,07
3		10	15	0,1	0,17
4		20	15	0,2	0,37
5	Solüsyon 2	5	15	0,5	0,87
6		10	15	1	1,87
7		20	15	2	3,87
8		40	15	4	7,87
9	Solüsyon 3	10	15	10	17,87
10		20	15	20	37,87
11		40	15	40	77,87
12		75	186	922	**1.000**

Başlangıç dozu:1/50.000 **Toplam süre:** yaklaşık 6 saat

Tablo 3. İntravenöz seftazidim için12 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü (Hedef doz=2 000mg) (4).

Seftazidim	Hazırlanışı	Solüsyon konsantrasyonu	Total doz
Solüsyon 1	250 ml (25 ml Sol 2+225 ml SF)	0,08 mg/ml	20 mg
Solüsyon 2	250 ml (25 ml Sol 3+225 ml SF)	0,8 mg/ml	200 mg
Solüsyon 3	250 ml + 2000 mg tam doz	8 mg/ml	2.000 mg

Basamak	Solüsyon	Hız (ml/saat)	Süre (dak)	Verilen doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	**Solüsyon 1**	2	15	0,04	0,04
2		5	15	0,1	0,14
3		10	15	0,2	0,34
4		20	15	0,4	0,74
5	**Solüsyon 2**	5	15	1	1,74
6		10	15	2	3,74
7		20	15	4	7,74
8		40	15	8	1574
9	**Solüsyon 3**	10	15	20	35,74
10		20	15	40	75,74
11		40	15	80	15574
12		80	173	1.844,26	**2.000**

Başlangıç dozu:1/50000 **Toplam süre:** 338 dakika

GLİKOPEPTİDLERLE DESENSİTİZASYON

- Vankomisin, BL antibiyotiklere alerjisi olan veya BL antibiyotiklere yanıt vermeyen ciddi stafilokoksik ve streptokoksik enfeksiyonlarda kullanılabilen önemli bir antibiyotiktir.
- Vankomisin kullanılan hastalarda %7-14 oranında, iki farklı tipte reaksiyon görülmektedir (29,30). İlki ve daha sık olanı, immün mekanizmalarla ilişkisiz olarak spesifik olmayan histamin salınımına bağlı ortaya çıkan *"kırmızı adam sendromu"*dur (*Red man syndrome*). Benzer mekanizmayla histamin salınımına neden olan narkotiklerin birlikte kullanılması bu tip reaksiyonların görülme sıklığını artırır (31).
- İkinci tip reaksiyonların ise immün mekanizmalarla ortaya çıktığı ve buna uygun olarak ürtiker anafilaksi spektrumunda klinik oluşturduğu bilinmektedir.
- İnfüzyon hızının azaltılması ve premedikasyon ile *"kırmızı adam sendromu"* çoğunlukla önlenirken, bunlara yanıt vermeyen hastalarda ve vankomisinle anafilaksi tarif eden hastalarda desensitizasyon düşünülebilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Vankomisine bağlı reaksiyonlar için literatürde hızlı, yavaş ve kombine olmak üzere çeşitli tarihsel desensitizasyon protokolleri tariflenmiş olsa da (31-33), Castells ve ark.nın tariflemiş olduğu 3 konsantrasyonlu, 12 basamaklı standart protokol vankomisin için de kullanılabilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (4).
- "*Kırmızı adam sendromu*"nda ek olarak premedikasyon önerilmektedir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (30).
- Literatürde yeni kuşak bir glikopeptid olan linezolid alerjisi için yapılan bir desensitizasyon örneği bulunmaktadır (34).

KİNOLONLARLA DESENSİTİZASYON

- Kinolonlar günümüzde yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdir. Kullanım sıklıklarının artması ile birlikte betalaktam antibiyotiklerden sonra en sık ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olan antibiyotik grubu haline gelmiştir. Kinolonlar ile erken ya da geç tip reaksiyonlar görülebilir. En sık erken reaksiyonlar görülmekle birlikte, en sık görülen erken reaksiyon şekli anafilaksidir. Geç tip reaksiyonlar ise en sık MPE olarak karşımıza çıkmaktadır (29,35).
- Kinolonlarla hızlı desensitizasyon sık yapılan bir uygulama olmayıp şimdiye kadar birkaç hastada anafilaksi ve eritamatöz döküntü öyküsü için yapılmış ve hepsi başarılı sonuçlanmıştır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (36-39). Tablo 4'de örnek bir oral desensitizasyon protokolü görülmekte olup, Castells'in

Tablo 4. 13 basamaklı hızlı oral siprofloksazin desensitizasyon protokolü (Hedef doz = 450 mg) (36).

Basamak	Konsantrasyon (mg/ml)	Süre (dak)	Verilen miktar (ml)	Verilen doz (mg)	Toplam doz (mg)
1	0,01	15	5	0,05	0,05
2	0,1	15	1	0,1	0,15
3	0,1	15	2	0,2	0,35
4	0,1	15	4	0,4	0,75
5	0,1	15	8	0,8	1,55
6	1	15	1,6	1,6	3,15
7	1	15	3,2	3,2	6,,35
8	1	15	6,4	6,4	12,75
9	1	15	12,8	12,8	25,55
10	10	15	2,5	25	50,55
11	10	15	5	50	100,55
12	10	15	10	100	200,55
13		15		250 mg tab	450,55

Başlangıç dozu: 1/9000, **Toplam süre:** 195 dakika

12 basamaklı standart protokolü IV desensitizasyon için kullanılabilir. Ayrıca kistik fibrozis tanılı bir hastada siprofloksazin sonrası geç ortaya çıkan eritetamatöz plaklar için 3 günde başarılı bir yavaş desensitizasyon protokolü tarif edilmiştir (40).

MAKROLİDLERLERLE DESENSİTİZASYON

- Makrolidlere bağlı aşırı duyarlık reaksiyonları, beta-laktam antibiyotiklere, sulfonamidlere ve florokinolonlara göre daha az sıklıkla görülür (29,41).
- Sıklıkla ürtiker, anjioödem ve deride döküntüler gibi bulgularla ortaya çıkar, nadiren anafilaksi de görülebilir. Pozitif deri testleri IgE bağımlı mekanizmaları düşündürse de, makrolidlere bağlı reaksiyonların gerçek mekanizmaları henüz iyi bilinmemektedir (29,41).
- Makrolidlerle yapılmış az sayıda desensitizasyon örneği bulunmaktadır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Bunlardan ilkinde eritromisin ve roksitromisinle reaksiyon öyküsü olan hastaya *Mycobacterium chelonae* infeksiyonu için klaritromisinle hızlı desensitizasyon yapılmıştır. Premedikasyon yapılmadan, hedef dozun 1/100000'i ile başlanmış, doz iki kat artırılarak 18 basamakta hedef doza ulaşılmıştır (Tablo 5) (42). Diğer bir örnekte ise klaritromisine reaksiyon gösteren ve *Mycobacterium fortuitum*'a bağlı kemik enfeksiyonu olan pediatrik hasta klaritromisinle başarılı bir şekilde desensitize edilmiştir (43).

SULFONAMİDLERLERLE DESENSİTİZASYON

- Günümüzde sülfonamidlerin (Trimetoprim-sulfametoksazol) ilk tercih olarak kullanıldığı endikasyon özellikle HIV(+) hastalarda olmak üzere *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonlarıdır. HIV(+) kişilerde bu grup ilaca karşı %80'lere varan oranda ilaç reaksiyonu görülebilmekte ve bu hastaların ilaç metabolizasyon hızlarının yavaş olması ve daha fazla toksik metabolit oluşturmaları buna sebep olarak gösterilmektedir (44-46).

Tablo 5. Oral klaritromisin için hızlı desensitizasyon protokolü (Hedef doz: 1300 mg) (42).

Basamak	Klaritromisin suspansiyon (mg/ml)	Süre (dak)	Verilen miktar (ml)	Verilen doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	0,05	15	0,1	0,005	0,0
2	0,05	15	0,2	0,01	0,0
3	0,05	15	0,4	0,02	0,0
4	0,05	15	1	0,05	0,1
5	0,05	15	2	0,1	0,2
6	0,05	15	4	0,2	0,4
7	0,5	15	0,8	0,4	0,8
8	0,5	15	1,6	0,8	1,6
9	0,5	15	3,2	1,6	3,2
10	0,5	15	6,4	3,2	6,4
11	5	15	1,2	6	12,4
12	5	15	2,4	12	24,4
13	5	15	4,8	24	48,4
14	50	15	1	50	98,4
15	50	15	2	100	198,4
16	50	15	4	200	398,4
17	50	15	8	400	798,4
18	50	15	10	500	1.298,4

Başlangıç dozu:1/130.000, **Toplam süre:** 270 dakika

- En sık görülen reaksiyon tedavinin genellikle ikinci haftası sonunda başlayan ateş ve makülopapüler döküntüdür. Ürtiker ve anjioödem gibi erken reaksiyonlar daha az sıklıkla görülür ve bu reaksiyonlar için çok az sayıda hastaya desensitizasyon uygulanmıştır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (44,46).
- Makülopapüler döküntüler ve FİE gibi geç reaksiyonlar için ise çok sayıda yapılmış desensitizasyon çalışması ve protokolü bulunmaktadır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (46-51).
- Başlangıç dozları 10 mg ile 4 mg, basamak sayıları 5 ile 40, toplam süreleri ise 3,5 saat ile 33 gün arasında değişmektedir (46-51).
- Çoğunlukla oral yol tercih edilmektedir. Desensitizasyon sırasında genellikle hafif reaksiyonlar görülmekte ve başarı oranı %60 ile %100 arasında değişmektedir. Tablo 6'da örnek bir desensitizasyon protokolü görülmektedir (46-51).

KOLİMİSİNLE DESENSİTİZASYON

- Kolimisin genellikle yoğun bakımlarda, özellikle karbepenemler olmak üzere çok ilaca karşı dirençli gram negatif bakteriler için kullanılan bir antibiyotiktir (52).
- Nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi yan etkileri sık olmakla beraber, aşırı duyarlılık reaksiyonları nadir görülmektedir (53).
- Literatürde inhalasyon ve intravenöz yolla tariflenmiş hızlı desensitizasyon örnekleri bulunmaktadır (53,54).

NİTROİMİDAZOLLERLE DESENSİTİZASYON

- Metronidazol ve ornidazol gibi grup üyesi ilaçlara çeşitli aşırı duyarlılık reaksiyonları tariflenmiştir. En sık ürtiker ve yüzde anjioödem görülmektedir.
- Metronidazole duyarlı 15 kadın hasta oral ve intravenöz yolla başarıyla desensitize edilebilmiştir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (55). Tablo 7'de intravenöz ve oral yolun birlikte kullanıldığı bir desensitizasyon protokolü gösterilmiştir.

Tablo 6. Geç reaksiyonlar için oral trimetoprim-sulfametoksazol ile yavaş desensitizasyon protokolü (Hedef doz:400 mg) (47).

	Trimetoprim (mg)	Sulfametoksazol (mg)
1. gün		
9:00	0,8	4
11:00	1,6	8
13:00	4	20
17:00	8	40
2. gün		
9:00	16	80
15:00	32	160
21:00	40	200
3. gün		
9:00	80	400

Başlangıç dozu:1/400, **Toplam süre:**3 gün

Tablo 7. İntravenöz ve oral metronidazol desensitizasyon protokolü (Hedef doz :3 000 mg) (55)

Basamak	Süre (dakika)	Konsantrasyon (mg/ml)	Hacim (ml)	Doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	15	0,005	1	0,005	0,005
2	15	0,005	3	0,015	0,020
3	15	0,05	1	0,05	0,070
4	15	0,05	3	0,15	0,220
5	15	0,5	1	0,5	0,720
6	15	0,5	3	1,5	2,22
7	15	5	1	5	7,22
8	15	5	3	15	22,22
9	15	5	6	30	52
10	15	5	12	60	112
11	15	5	25	125	237
12	15	250 mg oral	Tablet	250	487
13	60	500 mg oral	Tablet	500	987
14	60	2.000 mg oral	Tablet	2.000	2.987
Başlangıç dozu:1/600.000, **Toplam süre:**285 dakika					

KAYNAKLAR

1. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - A consensus statement. Allergy. 2010;65:1357-66.
2. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;105:259-273.
3. Celik G, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug Allergy. In : Middleton's Allergy textbook of Allergy. Eds: Adkinson, Bochner, Busse, Holgate, Lemanske, Simons; 7th Edition: 2008; 1205-1223.
4. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. Immunol Allergy Clin North Am. 2009;29:585-606.
5. Jung AC, Paauw DS. Management of adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in human immunodeficiency virus-infected patients. Arch Intern Med. 1994;154:2402-6.
6. Whitaker P, Shaw N, Gooi J, Etherington C, Conway S, Peckham D. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2011;10:282-5.
7. Magpantay G, Cardile AP, Madar CS, Hsue G, Belnap C. Antibiotic desensitization therapy in secondary syphilis and Listeria infection: case reports and review of desensitization therapy. Hawaii Med J. 2011;70:266-8.
8. Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS, Parker CW, Wedner HJ. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol. 1982;69:275-82.
9. Graybill JR, Sande MA, Reinarz JA, Shapiro SR. Controlled penicillin anaphylaxis leading to desensitization. South Med J 1974; 67:62-64.
10. Stark BJ, Earl HS, Gross GN, Lumry WR, Goodman EL, Sullivan TJ. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. J Allergy Clin Immunol. 1987;79:523-532.
11. Sullivan TJ: Drug Allergy; in Middleton E, Reed CE, Ellis EF,Adkinson NF, Yunginger JW (eds):Allergy:Principles and Practice, ed 4. St Louis, Mosby,1993,1726-46.
12. Solensky R. Drug desensitization. Med Clin North Am. 2004;24:425-443.
13. Sullivan TJ. Antigen-specific desensitization of patients allergic to penicillin. J Allergy Clin Immunol. 1982; 69:500-508.
14. Graybill JR, Sande MA, Reinarz JA, Shapiro SR. Controlled penicillin anaphylaxis leading to desensitization. South Med J. 1974;67:62-64.

15. Castells M. Desensitization for drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006;6:476-81.
16. Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Guéant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins.. Ann Intern Med. 2004;141(1):16.
17. Gomez MB, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, Juarez C. Immediate allergic reactions to betalactams: facts and controversies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004;4:261-6.
18. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. Med Clin North Am. 2010;94:805-20.
19. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Férnandez J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy 2009;64:183-93.
20. Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CM, Bell SC. Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2007;6:297-303.
21. Turvey SE, Cronin B, Arnold AD, Dioun AF. Antibiotic desensitization for the allergic 5 years of experience and practice. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;92:426-32.
22. Wilson DL, Owens RC Jr, Zuckerman JB. Successful meropenem desensitization in a patient with cystic fibrosis. Ann Pharmacother. 2003;37:1424–28.
23. Papakonstantinou G, Bogner JR, Hofmeister F, Hehlmann R. Cefotaxime desensitization. Clin Investig. 1993;71:165-7.
24. Ghosal S, Taylor CJ. Intravenous desensitization to ceftazidime in cystic fibrosis patients. J Antimicrob Chemother. 1997;39:556-7.
25. Win PH, Brown H, Zankar A, Ballas ZK, Hussain I. Rapid intravenous cephalosporin desensitization. J Allergy Clin Immunol. 2005;116:225-8.
26. Gorman SK, Zed PJ, Dhingra VK, Ronco JJ. Rapid imipenem/cilastin desensitization for multidrug-resistant Acinobacter pneumonia. Ann Pharmacother. 2003;37:513-516.
27. Legere HJ 3rd, Palis RI, Rodriguez Bouza T, Uluer AZ, Castells MC. A safe protocol for rapid desensitization in patients with cystic fibrosis and antibiotic hypersensitivity. J Cyst Fibros 2009;8:418-24.
28. Burrows JA, Toon M, Bell SC. Antibiotic desensitization in adults with cystic fibrosis. Respirology 2003; 8:359–364.
29. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. N Engl J Med 2006;354:601-9.
30. Weller PF. (2018). Vancomycin hypersensitivity. In A. M. Feldweg (Ed.), *UpToDate*. Retrieved from https://www.uptodate.com/home
31. Wong JT, Ripple RE, MacLean JA, Marks DR, Bloch KJ. Vancomycin hypersensitivity: synergism with narcotics and "desensitization" by a rapid continuous intravenous protocol. J Allergy Clin Immunol. 1994;94:189-94.
32. Wazny LD, Daghigh B. Desensitization protocols for vancomycin hypersensitivity. Ann Pharmacothe. 2001;35:1458-64.
33. Kitazawa T, Ota Y, Kada N, Morisawa Y, Yoshida A, Koike K, Kimura S. Successful vancomycin desensitization with a combination of rapid and slow infusion methods. Intern Med. 2006;45:317-21.
34. Cawley MJ, Lipka O. Intravenous linezolid administered orally: a novel desensitization strategy. Pharmacotherapy. 2006;26:563-8.
35. Doña I, Moreno E, Pérez-Sánchez N, Andreu I, Hernández Fernandez de Rojas D, Torres MJ. Update on quinolone allergy. Curr Allergy Asthma Rep. 2017 Oct 4;17(8):56.
36. Lantner RR. Ciprofloxacin desensitization in a patient with cystic fibrosis. J Allergy Clin Immunol 1995;96(6 Pt 1):1001-2.
37. Gea-Banacloche JC, Metcalfe DD. Ciprofloxacin desensitization. J Allergy Clin Immuno. 1996;97:1426-7.
38. Bircher AJ, Rutishauser M. Oral "desensitization" of maculopapular exanthema from ciprofloxacin. Allergy 1997;52:1246-8.
39. Erdem G, Staat MA, Connelly BL, Assa'ad A. Anaphylactic reaction to ciprofloxacin in a toddler: successful desensitization. Pediatr Infect Dis J 1999;18:563-4.
40. García Rodríguez R, Galindo Bonilla PA, Feo Brito FJ, Gómez Torrijos E, Borja Segade J, Lara de la Rosa P, Castro Jiménez A. Chronic desensitization to quinolones in fixed drug eruption. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21:76-7.
41. Araújo L, Demoly P. Macrolides allergy. Curr Pharm Des. 2008;14:2840-62.
42. Holmes NE, Hodgkinson M, Dendle C, Korman TM. Report of oral clarithromycin desensitization. Br J Clin Pharmacol. 2008;66:323-4.
43. Petitto J, Chervinskiy SK, Scurlock AM, Perry TT, Jones SM, Pesek RD. Successful clarithromycin desensitization in a macrolide-sensitive pediatric patient. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013 May-Jun;1(3):307-8
44. Dibbern DA Jr, Montanaro A. Allergies to sulfonamide antibiotics and sulphur-containing drugs. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100:91-100.
45. Lavergne SN, Whitaker P, Peckham D, Conway S, Park BK, Naisbitt DJ. Drug metabolite-specific lymphocyte responses in sulfamethoxazole allergic patients with cystic fibrosis. Chem Res Toxicol. 2010;23:1009-11.
46. Montanaro A PF. (2016). Sulfonamide allergy in HIV-uninfected patients. In A. M. Feldweg (Ed.), *UpToDate*. Retrieved from https://www.uptodate.com/home.
47. Absar N, Daneshvar H, Beall G. Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients. J Allergy Clin Immunol. 1994;93:1001-1005.
48. Caumes E, Guermonprez G, Lecomte C, Katlama C, Bricaire F. Efficacy and safety of desensitization with sulfamethoxazole and trimethoprim in 48 previously hypersensitive patients infected with human immunodeficiency virus. Arch Dermatol. 1997;133:465-9.

49. Patriarca G, Schiavino D, Buonomo A, Aruanno A, Altomonte G, Nucera E. Desensitization to co-trimoxazole in a patient with fixed drug eruption. J Investig Allergol Clin Immunol. 2008;18:309-11.
50. Bonfanti P, Pusterla L, Parazzini F, Libanore M, Cagni AE, Franzetti M, et al. The effectiveness of desensitization versus rechallenge treatment in HIV-positive patients with previous hypersensitivity to TMP-SMX: a randomized multicentric study. C.I.S.A.I. Group. Biomed Pharmacother. 2000;54:45-9.
51. Straatmann A, Bahia F, Pedral-Sampaio D, Brites C. A randomized, pilot trial comparing full versus escalating dose regimens for the desensitization of AIDS patients allergic to sulfonamides. Braz J Infect Dis. 2002;6:276-80.
52. Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic. Clin Microbiol Infect. 2012;18:18-29.
53. Tosi MF, Konstan MW, Paschall VL. Rapid intravenous desensitization to colistin. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;109:361-2.
54. Domínguez-Ortega J, Manteiga E, Abad-Schilling C, Juretzcke MA, Sánchez-Rubio J, Kindelan C. Induced tolerance to nebulized colistin after severe reaction to the drug. J Investig Allergol Clin Immunol. 2007;17:59-61.
55. Helms DJ, Mosure DJ, Secor WE, Workowski KA. Management of Trichomonas vaginalis in women with suspected metronidazole hypersensitivity. Am J Obstet Gynecol. 2008;198:370.

ANTİ-TÜBERKÜLOZ İLAÇLAR İLE DESENSİTİZASYON

- Tüberküloz tedavisi, düzenli ve çoklu ilaç kullanımı temeline dayanır.
- İlaçların yan etkilerine bağlı gelişen tedavi aksamaları hastalığa bağlı ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir. Hem majör, hem de minör tüberküloz ilaçlarına bağlı birçok yan etki oldukça iyi tanımlanmıştır. Ancak anti-tüberküloz ilaçlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları ve bunların tedavilerine yönelik veriler oldukça kısıtlıdır.
- Anti-tüberküloz ilaçlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları yalnız cilt lezyonları ile sınırlı olabildiği gibi çoklu sistem tutulumları ile seyreden klinik tablolar halinde görülebilir. Bugüne kadar kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi, morbiliform erüpsiyonlar, ateş, artralji/artrit, SJS, TEN, AGEP, DRESS, likenoid ve psöriform kutanöz lezyonlar bildirilmiştir (1-35).
- Bu bildirimlerin çoğunluğu olgu sunumları şeklindedir.
- Birçok hastada reaksiyon kendini sınırlarken, bazı olgularda önemli morbiditeye hatta mortaliteye neden olabilmektedir.
- Anti-tüberküloz ilaçlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları hem majör hem de minör ilaçlar ile görülebilir. Bir ilaç birden farklı reaksiyona neden olabilir veya reaksiyonlar farklı ilaçlara hatta bazı olgularda aynı anda iki veya üç ilaca bağlı olabilir.

Desensitizasyon

- Desensitizasyon, ilaç alerjilerinde, temelde IgE ilişkili reaksiyonlarda önerilmekle birlikte tüberküloz olgularında gereklilik nedeni ile, geç ilaç reaksiyonlarında da desensitizasyon uygulaması yapılmıştır **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.
- Anti-tüberküloz ilaç desensitizasyonları için kesin kabul edilmiş desensitizasyon şemaları yoktur. Olgu sunumları veya olgu serileri şeklinde protokoller vardır. Uygulanan protokollerin genel desensitizasyon kurallarına birebir uygun olmayabildiği görülmektedir.
- Olgu sunumlarındaki olguların geçmiş reaksiyon hikâyeleri birbirinden farklıdır ve bu olgular için kullanılan protokoller standardize edilmiş değildir.
- Anti-tüberküloz ilaçlar ile hızlı ve yavaş desensitizasyon protokolleri tanımlanmıştır.
- Anti-tüberküloz ilaçlar için bugüne kadar kurumsal olarak önerilen, tek şemalar izoniazid (INH) ve rifampisin için 'Japon Tüberküloz Derneği' tarafından önerilen yavaş desensitizasyon şemalarıdır (31). Aşağıda da bahis edildiği üzere bu şemalar daha çok erken olmayan tip ilaç reaksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır.
  - Bu protokol ile, desensitizasyon yapılan olgular (toplam 46 olgu) ilaç ateşi ve/veya ilaca bağlı cilt döküntüsü öyküsü olan olgulardır. Olguların reaksiyon özellikleri ayrıntılı olarak tanımlanmamış olmakla birlikte tüm grupta ortalama reaksiyon gelişim süresinin yaklaşık 4.5 gün olması bu reaksiyonların geç tip reaksiyon olduğunu düşündürmektedir.
  - Bu protokolde doz artımları günlük olarak yapılmakta ve hedef doza 16 günde ulaşılmaktadır. Öncesinde herhangi bir premedikasyon verilmemiştir (Tablo 1).

Tablo 1. İzoniazid ve Rifampisin İçin Yavaş Desensitizasyon Örneği (31)

Gün	İzoniazid*	Rifampisin*
1	25 mg	25 mg
2	25 mg	25 mg
3	25 mg	25 mg
4	50 mg	50 mg
5	50 mg	50 mg
6	50 mg	50 mg
7	100 mg	100 mg
8	100 mg	100 mg
9	100 mg	100 mg
10	200 mg	200 mg
11	200 mg	200 mg
12	200 mg	200 mg
13	300 mg	300 mg
14	300 mg	300 mg
15	300 mg	300 mg
16	400 mg	450 mg
Hedef günlük doz	**400 mg**	**450 mg**

*Protokolde ilaçlar oral olarak uygulanmaktadır. Başlangıç dozu; izoniazid için hedef dozun 1/16'sı, rifampisin için ise 1/18'idir

- Başarı oranı: Desensitizasyon yapılan 30 rifampisin desensitizasyonundan 23'ü (%77), 16 INH desensitizasyonundan 13'ü (%81) reaksiyon gelişmeksizin bitirilebilmiştir. Başarısız 10 desensitizasyon hastasının 3'ünde ateş, 6'sında döküntü, 1 tanesinde ateş ve döküntü gelişmiştir. Bu reaksiyonlar hastaların geçmiş reaksiyonları ile benzerlik göstermektedir.

- Anti-tüberküloz ilaçlara bağlı gelişen erken tip ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında hastalara ilaçların güvenli bir şekilde tekrar başlanılabilmesine yönelik bir protokol (hızlı desensitizasyon protokolüne uygun şekilde) ülkemizden yayınlanmıştır (Tablo 2) (34).
  - Bu protokol anti-tüberküloz ilaç kullanımına bağlı olarak ilk 1 saatte erken tip ilaç aşırı duyarlılığı (ürtiker, anjiyoödem, burun akıntısı, nefes darlığı, bulantı, kusma, baş dönmesi vs) geliştirmiş olan standart bir hasta grubunda, ilaçların tekrar kullanımını sağlamaya yönelik olarak planlanmış ve yayınlanmış şu andaki tek protokol olma özelliğindedir.
  - Bu protokolde INH, rifampisin, etambutol, pirazinamid için yeniden uygulama şemaları tanımlanmış olup, ilaçlar için doz artışları yarım saat aralıklar ile yapılmakta, son dozda zaman aralığı 1 saate çıkılmaktadır. İşlem öncesinde herhangi bir premedikasyon uygulanılmamaktadır. İlaç dozları desensitizasyon ilkeleri doğrultusunda hazırlanmış olup, uygulama yine desensitizasyon prensiplerine göre yapılmalıdır. İşlem ile bir ilaç için terapötik doza ulaşıldıktan sonra ilaç düzenli kullanıma geçilmeli, ertesi gün diğer ilaç için olan protokolün uygulamasına geçilmelidir. İşlem sırasında reaksiyon görülmesi durumunda genel desensitizasyon ilkelerine uygun şekilde, işlem durdurularak, reaksiyon tedavi ile kontrol altına alındıktan sonra bir önceki basamağa dönülerek işleme devam edilmelidir.
  - Bu protokol ile yapılan çalışmada hastalara reaksiyon anında kullandıkları ilaçlar güvenli şekilde tekrar başlanılabilmiştir (34).

Tablo 2. Erken Tip Alerjik Reaksiyonlar için Yeniden İlaç Başlama Protokolü (Hızlı Desensitizasyon) (34)

1. gün			2. gün			3. gün			4. gün			5. gün		
Saat	**İlaç ve Dozu**	**mg**	**Saat**	**İlaç ve Dozu**	**mg**	**Saat**	**İlaç ve Dozu**	**mg**	**Saat**	**İlaç ve Dozu**	**mg**	**Saat**	**İlaç ve Dozu**	**mg**
			08:00	İzoniazid	300	08:00	İzoniazid	300	08:00	İzoniazid	300	8:00	İzoniazid	300
							+			+			+	
							Rifampisin	600		Rifampisin	600		Rifampisin	600
										+			+	
										Pirazinamid	2000		Pirazinamid	2000
													+	
													Etambutol	1500
	İzoniazid			Rifampisin			Pirazinamid			Etambutol				
09:30	A solüsyonu[a] 1ml	7,5	09:30	C solüsyonu[c] 1 ml	10	09:30	E solüsyonu[e] 2 ml	10		G solüsyonu[g] 1ml	5			
10:00	A solüsyonu 1ml	15	10:00	C solüsyonu 2 ml	20	10:00	E solüsyonu 4 ml	20		G solüsyonu 2 ml	10			
10:30	A solüsyonu 1ml	22,5	10:30	C solüsyonu 5 ml	50	10:30	E solüsyonu 8 ml	40		G solüsyonu 4 ml	20			
11:00	1/8 tablet	37,5	11:00	B solüsyonu[b] 5 ml	100	11:00	E solüsyonu 16 ml	80		G solüsyonu 8ml	40			
11:30	1/4 tablet	75	11:30	B solüsyonu 10 ml	200	11:30	D solüsyonu[d] 3 ml	150		F solüsyonu[f] 2 ml	100			
12:30	1/2 tablet	150	12:30	B solüsyonu 11 ml	220	12:00	D solüsyonu 4 ml	200		F solüsyonu 4 ml	200			
						12:30	1 tablet	500		1 tablet	500			
						13.30	2 tablet	1000		1+1/4 tablet	625			

[a]Bir tablet (300mg) izoniazid ezilerek 40ml %0,09 NaCl ile karıştırılır ve 7,5 mg/ml'lik A solüsyonu hazırlanır.

[b]Bir kapsül (600mg) rifampisinin içeriği 30ml %0,09 NaCl ile karıştırılarak 20 mg/ml'lik B solüsyonu hazırlanır.

[c]B solüsyonundan 1/2'lik dilüsyon yapılarak 10mg/ml'lik C solüsyonu hazırlanır.

[d]Bir tablet (500mg) pirazinamid 10ml %0,09 NaCl ile karıştırılır ve 50 mg/ml'lik D solüsyonu hazırlanır.

[e]D solüsyonundan1/10'luk dilüsyon yapılarak 5mg/ml'lik E solüsyonu hazırlanır.

[f] Bir tablet (500mg) etambutol 10ml %0,09 NaCl ile karıştırılır ve 50 mg/ml'lik F solüsyonu hazırlanır.

[g]F solüsyonundan1/10'luk dilüsyon yapılarak 5 mg/ml'lik G solüsyonu hazırlanır.

- Yukarıda tanımlanan protokol haricinde rifampisin ve etambutol için hızlı desensitizasyon şemaları tanımlamışlardır (4).
  - o Bu protokol ile, desensitizasyon yapılan olgular (toplam 10 olgu), pruritus, ürtiker, anjiyoödem, eritem, anafilaktoid reaksiyon, kızarıklık öyküsü olan hastalardır.
  - o Bu protokolde doz artışları başlangıçta 45 dakikada bir yapılmakta, son dozda ise doz aralığı 3.5 saate çıkılmaktadır. Öncesinde herhangi bir premedikasyon uygulanmamıştır.
  - o Başarı oranı: Olguların yarısında (5 olgu) işlem bitiminden 4-24 saat sonra, cilt lezyonu görülmüştür. Desensitizasyon reaksiyonlarının tedavisi için; MPE gelişen bir olguda 7 günlük sistemik steroid tedavisi uygulanmıştır, diğer 4 olguda 1 günlük antihistaminik tedavisi yeterli olmuştur.
- İmmünglobulin E aracılı olduğu cilt testi ile gösterilmiş bir anafilaksi olgusunda, pirazinamid için hızlı desensitizasyon şeması tanımlanmıştır. 2 günde tam doza ulaşılan bu şemada doz aralıkları 30 dakika ve 1 saat olarak uygulanmıştır. (34) (Tablo 3)
- Çoklu ilaç kullanımı esnasında büllöz cilt reaksiyonu gelişen olgularda INH, rifampisin, pirazinamid ve etambutol ile yavaş desensitizasyon şeması tanımlanmıştır (20).
  - o Bu protokol ile, desensitizasyon yapılan olgular (toplam 8 olgu), çoklu ilaç kullanımı esnasında (INH, rifampisin, pirazinamid, etambutol, streptomisin, tiasetazonu farklı kombinasyonlar şeklinde kullanan hastalar) SJS gelişen hastalardır.
  - o Bu protokol her bir ilaç için 4 basamaktan oluşmaktadır ve her basamak arasındaki süre 2 gündür. Protokol, 4 ilaç için 31 günde tamamlanmıştır. Hastalara bu işlem sırasında herhangi bir premedikasyon uygulanmamıştır (Tablo 4).
  - o Başarı oranı: Sekiz hastalık seride yalnız 1 olguda pirazinamid uygulaması esnasında eritem, kaşıntılı makülopapüler erüpsiyon gelişmiş ve işleme son verilmiştir. Ancak bu hastalar değerlendirilirken, tedavi rejimlerinden tiasetazonun çıkartılmış olması nedeni ile (bu olguların HIV+ olgular olması göz önüne alındığında bazı olgularda muhtemel suçlu ajanın tiasetazon olma olasılığı vardır) desensitizasyon başarısı konusunda şüpheci davranılmalıdır.

Tablo 3. Rifampisin, Etambutol ve Pirazinamid İçin Hızlı Desensitizasyon Örneği

Zaman (saat:dakika)	Rifampisin*	Etambutol*	Zaman (saat:dakika)	Pirazinamid*
00.00	0,1 mg	0,1 mg	1. gün 0:00	6,25 mg
00:45	0,5 mg	0,5 mg	0:30	12,5 mg
01:30	1 mg	1 mg	1:00	25 mg
02:15	2 mg	2 mg	1:30	50 mg
03:00	4 mg	4 mg	2:30	75 mg
03:45	8 mg	8 mg	3:30	125 mg
04:30	16 mg	16 mg	4:30	250 mg
05:15	32 mg	32 mg	2.gün 0:00	500 mg
06:00	50 mg	50 mg	0:30	1000 mg
06:45	100 mg	100 mg		
07:30	150 mg	200 mg		
11:00	300 mg	400 mg		
1 gün sonra	300 mg (2 doz)	400 mg (3 doz)		
Hedef günlük doz	**600 mg**	**1200 mg**		**1500 mg**

*Protokolde ilaçlar oral olarak uygulanmaktadır.

Başlangıç dozu; rifampisin için hedef dozun 1/6000'i, etambutol için 1/12000'i, pirazinamid için ise 1/240'ıdır.

- Elimizdeki veriler anti-tüberküloz ilaçlar ile desensitizasyonun kime, ne zaman hangi protokol ile yapılacağı konusunda henüz kanıt düzeyinde veri sunamamaktadır.
- Her olgu, ilaçların tekrar uygulanmasının yaratacağı riskler ve ilacın tedavideki gerekliliği düşünülerek değerlendirilmelidir.

Tablo 4. Çoklu İlaç Kullanımında Gelişmiş Büllöz Cilt Reaksiyonu İçin Önerilmiş Yavaş Desensitizasyon Örneği (20)

Hafta	Gün	İlaç	Doz
1	1	İzoniazid	50 mg
1	3	İzoniazid	100 mg
1	5	İzoniazid	200 mg
1	7	İzoniazid	300 mg
2	9	Etambutol	200 mg
2	11	Etambutol	400 mg
2	13	Etambutol	600 mg
2	15	Etambutol	800 mg
3	17	Rifampisin	150 mg
3	19	Rifampisin	300 mg
3	21	Rifampisin	450 mg
3	23	Rifampisin	600 mg
4	25	Prazinamid	250 mg
4	27	Prazinamid	500 mg
4	29	Prazinamid	1000 mg
4	31	Prazinamid	1500 mg
Hedef günlük doz: INH: 300 mg, Etambutol: 800 mg, Rifampisin: 600 mg, Prazinamid: 1500 mg			

*Protokolde ilaçlar oral olarak uygulanmaktadır. Başlangıç dozu; izoniazid için hedef dozun 1/6'sı, etambutol için1/4'ü, rifampisin için 1/4'ü, pirazinamid için ise 1/6'sıdır.

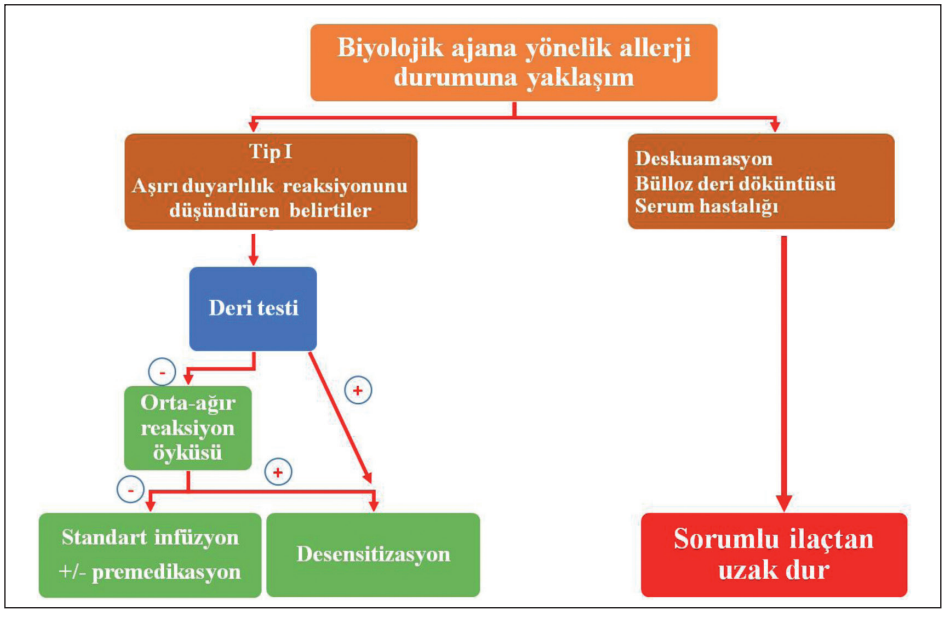
KAYNAKLAR

1. Rodrigues Carvalho S, Silva I, Leiria-Pinto P, Rosado-Pinto J. Rapid oral tolerance induction to isoniazid and pyrazinamide and controlled administration of ethambutol: clinical case. Allergol Immunopathol (Madr). 2009 Nov-Dec;37(6):336-8
2. Buergin S, Scherer K, Häusermann P, Bircher AJ. Immediate hypersensitivity to rifampicin in 3 patients: diagnostic procedures and induction of clinical tolerance. Int Arch Allergy Immunol 2006;140:20-6.
3. Buergin S, Scherer K, Hausemann P, Bircher AJ. Immediate hypersensitivity to rifampicin in 3 patients: diagnostic procedures and induction of clinical tolerance. Int Arch Allergy Immunol 2006; 140: 20-6
4. Matz J, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ. Oral desensitization to rifampin and ethambutol in mycobacterial disease. Am J Respir Crit Care Med.1994 Mar;149(3 Pt 1):815-7.
5. Col LT, Chatterji JC. Severe hypersensitivity reactions to antitubercular drugs and their management. Ind J Tub 1964;12:19-25
6. Dasta JF, Prior JA, Kurzrok S. Isoniazid-induced fever. Chest. 1979 Feb;75(2):196-7.
7. Salomaa ER, Ruokonen EL, Tevola K, Tala E. Pulmonary infiltrates and fever induced by isoniazid. Postgrad Med J. 1990 Aug;66(778):647-9
8. Bedi RS. Pyrazinamide induced hypersensitivity reactions. Ind J Tub. 1990; 37: 41-2
9. Gupta SK, Gupta RC, Agrawal RR. Isoniazid induced anaphylactic reaction. Ind J Tub. 1991; 38:39
10. Chintu C, Luo C, Bhat G, Raviglione M, DuPont H, Zumla A. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in the treatment of tuberculosis in Zambian children infected with HIV-I. Arch Dis Child. 1993 May;68(5):665-8.

11. Wong PC, Yew WW, Wong CF, Choi HY. Ethambutol-induced pulmonary infiltrates with eosinophilia and skin involvement. Eur Respir J. 1995 May;8(5):866-8
12. Perdu D, Lavaud F, Prévost A, Deschamps F, Cambie MP, Bongrain E, Barhoum K, Kalis B. Erythema multiforme due to pyrazinamide.Allergy. 1996 May;51(5):340-2.
13. Shorr AF, Trotta RF. PZA hypersensitivity. Chest.1996 Mar;109(3):855-6.
14. Takami A, Nakao S, Asakura H, Yamazaki H, Mizuhashi K, Matsuda T, Mizushima N. Pneumonitis and eosinophilia induced by ethambutol. J Allergy Clin Immunol.1997 Nov;100(5):712-3.
15. Olle-Goig JE. A rare case of hypersensitivity to multiple antituberculosis drugs. Int J Tuberc Lung Dis. 1997 Apr;1(2):191
16. Rubira N, Baltasar MA, Martí E. Hypersensitivity syndrome from isoniazid. Allergy 1999 Sep;54(9):1011-2
17. Strauss RM, Green ST, Gawkrodger DJ. Rifampicin allergy confirmed by an intradermal test, but with a negative patch test. Contact Dermatitis. 2001 Aug;45(2):108
18. Patel GK, Anstey AV. Rifampicin-induced lupus erythematosus. Clin Exp Dermatol. 2001 May;26(3):260-2.
19. Kura MM, Hira SK. Reintroducing antituberculosis therapy after Stevens-Johnson syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis: role of desensitization. Int J Dermatol. 2001 Jul;40(7):481-4
20. Rebollo S, Sanchez P, Vega JM, Sedano E, Sanchís ME, Asensio T, Callejo A. Hypersensitivity syndrome from isoniazid with positive patch test. Contact Dermatitis 2001 Nov;45(5):306
21. Bakkum RS, Waard-Van Der Spek FB, Thio HB. Delayed-type hypersensitivity reaction to ethambutol and isoniazid.Contact Dermatitis 2002 Jun;46(6):359.
22. Story RE, Ditto AM. A 32-year-old man with tuberculosis, fever, and rash. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004 May;92(5):495-9.
23. Hmouda H, Laouani-Kechrid C, Nejib Karoui M, Denguezli M, Nouira R, Ghannouchi G. A rare case of streptomycin-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with tuberculosis: a therapeutic dilemma. Ann Pharmacother.2005 Jan;39(1):165-8
24. Azad A, Connelly N. Case of rifampicin-induced acute generalized exanthematous pustulosis. Intern Med J. 2006 Sep;36(9):619-20
25. Tan WC, Ong CK, Kang SC, Razak MA. Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line anti-tuberculous drugs. Med J Malaysia. 2007 Jun;62(2):143-6.
26. Dua R, Sindhwani G, Rawat J. Exfoliative dermatitis to all four first line oral anti-tubercular drugs. Indian J Tuberc. 2010 Jan;57(1):53-6.
27. Khammassi N, Maha BS, Dorsaf M, Mohsen H. DRESS syndrome caused by pyrazinamide. Egyptian Dermatology online Journal 2010;6:9-14
28. Lee SW, Yoon NB, Park SM, Lee SM, Um SJ, Lee SK, Son CH, Kim YH, Kim KH, Roh MS. Antituberculosis drug-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome confirmed by patch testing. J Investig Allergol Clin Immunol. 2010;20(7):631-2.
29. Park JJ, Choi YD, Lee JB, Kim SJ, Lee SC, Won YH, Yun SJ. Psoriasiform drug eruption induced by anti-tuberculosis medication: potential role of plasma-cytoid dendritic cells. Acta Derm Venereol. 2010 May;90(3):305-6.
30. Kobashi Y, Abe T, Shigeto E, Yano S, Kuraoka T, Oka M. Desensitization therapy for allergic reactions to antituberculous drugs. Intern Med. 2010;49(21):2297-301
31. Adinma E, Ezeama NN, Chukwuma DU. Streptomycin-induced Steven-Johnson Syndrome in a HIV sero-positive patient with tuberculosis: A case report. Intern J Clin med 2011;2:481-3
32. Das SK, Jana PK, Bandyopadhyay AK, Biswas I. Ethambutol and pyrazinamide-induced toxic epidermal necrolysis in an immunocompetent adult with tuberculosis. Lung India. 2012 Jan;29(1):87-8. doi: 10.4103/0970-2113.92376
33. Bavbek S, Yılmaz I, Aydın Ö, Ozdemir SK. Pyrazinamide-induced anaphylaxis: diagnosed by skin test and successful desensitization. Int Arch Allergy Immunol. 2012;157(2):209-12.
34. Köycü G, Keren M, Dursun AD, et al.. Immediate type hypersensitivity reactions to antituberculosis drugs: a successful readministration protocol. Ann Allergy Asthma Immunol 2015; 112: 39-44
35. Özkara Ş, Köycü G, Öner Erkekol F, Halilzade L, Keren M, Dursun AB. Delayed type hypersensitivity reactions due to second line antituberculosis drugs. EAACI-WAO 2013 Congress, 22-26 June 2013 Milan,Italy. Abstract number: 1465.

BİYOLOJİK AJANLAR İLE DESENSİTİZASYON

- Son yıllarda başlıca proinflamatuvar sitokinleri, bu sitokinlerin solübl haldeki ya da hücrelerdeki reseptörlerini ve bazı antikorları nötralize eden çeşitli biyolojik ajanlar geliştirilmiştir (1).
- Biyolojik ajanlara bağlı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tedavi kararı, Şekil 1'de gösterilen algoritmaya göre düzenlenir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (2).
- Hastanın kaşıntı, ürtiker, nefes darlığı, vizing gibi semptomlarla Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu geçirdiği belirlenmişse, sorumlu ajan ile deri testi uygulanmalıdır (2).
- Test pozitif saptandığında, ilacın uygulanması zorunlu ise desensitizasyon yapılır (2).
- Deri testi negatif saptanırsa, hafif reaksiyon durumunda ilacın premedikasyonu takiben yavaş olarak uygulanması, orta-ciddi reaksiyon halinde ise ilacın hızlı desensitizasyon ile verilmesi önerilmektedir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (2,3).
- Özellikle monoklonal antikor uygulamalarında görülebilen ateş tek başına desensitizasyon için endikasyon oluşturmamaktadır (2). Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu belirtilerine eşlik eden ateş durumunda desensitizasyon yapılabilir (2).
- Biyolojik ajanlarla yapılmış kontrollü desensitizasyon çalışmaları henüz bulunmadığı için birçoğu için kanıt düzeyi, bu konudaki uzman kişilerin oluşturduğu panellerin ortak görüşü niteliğindedir (4). Diğer ajanlar için ise olgu bildirileri bulunmaktadır.
- Genel bir kural olarak bir hastaya uygulanmak istenen desensitizasyon protokolünün daha önce 10 kişiden daha büyük bir gruba uygulanmış olması tercih edilmesi önerilmekle birlikte bazı monoklonal antikorlar dışındaki biyolojik ajanla ilgili yayınlar tek olgu bildirileri ya da 10 kişiden az olgu serilerinden oluşmaktadır (2,4).
- Biyolojik ajanların tedavi şemasına göre uygulama aralıkları, ilacın yarı ömrünün 2 katından daha uzun ise, desensitizasyon her uygulama öncesinde tekrarlanmalıdır (5).
- Hızlı desensitizasyon protokolleri son ilaç kullanımından sonraki 24 saat içinde aşırı duyarlılık reaksiyonu geçiren hastalarda uygulanır ve hedef tedavi dozuna 4 ile 12 saatte ulaşılır (4).
- Biyolojik ajanlarla tanımlanmış hızlı ve yavaş desensitizasyon protokolleri bulunmaktadır (6-9).
- Yüksek riskli hızlı protokoller hastaya ilk olarak yoğun bakım ünitesinde tek gün içinde uygulanır. Tekrar edilen uygulamalar ya da düşük riskli protokoller ise acil müdahale imkânları bulunan deneyimli infüzyon



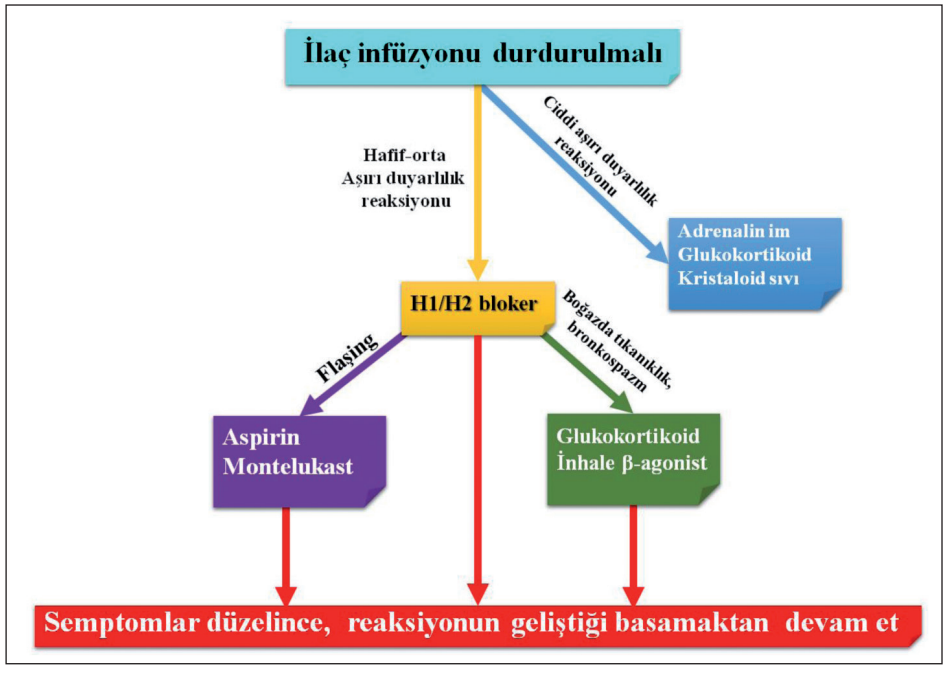
Şekil 1. Biyolojik ajanlara bağlı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisinde önerilen algoritma.

merkezlerinde hastayı yatırarak ya da ayaktan takip ederek yapılabilir (2,6,10).

- Biyolojik ajanlarla desensitizasyon sırasında gelişen reaksiyonların tedavisinde öncelikle infüzyon durdurulmalı, reaksiyon ciddiyeti dikkate alınarak Şekil 2'de gösterilen algoritmaya göre hızla tedavi edilmelidir (2).
- Ciddi reaksiyon durumunda her hastanın yatak başında hazır durumda bulundurulan adrenalin uygulanmalı, ayrıca intravenöz kristaloidler, glukokortikoidler endikasyona göre yapılmalıdır. Her reaksiyonda antihistaminikler uygulanmalıdır. Bir desensitizasyon sırasında birden çok reaksiyon gelişirse, H1-antihistaminik uygulamaları tekrarlanmalıdır. Bronkospazm durumunda inhale beta-2 agonistler, intravenöz glukokortikoidler ve antihistaminik tedavi ile düzelmeyen göğüste sıkışma hissi için intravenöz glukokortikoidler uygulanmalıdır. Anksiyete için desensitizasyon öncesinde ya da işlem sırasında benzodiazepin verilebilir (2).
- Hızlı desensitizasyon protokolünde gelişen reaksiyonlar yukarıda belirtildiği gibi tedavi edilmelidir.
- Aynı hastanın sonraki desensitizasyon protokolünde ilaçlar ya premedikasyon şeklinde tedaviden önce ya da bir önceki desensitizasyon protokolüne göre reaksiyon geliştiği bilinen belirli basamaktan önce uygulanmalıdır (2).
- Reaksiyon geçirdiği bilinen her hastaya premedikasyon olarak antihistaminikler verilir; ilave olarak kızarıklık gibi deri belirtileri beklenen hastalarda aspirin ve montelukast; bronkospazm gelişebilecek olanlarda glukokortikoid ve montelukast; döküntü ve ateş durumları için ise asetaminofen ve glukokortikoidler tedavi öncesinde uygulanır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (2).
- Bu ilave tedavilere rağmen reaksiyon geçiren hastalarda basamak sürelerinin uzatılması ya da yeni basamakların ilavesi önerilir (2).

Interferon (IFN) Desensitizasyonu

- Farklı interferon (IFN) tipleri, birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. 3 alt tipi bulunan IFN-α, kronik hepatit C ve melanom; 2 alt tipi olan IFN β multipl skleroz ve IFN-γ ise ailesel granülomatozis tedavisinde kullanılmaktadır (11).
- Literatürde IFN'a bağlı makülopapüler lezyonlar tarif eden 4 hastanın 3'üne 12 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü (2'si IFNα2b ile, 1'i IFNα2a ile) (1); birine ise IFN α2b ile 2 günlük yavaş desensitizasyon protokolü uygulanmıştır. Ayrıca IFNα2a ile geç dönemde ürtiker ve anjioödem tarif eden bir çocuk hastaya ve IFNβ1b'ye bağlı erken dönemde yine ürtiker ve anjioödem tarif eden bir erişkin hastaya ise 4 günlük yavaş protokolle ile desensitizasyon yapılmıştır (7, 9).



Şekil 2. Biyolojik ajanlarla yapılan desensitizasyon sırasında gelişen reaksiyon için uygulanacak tedavi basamakları.

- IFN türleriyle bildirilmiş hızlı desensitizasyon protokolleri Tablo 1'de gösterilmektedir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (11).
- Premedikasyon: Hızlı desensitizasyon protokolünde 1 gün önce desloratadin 5 mg/gün ile başlanmış ve 2 gün boyunca verilmiştir (11).
- Makülopapüler döküntü tarif eden, hızlı desensitizasyon uygulanan 3 hastada intradermal deri testleri ortalama 72 saatte pozitif saptanmıştır (11).
- İşlemin sona ermesinden sonra hastalar 5 saat gözlem altında tutularak herhangi bir yan etki görülmemesi durumunda taburcu edilmiştir. Desensitizasyon protokolleri haftada bir olacak şekilde tekrarlanmıştır. Her 3 hastada da viral yük, tedavi sonunda negatif bulunmuştur (11).
- IFN α2a ile hızlı desensitizasyon yapılan ilk hastada 13. haftada sağ kolda gelişen kaşıntılı papüler lezyon topikal klobetazol ve günlük 5 mg desloratadin tedavi ile düzelmiştir. 17. haftada gövdede gelişen makülopapüler döküntü ise topikal betametazon ve 10 mg desloratadin ile kontrol altına alınmıştır. Bu hastaya desloratadin 6. ve 22. haftalar arasında verilmiştir. Tedavinin 22. haftasında hematotoksisite ve asteni nedeniyle tedavi kesilmiştir (11).
- IFN α2b ile hızlı desensitizasyon uygulanan 2 hastanın ilkinde 5. haftadan sonra gelişen makülopapüler lezyonlar topikal klobetazol ile kontrol altına alınmış, tedavinin 6. haftasından tedavinin kesileceği son hafta olan 52. haftaya kadar hastada desloratadin tedavisine devam edilmiştir. Diğer hastada ise desensitizasyon sırasında görülen tek yan etki, enjeksiyon bölgesinde ekzemadır. Kortikosteroid tedavi ile lezyonun düzelmesi üzerine hasta 30. haftadan sonra tedavi dozunu desensitizasyon işlemi uygulanmadan alabilmiştir. Ancak 32. haftada hastada gelişen hematotoksisite nedeniyle tedavi kesilmiştir (11).
- IFN'lar ile yavaş desensitizasyon protokolleri toplam 3 hastada bildirilmiştir (Tablo 2-4) (7-9,11).
- IFN ile yapılan yavaş protokollerin hiçbirinde premedikasyon uygulanmamıştır (7-9,11).
- Kronik hepatit B tanısı olan 3 yaşındaki çocuk hastaya IFN α2a uygulamasına bağlı geç dönemde (2. dozdan 10 saat sonra) ürtiker ve anjioödem gelişmesi üzerine Tablo 3'deki desensitizasyon başarıyla uygulanmıştır. Hastaya yapılan prik ve intradermal deri testleri erken ve geç dönemde negatif saptanmıştır. Tedavinin 2. gününde 2MIU/ml solüsyonun 0.5 ml'lik dozu uygulandıktan 8-10 saat sonra hastada ürtiker ve anjioödem ge-

Tablo 1. Peg- Interferon α2b için subkutan yol ile hızlı desensitizasyon protokolü (11)

Basamak	Premedikasyon	Süre (dak)	Dilüsyon	Doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1.	Desloratadin*	15	1:100.000	0,0012	0,0012
2.		15	1:10.000	0,012	0,0132
3.		15	1:1.000	0,12	0,1332
4.		15	1:100	1,2	1,3332
5.		15	1:100	1,2	2,5332
6.		15	1:100	1,2	3,7332
7.		15	1:10	12	15,7332
8.		15	1:10	12	27,7332
9.		15	1:10	12	39,7332
10.		15		26,75	66,2332
11.		15		26,75	92,7332
12.		240		26,75	120

Toplam süre: 405 dakika

*Tedaviden bir gün önce başlanmış ve iki gün boyunca verilmiştir.

lişmiş, tek doz antihistaminik tedavi ile lezyonlar 8-10 saatte düzelmiştir. 3. gününde 2MIU/ml solüsyonun 0.2ml'lik dozu bir önceki dozdan 2 basamak aşağı inilerek uygulanmıştır. Takiben hiçbir reaksiyon gelişmeyen hastanın tedavisine 6MIU/m^2/doz haftada 3 gün olacak şekilde 100 gün boyunca devam edilmiştir (7).

- Kronik hepatit C tanısı olan IFN α2b kullanımına bağlı makülopapüler döküntü ve ateş tarif eden 65 yaşındaki hastaya Tablo 3'de gösterilen desensitizasyon protokolü 2 gün süreyle başarıyla uygulanmış, takip eden 5 gün boyunca 1.500.000 IU/gün verilmiştir. Daha sonra tedavinin sonuna kadar (54. haftaya kadar) günaşırı 3.000.000 IU/gün dozuna devam edilmiştir. Bu protokolle hedeflenen anti-viral etki elde edilmiştir. İşlem sırasında görülen tek istenmeyen etki, protokolün 2. gününde gelişen hafif kaşıntıdır. Bu belirti difenhidramin ile düzelmiştir (8).
- Multipl skleroz tanısıyla IFNβ1a kullanımına bağlı erken dönemde ürtiker ve anjioödem gelişen, prik ve geç dönem intradermal deri testi pozitif bulunan hastaya 4 gün süreli yavaş desensitizasyon protokolü başarıyla uygulanmıştır (Tablo 4). 6 aylık takip boyunca hastaya 44 μg/0.5 ml'lik doz haftada 3 gün subkutan yolla uygulanırken hiçbir istenmeyen etki gelişmemiştir (9).
- IFN ile bildirilmiş tüm desensitizasyon protokolleri başarı ile tamamlanmıştır, ölüm bildirilmemiştir.

Etanercept ile Desensitizasyon

- TNF-α inhibitörü olan etanercept ile sık olarak şişlik, kızarıklık ve kaşıntı gibi lokal belirtiler bildirilmektedir (6,12).
- Etanercept ile lokal şişlik, kaşıntı ve kızarıklık tarif eden 2 hastaya 3 günlük yavaş desensitizasyon protokolü uygulanmıştır (13,14). Desensitizasyon protokolü Tablo 5'de gösterilmektedir (14).
- Hastada intradermal deri testleri erken dönemde pozitif saptanmıştır.
- 1 saat önce 325 mg aspirin, 10 mg montelukast, 25 mg difenhidramin ve 40 mg famotidin premedikasyon olarak kullanılmıştır. Günlük olarak setirizin 10 mg tb kullanan hastaya desensitizasyondan sonra haftada iki gün uygulanan etanercept enjeksiyonlarından bir saat önce difenhidramin tablet kullanımına devam edilmiştir (14).
- Desensitizasyondan önce etanercept enjeksiyonunu takiben 10-15 dakikada enjeksiyon bölgesinde 10 cm'lik şişlik, kızarıklık ve kaşıntı ile tüm vücutta ürtiker lez-

Tablo 2. Interferon α2a için subkutan yol ile yavaş desensitizasyon protokolü (7)

IFN Gün	Basamak (30 dak aralarla)	Dilüsyon	Miktar (ml)	İlaç dozu (MIU)
1	1.	1 MIU/ml	0,5	0.5
	2.	1:1.000.000	0,5	5
	3.	1:100.000	0,5	50
	4.	1:10.000	0,5	500
	5.	1:1.000	0,5	5.000
	6.	1:100	0,5	50.000
	7.	1:10	0,1	100.000
		1:1		1. gün toplam doz: 0,155 MIU
2	1.	1 MIU/ml	0,1	100.000
	2.	2 MIU/ml	0,1	200.000
	3.		0,2	400.000
	4.		0,4	800.000
	5.		0,5	1.000,000
				2. gün toplam doz: 2,5 MIU
3	1.	4,5MIU/0,5 ml	0,1	900.000
	2.		0,2	1.800.000
				3. gün toplam doz: 2,7 MIU
4	1.	4,5MIU/0,5 ml	0,44	4.000.000
				4. gün toplam doz: 4 MIU

MIU: Milyon internasyonel ünite. Hastanın kilosu: 16 kg (0.67 m^2).

Tablo 3. Interferon α2b için subkutan yolla yapılan yavaş desensitizasyon protokolü (8)

IFNα2b (subkutan) 1.Gün	Doz	İlk dozdan sonraki zaman (saat)	Dilüsyon	Volüm (ml)	İlaç dozu (IU)
	1.	0	1:100.000	0,1	3
	2.	1	1:100.000	0,1	3
	3.	2	1:10.000	0,1	30
	4.	3	1:10.000	0,1	30
	5.	4	1:1.000	0,1	30
	6.	5	1:1.000	0,1	300
	7.	6	1:100	0,1	3.000
	8.	7	1:100	0,1	3.000
	9.	8	1:100	0,1	3.000
	10.	9	1:100	0,1	3.000
	11.	10	1:100	0,1	3.000
	12.	11	1:100	0,1	3.000
	13.	12	1:100	0,1	3.000
	14.	13	1:100	0,1	3.000
	1. gün toplam (hedef) doz	Toplam süre (13 saat)			24.666
2.Gün	**Doz**	**İlk dozdan sonraki zaman (saat)**	**Dilüsyon**	**Volüm**	**İlaç dozu (IU)**
	1.	0	1:100	0.1	3.000
	2.	1	1:100	0.1	3.000
	3.	2	1:10	0.1	30.000
	4.	3	1:10	0.1	30.000
	5.	4	1:1	0.1	300.000
	6.	5	1:1	0.1	300.000
	7.	6	1:1	0.1	300.000
	8.	7	1:1	0.1	300.000
	2. gün toplam (hedef) doz	Toplam süre (7 saat)			1.266.000

IU: İnternasyonel ünite

Tablo 4. Interferon β1a için subkutan yolla yavaş desensitizasyon protokolü (10)

IFN β1a (subkutan)	Basamak Sayısı (30 dak aralarla)	Dilüsyon	Miktar (ml)
1. **Gün**	1.	11 µg /ml	0,5
	2.	1:1.000.000	0,5
	3.	1:100.000	0,5
	4.	1:10.000	0,5
	5.	1:1.000	0,5
	6.	1:100	0,5
	7.	1:10	0,1
		Günlük hedef doz	
	1. gün toplam süre: 3 saat		Toplam doz:1,71 µg
2. **Gün**	1.	11 µg /ml	0,1
	2.	22 µg /ml	0,1
	3.	22 µg /ml	0,2
	4.	22 µg /ml	0,4
	5.	22 µg /ml	0,5
	2. gün toplam süre: 2 saat		Toplam doz: 27,5µg
3. **Gün**	1.	44 µg /ml	0,125
	2.	44 µg /ml	0,25
	3. gün toplam süre: 1 saat		Toplam doz: 33 µg
4. **Gün**	1.	44 µg /ml	0,5
	4. gün toplam süre: 1/2 saat		Toplam doz: 44 µg (Hedef doz)

yonları tarif eden hastanın desensitizasyon sonucu lokal reaksiyonu 3 cm'in altına inmiş ve sistemik deri bulguları gelişmemiştir (14). Aynı protokolün uygulandığı ikinci hastada da hafif lokal reaksiyonlar desensitizasyonun ilk 4 gününde görülmüş, tedavinin devamı ile ortadan kaybolmuştur (13).

- Etanercept uygulaması ile lokal reaksiyon geçiren deri testleri pozitif 6 hasta ve geç anafilaksi geçiren başka bir hasta Tablo 5'deki protokolün değiştirilmiş hali ile başarılı bir şekilde desensitize edilmiştir. Bu hastalara premedikasyon olarak işlemden 1 saat önce asetilsalisilik asit 325 mg, montelukast 10 mg, benadril 25 mg ve famotidin 40 mg verilmiştir (Tablo 6) (15).

Monoklonal Antikorlarlar ile Desensitizasyon

- Monoklonal antikorlar birçok hastalığın standart tedavisinde yer almaya başlamıştır. Genel olarak iyi tolere edilebilmelerine rağmen, bu ajanlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmektedir (5).
- Bu reaksiyonların kanser ve romatoloji hastalarının sayısına paralel olarak arttığı söylenebilir (10).
- Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları, rituksimab ile %5-10, infliksimab ile %2-3, trastuzumab ile %0.6-5 sıklıkta görülmektedir (2).
- Ayrıca omalizumab, natalizumab, basiliximab, abciximab ve setuksimab ile de bu tür reaksiyonlar bildirilmektedir (2).
- Monoklonal antikorlar için önerilen hızlı desensitizasyon 3 solüsyon halinde 12 basamakta uygulanmaktadır. Her basamakta doz 2 ile 2.5 kat arttırılır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (2).
- 1. solüsyon hedef konsantrasyonun 100 kat, 2. solüsyon ise 10 kat dilüsyonu ile elde edilir. 1. solüsyon 1-4., 2. solüsyon 5-8. ve 3. solüsyon ise 9-12. basamaklarda uygulanır. 3. solüsyondaki konsantrasyon, toplam hedef dozdan 1-8. basamaklardaki dozların toplamının çıkarılması ile hesaplanır (2).

Tablo 5. Etanercept için subkutan yol ile yapılan yavaş desensitizasyon protokolü (14)

Etanercept (subkutan) Basamak	Premedikasyon	Önceki basamak ile aradaki süre (dak)	Doz (mg)	Dilüsyon	Uygulanan volüm (ml)
1. gün*					
1.	1 saat önce	0	0,25	1:100	1
2.	325 mg aspirin,	30	0,5	1:10	0,2
3.	10 mg montelukast,	60	1	1:10	0,4
4.	25 mg benadril	60	2	1:10	0,8
5.	ve 40 mg famotidin	90	4	1:1	0,16
6.		120	4,5	1:1	0,18
			Toplam doz: 12,25		
2. gün **					
1.		0	0,25	1:100	1
2.		30	0,5	1:10	0,2
3.		60	1	1:10	0,4
4.		60	2	1:10	0,8
5.		90	4	1:1	0,16
6.		120	4,5	1:1	0,18
			Toplam doz: 12,25		
3. gün***					
1.		0	0,25	1:100	1
2.		30	0,5	1:10	0,2
3.		60	1	1:10	0,4
4.		60	2	1:10	0,8
5.		90	4	1:1	0,16
6.		120	8	1:1	0,32
7.		150	8,75	1:1	0,35
			Toplam doz: 24,75		
İdame doz (Haftada 2 gün)		-	25	1:1	1

***Toplam doz:**12,25 mg, **Toplam doz: 12,25 mg, ***Toplam doz**: 25 mg, Etanercept standart dilüsyonu: 25 mg/ml

- İlk 11 doz 15 dakika aralarla, son doz ise daha uzun sürede uygulanır. Monoklonal antikorlarla yapılmış protokollerde diğer ilaçlarda kullanılan, dozların iki katına çıkarılmasını öneren çoğu protokolün aksine son basamakta yüksek doz ilaç uzun sürede uygulanmaktadır (2).
- Hızlı desensitizasyon protokolüne başlamadan 20 dakika önce 25 mg difenhidramin (oral/parenteral) ya da hidroksizin (oral) ve 20 mg famotidin (parenteral) ya da 50 mg ranitidin (parenteral) uygulanmalıdır. Asetaminofen ya da glukokortikoidler rutin olarak önerilmemekte, standart onkolojik ya da romatolojik tedavilerde ilave edilmektedirler. Beta-bloker tedavi, işlemden 24 saat önce kesilmelidir (2).
- Setuksimab, adalimumab ve omalizumab ile yapılmış tek olgulardan oluşan desensitizasyon protokolleri; rituksimab, infliksimab ve trastuzumab ile yaklaşık 20 olguluk seriler bulunmaktadır (2,6,16-20).
- Rituksimab, infliksimab ve trastuzumab ile desensitizasyon sırasında reaksiyon sıklığı % 29 olarak bildirilmektedir. Bu reaksiyonların %90'ının hafif olduğu, ciddi reaksiyonların ise deri testi pozitif olan hastalarda geliştiği görülmektedir (2).
- Deri bulgularının en sık reaksiyon belirtileri olduğu, tüm reaksiyonların %70'inin ise 12. doz olan son dozda oluştuğu gözlenmektedir**.**
- Geç tip reaksiyonlar ise trastuzumab ve rituksimab ile hafif belirtiler şeklinde ortaya çıkmaktadır (2).
- Bu ajanlarla yapılan desensitizasyon protokollerine bağlı ölüm vakaları bulunmamaktadır (5,10).
- Desensitizasyon sırasında gelişen reaksiyonlar, anamnezdeki reaksiyona göre belirgin olarak daha hafif seyreder (10,21,22), ancak başarılı bir desensitizasyondan sonra dahi reaksiyonlar tekrar görülebilir (2).
- Sekiz kereden fazla aynı ilaçla desensitizasyon uygulanan hastaların %27'sinde reaksiyon geliştiği görülmüştür (2).

Tablo 6. Etanercept için subkutan yol ile yapılan diğer bir yavaş desensitizasyon protokolü (15)

Etanercept (subkutan) Basamak	Premedikasyon	Önceki basamak ile aradaki süre (dak)	Doz (mg)	Dilüsyon	Uygulanan volüm (ml)
1. gün*	1 saat önce asetilsalisilik				
1.	asit 325 mg,	0	0,5	1:100 (0,5 mg/ml)	1
2.	montelukast 10 mg,	30	1	1:10 (5 mg/ml)	0,2
3.	benadril 25 mg ve	60	2	1:10 (5 mg/ml)	0,4
4.	famotidin 40 mg	90	4	1:10 (5 mg/ml)	0,8
5.		100	8	1:1 (50 mg/ml)	0,16
6.		150	9	1:1 (50 mg/ml)	0,18
			Toplam doz: 24,5 mg		
2. gün **					
1.		0	0,5	1:100 (0,5 mg/ml)	1
2.		30	1	1:10 (5 mg/ml)	0,2
3.		60	2	1:10 (5 mg/ml)	0,4
4.		90	4	1:10 (5 mg/ml)	0,8
5.		100	8	1:1 (50 mg/ml)	0,16
6.		150	9	1:1 (50 mg/ml)	0,18
			Toplam doz: 24,5 mg		
3. gün***					
1.		0	0,5	1:100 (0,5 mg/ml)	1
2.		30	1	1:10 (5 mg/ml)	0,2
3.		60	2	1:10 (5 mg/ml)	0,4
4.		90	4	1:10 (5 mg/ml)	0,8
5.		120	8	1:1 (50 mg/ml)	0,16
6.		150	16	1:1 (50 mg/ml)	0,32
7.		180	18,5	1:1 (50 mg/ml)	0,37
			Toplam doz: 50 mg		

- Bu nedenle monoklonal antikorlarla yapılan her desensitizasyonda reaksiyon olasılığı bulunmaktadır (2).
- Deri testlerinin desensitizasyon başarısı için duyarlılık ve özgüllüğü bilinmemektedir (2,6).

Rituksimab ile Desensitizasyon

- Rituksimab ile aşırı duyarlılık sıklıkla ilk maruziyette görülmektedir. İnfüzyonun ilk 30 ile 120. dakikasında ürtiker, hipotansiyon, anafilaksi, anjiyoödem, bronkospazm, pulmoner infiltratlar, akut akciğer hasarı, miyokard infarktüsü, ventriküler fibrilasyon, kardiyojenik şok ve ölüm bildirilmiştir (6).
- Rituksimaba bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeniyle 2 hızlı desensitizasyon protokolü uygulanmıştır (2,21,23).
- İlk protokol: Rituksimaba bağlı ciddi kaşıntı, döküntü ve anafilaksi tarif eden yaklaşık 20 hastaya 12 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü uygulanmıştır (Tablo 7) (2,21).
- Premedikasyon: 20 dakika önce 25 mg difenhidramin (oral/parenteral) ya da 25 mg hidroksizin (oral/parenteral) ve 20 mg famotidin (intravenöz) ya da 50mg ranitidin (intravenöz), anksiyete durumunda lorazepam 0.5- 1mg (oral/parenteral) (21).
- 12. basamak, tüm desensitizasyonun yarısı kadar sürede uygulanır, toplam dozun %92'si bu basamakta verilir (21).
- Desensitizasyon sırasında reaksiyonların çoğu son basamakta gelişir ve anamnezdeki reaksiyondan daha hafif olduğu bildirilmektedir. Genellikle hafif deri belirtileri görülmüştür. Bu reaksiyonlar difenhidramin ya da hidroksizin ile, daha ciddi belirtiler ise metilprednizolon ile tedavi edilmiştir (21).
- İkinci protokol toplam 5 hastaya premedikasyonu takiben 3 solüsyon halinde, 4 saat içinde toplam 10 basamakta başarıyla uygulanmıştır (23).
- Rituksimab ile yapılmış desensitizasyon protokolleri genel olarak iyi tolere edilmiştir.
- Rituksimab ile yapılan deri testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü bilinmediğinden desensitizasyon başarısı ile arasında bir ilişki kurulamamıştır (6).
- Rituksimaba karşı sIgE gösterilememiştir (6).

Tablo 7. İntravenöz Rituksimab (851 mg) için hızlı desensitizasyon protokolü (21)

Rituksimab (infüzyon) Toplam doz	851 mg	Solüsyonun konsantrasyonu	Her solüsyondaki toplam doz (mg)
1. solüsyon	250 ml	0,034 mg/ml	8,150 mg
2. solüsyon	250 ml	0,340 mg/ml	85,100 mg
3. solüsyon	250 ml	3,377 mg /ml	844,303 mg

• Premedikasyon: 20 dakika önce 25 mg difenhidramin (oral/parenteral) ya da 25 mg hidroksizin (oral/parenteral) ve 20 mg famotidin (intravenöz) ya da 50 mg ranitidin (intravenöz), anksiyete durumunda lorazepam 0.5- 1mg (PO/İV)

Basamak	Solüsyon	Hız (ml/s)	Zaman (dak.)	Uygulanan volüm (ml)	Uygulanan doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	1	2	15	0,50	0,0170	0,0170
2	1	5	15	1,25	0,0426	0,0596
3	1	10	15	2,50	0,0851	0,1447
4	1	20	15	5,00	0,1702	0,3149
5	2	5	15	1,25	0,4255	0,7404
6	2	10	15	2,50	0,8510	1,5914
7	2	20	15	5,00	1,7020	3,2934
8	2	40	15	10,00	3,4040	6,6974
9	3	10	15	2,50	8,4430	15,1404
10	3	20	15	5,00	16,8861	32,0264
11	3	40	15	10,00	33,7721	65,7986
12	3	75	186	232,50	785,2014	851,0000

Toplam süre: 351 dak

İnfliksimab ile Desensitizasyon

- İnfliksimab ile infüzyon başlandıktan sonraki ilk 24 saat içinde görülen reaksiyonlar erken; infüzyon bittikten sonra ikinci gün ve sonrasında gelişen reaksiyonlar ise geç reaksiyonlardır. Erken tip reaksiyonlar arasında maküler döküntü, göğüste sıkışma, nefes darlığı, kaşıntı, baş ağrısı, hipotansiyon, hipertansiyon, terleme, ürtiker, hipertermi ve anafilaksi sayılmaktadır. Geç tip belirtiler ise deri döküntüsü, yaygın eklem ağrısı, halsizlik, miyalji ve serum hastalığıdır (24).
- İnfliksimab ile 3 farklı hızlı desensitizasyon protokolü bildirilmiştir (2,25-27).
- İlk iki protokolde premedikasyon uygulanmamıştır.
- İlk protokol anafilaksi tarif eden biri çocuk iki hastaya 15 dakika aralarla toplam 11 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü şeklinde 4 saatte başarıyla uygulanmıştır (Tablo 8,9). Her iki hastada da premedikasyon uygulanmamıştır. Ancak erişkin hasta Crohn hastalığı aktivasyonu nedeniyle işlem sırasında kortizon almaktadır (25).
- İkinci protokol infliksimaba bağlı ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu geçiren 14 hastada 15 dakika aralarla 11 basamakta uygulanmıştır ve hedef doz olan 5 mg/kg infliksimab dozuna ulaşılmıştır. İlk 4 basamakta $2x10^{-3}$ mg/ml/kg'lık, 5-11. basamaklarda 0.2 mg/ml/kg'lık solüsyonlar kullanılmıştır. Toplam infüzyon süresi 2 saat 45 dakika olarak belirtilmiş olmasına rağmen, doz artışları kesin olarak bildirilmemiştir (27).
- 13 hastada desensitizasyon başarı ile uygulanmış, 3 hastada kolaylıkla tedavi edilen hafif reaksiyonlar, 1 hastada tedavinin sonlandırılmasına neden olan larinks ödemi gelişmiştir. Bir diğer hastada ise kortikosteroid ile tedavi edilen artralji, myalji, ateş ve baş ağrısı gelişmiştir (27).
- Üçüncü protokol ise erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu tarif eden 6 hastada 15 dakika aralarla, 12 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü olarak uygulanmıştır (Tablo 10) (2).
- Premedikasyon: 20 dakika önce 25 mg difenhidramin (oral/parenteral) ya da 25 mg hidroksizin (oral/parenteral) ve 20 mg famotidin (intravenöz) ya da 50 mg ranitidin (intravenöz)
- Reaksiyonların çoğu son basamakta kaşıntı, ürtiker ve flaşing şeklinde hafif belirtilerdir.
- İkinci kez desensitizasyon uygulaması yapıldığında ilk uygulamada reaksiyon gelişen basamaklardan önce premedikasyon uygulanmış ve yetersiz kalan hastalarda reaksiyonun oluştuğu basamaklardan önce daha düşük dozda ara basamaklar eklenmiştir. Premedikasyon olarak deri reaksiyonlarında montelukast ve aspirin, bronkospazm için glukokortikoid ve montelukast ve ürperme, ateş için ise asetaminofen ve glukokortikoid ilave edilmiştir (2).

Tablo 8. Erişkin hastada Infliksimab için hızlı desensitizasyon protokolü (25)

İnfliksimab infüzyon basamakları 15 dak. aralarla	Uygulanan doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	0,003	-
2	0,03	-
3	0,3	-
4	1	1
5	2	3
6	5	8
7	10	18
8	25	43
9	50	93
10	100	193
11	160	353*

* **Toplam süre:** 4 saat, Hedef doz: 70 kg'lik hastada 5 mg/kg formülü ile 353 mg olarak hesaplanmıştır.

Tablo 9. Çocuk hastada Infliksimab için hızlı desensitizasyon protokolü (22)

Infliksimab infüzyon basamağı	Uygulanan doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	0,002	-
2	0,02	-
3	0,2	-
4	1	1
5	2	3
6	5	8
7	10	18
8	20	38
9	30	68
10	60	128
11	80	208

*Hedef doz: 10 yaşındaki çocuk hastada 5 mg/kg formülü ile 208 mg olarak hesaplanmış.

İnfüzyon basamakları 15 dakika aralarla toplam 4 saatte uygulanmış.

Tablo 10. Infliksimab için hızlı desensitizasyon protokolü (2)

Infliksimab Toplam doz	600 mg	Solüsyonun konsantrasyonu	Her solüsyondaki toplam doz (mg)
1. Solüsyon	250 ml	0,024 mg/ml	6 mg
2. Solüsyon	250 ml	0,240 mg/ml	60mg
3. solüsyon	250 ml	2,380 mg /ml	595 mg

• Premedikasyon: 20 dakika önce 25 mg difenhidramin (PO/İV) ya da 25 mg hidroksizin (PO/İV) ve 20 mg famotidin (IV) ya da 50mg ranitidin (IV)

İnfüzyon Basamak	Solüsyon	Hız (ml/s)	Zaman (dak.)	Uygulanan volüm (ml)	Uygulanan doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	1	2	15	0,50	0,0120	0,012
2	1	5	15	1,25	0,030	0,042
3	1	10	15	2,50	0,060	0,102
4	1	20	15	5,00	0,120	0,222
5	2	5	15	1,25	0,300	0,522
6	2	10	15	2,50	0,600	1,122
7	2	20	15	5,00	1,200	2,322
8	2	40	15	10,00	2,400	4,722
9	3	10	15	2,50	5,953	10,675
10	3	20	15	5,00	11,906	22,580
11	3	40	15	10,00	23,811	46,392
12	3	80	174,38	232,50	553,609	600,000

Toplam süre: 339 dak

Adalimumab ile Desensitizasyon

- Adalimumaba bağlı sık olarak enjeksiyon bölgesinde geç tip aşırı duyarlılık belirtileri görülmektedir. Bunun yanı sıra ürtiker, rinit semptomları, eritema multiforme benzeri lezyonlar, püstüler döküntüler gibi sistemik belirtiler ve anafilaksi bildirilmektedir (12).
- Lokal ve sistemik aşırı duyarlılık belirtileri nedeniyle subkutan yolla hızlı desensitizasyon protokolü 3 hastaya uygulanmıştır (Tablo 11-14) (15-18).
- İlk desensitizasyon protokolü, adalimumaba bağlı bir saat içinde ürtiker, burun tıkanıklığı gibi sistemik aşırı duyarlılık semptomları tarif eden, prik deri testi pozitif olan bir hastada premedikasyon verilmeden 6 saatte başarıyla uygulanmıştır (Tablo 11) (16).
- Hastada 2. ve 3. dozlardan yaklaşık 45-60 dakika sonra enjeksiyon bölgesinde deri döküntüsü, ödem ve kaşıntı gelişmiş, ancak hiçbir tedavi uygulanmadan lezyonlar düzelmiş ve protokolde değişiklik yapılmamıştır (16).

Tablo 11. Adalimumab için subkutan hızlı desensitizasyon protokolü (16)

Adalimumab (subkutan) Basamak sayısı 60 dak. aralarla	Konsantrasyon	Volüm (ml)	Kümülatif doz (mg)
1	1:100	1	0,5
2	1:10	0,25	1,75
3	1:10	0,5	3,25
4	1:1	0,1	8,25
5	1:1	0,2	18,25
6	1:1	0,5	44,25

Toplam süre: 6 saat

Tablo 12. Adalimumab için ikinci subkutan hızlı desensitizasyon protokolü (17)

Basamak 30 dak. aralarla	Premedikasyon	Dilüsyon	Volüm (ml)	Doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	30 dakika önce 10 mg setirizin, 10 mg montelukast	1:1	0,1	5	5
2		1:1	0,2	10	15
3		1:1	0,2	10	25
4		1:1	0,3	15	40

Toplam süre: 2 saat

Tablo 13. Lokal aşırı duyarlılık reaksiyonunda adalimumab için subkutan hızlı desensitizasyon protokolü (18)

Basamak 30 dak. aralarla	Premedikasyon	Konsantrasyon	Volüm (ml)	Doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	30 dakika önce 25 mg difenhidramin, 20 mg Famotidin tb	4 mg/ml	0,25	1	1
2		4 mg/ml	0,50	2	3
3		40 mg/ml	0,1	4	7
4		40 mg/ml	0,2	8	15
5		40 mg/ml	0,4	16	31
6		40 mg/ml	0,6	24	55

Toplam süre:180 dak

- İkinci protokol anafilaksi geçiren deri testi negatif olan bir hastaya 10 mg setirizin, 10 mg montelukast ile premedikasyondan 30 dakika sonra başlanmış 30 dakika aralarla 4 basamak halinde 2 saat içinde başarıyla uygulanmıştır (Tablo 12) (17).
- Üçüncü protokolde ise deri testi pozitif olan, enjeksiyon bölgesinde lokal belirtiler tarif eden bir hastaya işlemden 30 dakika önce 25 mg difenhidramin, 20 mg famotidin tablet premedikasyon olarak verilmiş ve 6 basamak halinde yapılmıştır (Tablo 13) (18).
- Desensitizasyonun son dozunda lokal reaksiyon gelişen hastaya setirizin 20 mg/gün tedavisine başlanmıştır. Haftalık enjeksiyonlarda hastanın lokal reaksiyonu düzelince 3 ay sonra enjeksiyonlar 15 günde bir uygulanmıştır (18).
- Adalimumab ile sistemik ve lokal aşırı duyarlılık reaksiyonu geçiren, deri testleri pozitif olan 4 hasta benzer başka bir protokol ile, 30 dakika aralar ile ilaç verilerek başarılı bir şekilde desensitize edilmiştir (Tablo 14) (15).

Setuksimab ile Desensitizasyon

- Setuksimab ile bildirilen reaksiyonların çoğu ilk infüzyon uygulamasında erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde bildirilmektedir (6). IgE aracılı olan bu reaksiyonlar, bronkospazm, hipotansiyon, ürtiker ve anafilaksi şeklindedir. İlk infüzyon sırasında bu tip reaksiyon geçiren hastaların bir kısmında setuksimab molekülünün galaktoz-α-1,3-galaktoz kısmına karşı önceden oluşmuş IgE antikorları taşıdığı gösterilmiştir (12).
- Premedikasyon: 12 saat ve 1 saat önce prednizon ve 30 dakika önce difenhidramin
- Literatürde hastalar beş farklı hızlı desensitizasyon protokolü kullanılarak desensitize edilmiştir.
- Birinci protokol: 20 basamak, 15 dakika aralıklar ile (Tablo 15) (19). İlk desensitizasyon uygulamasının 17. basamağında hastada görülen eritemli, kaşıntılı, makülopapüler döküntü ve nefes darlığı difenhidramin, famotidin ve salmeterol ile düzelmiş ve 30 dakika beklendikten sonra infüzyona kalınan basamaktan devam edilmiş ancak benzer döküntü tekrarlamış. Aynı tedavi ile belirtileri düzelen hastaya 30 dakika sonra başlanan infüzyon hızı yarıya indirilmiş ve işlem başarıyla tamamlanmıştır.
- Desensitizasyona bağlı deri belirtileri gelişen hastalarda 17. ve 18. basamakların 30 dakika aralarla ve son iki basamağın (19. ve 20. basamakları) ise bir saat ara ile uygulanması tavsiye edilmiştir (19).
- İkinci protokol: 5 basamak 30 dakika ara ile (Tablo 16) (6). Bu protokol, ilk doz setuksimabın ilk 30 dakikasında anafilaksi geçiren bir hastaya toplam 7 kez başarıyla uygulanmıştır.
- Üçüncü protokol: 10 basamak 15 dakika ara ile (Tablo 17) (28). Setuksimab ile yapılan deri testi pozitif ve alfa-gal sIgE pozitifliği saptanan bir hasta bu protokol ile başarılı şekilde desensitize edilmiştir. Hastaya işlemden önceki 2 gün süresince 300 mg aspirin ve 10 mg montelukast, işlemden hemen önce 12 mg deksametazon ve 5 mg deksklorfeniramin premedikasyon olarak verilmiş. Hastaya takiben 9 hafta daha aynı protokolle setuksimab uygulanabilmiş ve 9. kürden sonra bakılan alfa-gal sIgE'nin negatifleştiği görülmüştür (28).

Tablo 14. Adalimumab ile diğer subkutan hızlı desensitizasyon protokolü (15)

Basamak 30 dak. aralarla	Konsantrasyon (50 mg/ml)	Volüm (ml)	Doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	0,5	1	0,5	0,5
2	5	0,15	0,75	1,25
3	5	0,25	1,25	2,50
4	5	0,50	2,50	5
5	50	0,10	5	10
6	50	0,20	10	20
7	50	0,40	20	40

Toplam süre: 210 dak

Tablo 15. Setuksimab infüzyon için yapılan hızlı desensitizasyon protokolü (19)

Premedikasyon:12 saat ve 1 saat önce prednizon ve 30 dakika önce difenhidramin
Solüsyon: 0,0002 mg/ml Setuksimab

Doz	Kümülatif doz (her dozu aldıktan sonra)	Setuksimab dozu (mg)	Uygulanan volüm (ml)	İnfüzyon süresi (dak)
1	0,001	0,001	5	1
2	0,003	0,002	10	2
3	0,007	0,004	20	4
4	0,015	0,008	40	8 Toplam süre:15 dak.
1. solüsyon: 0,002 mg/ml Setuksimab				
Doz	**Kümülatif doz (her dozu aldıktan sonra)**	**Setuksimab dozu (mg)**	**Uygulanan volüm (ml)**	**İnfüzyon süresi (dak)**
1	0,03	0,015	7,5	1,5
2	0,06	0,03	15	3
3	0,12	0,06	30	6
4	0,25	0,13	65	13 Toplam süre: 23 dak
2. solüsyon: 0.02 mg/ml Setuksimab				
Doz	**Kümülatif doz (her dozu aldıktan sonra)**	**Setuksimab dozu (mg)**	**Uygulanan volüm (ml)**	**İnfüzyon süresi (dak)**
1	0.5	0.25	12.5	2.5
2	1	0.5	25	5
3	2	1	50	10
4	4	2	100	20 Toplam süre: 37.5 dak
3. solüsyon: 0,2 mg/ml Setuksimab				
Doz	**Kümülatif doz (her dozu aldıktan sonra)**	**Setuksimab dozu (mg)**	**Uygulanan volüm (ml)**	**İnfüzyon süresi (dak)**
1	8	4	20	4
2	16	8	40	8
3	32	16	80	16
4	64	32	160	32 Toplam süre: 60 dak
4. solüsyon: 2 mg/ml Setuksimab				
Doz	**Kümülatif doz (her dozu aldıktan sonra)**	**Setuksimab dozu (mg)**	**Uygulanan volüm (ml)**	**Beklenen infüzyon süresi (dak)**	**Gerçek infüzyon süresi (dak)***
1	129	65	32.5	6.5	6.5 + 30 dakikalık süre
2	259	130	65	13	13 + 30 dakikalık süre
3	519	260	130	26	60 (infüzyon hızı 2,5 ml/dak)
4	844	325	162	32.5 Toplam süre:78 dak.	60 (infüzyon hızı 2,5 ml/dak)

*Hastada son 4 basamakta uygulanan doz modifikasyonu gösterilmektedir.

- Dördüncü protokol: 12 basamak 15 dakika ara ile (Tablo 18). Deri testi negatif olan bir hasta kemoterapötik ve birçok monoklonal antikorda başarılı olarak kullanılan 3 torbalı 12 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü ile başarılı bir şekilde desensitize edilmiştir (29).
- Beşinci protokol: 10 basamaklı, 15 dakika ara ile. Setuksimab içeren solüsyon sadece üreticinin önerdiği sulandırma miktarı ile hazırlandıktan sonra üçü orta şiddette (Evre 2) ve ikisi ağır (Evre 3) sistemik reaksiyon tarif eden toplam 5 hasta hızlı protokol ile başarı ile desensitize edilmiş. Solüsyon 5ml/saat hızında verilmeye başlanmış, her 15 dakikada bir hız arttırılmış (5→10→25→50→75→100→150→200). En son 200 ml/saat hızında kalan doz bitirilmiştir (30).

Tablo 16. Setuksimab infüzyon ile yapılan diğer hızlı desensitizasyon protokolü (6)

Setuksimab Toplam doz		**770 mg**		**Solüsyonun konsantrasyonu**		**Her solüsyondaki toplam doz (mg)**
1. solüsyon		380 ml		2,026 mg/ml		770,002 mg
İnfüzyon Basamakları	**Solüsyon**	**Hız (ml/s)**	**Zaman (dak.)**	**Uygulanan volüm (ml)**	**Uygulanan doz (mg)**	**Kümülatif doz (mg)**
1	1	5	30	2,50	5,0658	5.,658
2	1	10	30	5,00	10,1316	15,1974
3	1	20	30	10,00	20,2632	35,4606
4	1	40	30	20,00	40,5264	75,9870
5	1	80	256,87 Toplam süre: 376,87dak	342,49	694,0011	769,9881

Tablo 17. 10 basamaklı hızlı setuksimab desensitizasyon protokolü (28)

Total doz	**440 mg**		**Solüsyon konsantrasyonu**		**Her bir solüsyondaki total doz (mg)**	
Solüsyon A	250 ml		0,03520 mg/ml		8,8000	
Solüsyon B	250 ml		0,35200 mg/ml		88,000	
Solüsyon C	250 ml		1,48896 mg/ml		372,24	
Basamak	**Solüsyon**	**İnfüzyon hızı (ml/saat)**	**Verilen volüm (ml)**	**Zaman**	**Verilen doz (mg)**	**Kümülatif doz (mg)**
1	A	88	22	15	0,0	0,0
2	A	100	25	15	0,88000	0,88000
3	A	200	50	15	1,76000	2,64000
4	A	400	100	15	3,52000	6,16000
5	B	88	22	15	0,0	6,16000
6	B	100	25	15	8,80000	14,96000
7	B	200	50	15	17,6000	32,56000
8	B	400	100	15	35,2000	67,76000
9	C	88	22	15	0,0	67,76000
10	C	125	250	120	372,24000	440,00000

*Hastaya işlemden önceki 2 gün süresince 300 mg aspirin ve 10 mg montelukast, işlemden hemen önce 12 mg deksametazon ve 5 mg deksklorfeniramin premedikasyon olarak verilmiş.

Trastuzumab ile Desensitizasyon

- Trastuzumaba bağlı ateş, flaşing, döküntü, anjiyoödem ve anafilaksi bildirilmektedir (6).
- Trastuzumab ile bildirilmiş iki hızlı desensitizasyon protokolü bulunmaktadır.
- İlk protokolde difenhidramin, ranitidin ile premedikasyonu takiben ilk 5 basamakta 5µg/ml'lik solüsyon, sonraki 10 basamakta ise 1mg/ml'lik solüsyon kullanılarak toplam 15 basamakta hızlı desensitizasyon ürtiker ve anjiyoödem tarif eden 2 hastaya uygulanmıştır (31). Ancak her iki hastada da aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiştir. (31).
- İkinci protokolde 20 dakika önce 25 mg difenhidramin (parenteral /oral) ya da 25 mg hidroksizin (parenteral/oral) ve 20 mg famotidin (parenteral) ya da 50 mg ranitidin (parenteral) verilmiştir (0). 3 solüsyona bölünen ilaç toplam 12 basamak halinde hızlı desensitizasyon protokolü ile uygulanmıştır (Tablo 18) (2). Bu protokol deri testi pozitif üç hastada toplam 29 kez başarı ile uygulanmıştır. Bir hastada 10. uygulamada ciddi solunum semptomları gelişmiştir (2). Aynı protokol Türk hastada başarı ile uygulanmıştır (29).

Anakinra Desensitizasyon

- o Anakinra ile bildirilmiş hızlı desensitizasyon protokolü mevcuttur (32). 25 yaşında ve anakinra enjeksiyonu sonrası ürtiker, anjiyoödem gelişen kadın hastada 1/10 sulandırma ile intradermal testler pozitif bulunmuş ve alternatif ilaç olmadığı için hastaya hızlı desensitizasyon planlanmıştır. Hasta desensitizasyon protokolünü başarı ile almıştır (Tablo 19).
- o Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun desensitize edildiği 2 protokol bulunmaktadır (33,34).

Tablo 18. Trastuzumab ile infüzyon ile yapılan hızlı desensitizasyon protokolü (29)

Trastuzumab toplam doz	575 mg	Solüsyonun konsantrasyonu	Her solüsyondaki toplam doz (mg)
1. solüsyon	250 ml	0,023 mg/ml	5,750 mg
2. solüsyon	250 ml	0,230 mg/ml	57,500 mg
3. solüsyon	250 ml	2,282 mg /ml	570,475 mg

Premedikasyon: 20 dakika önce 25 mg difenhidramin (parenteral /oral) ya da 25 mg hiroksizin (parenteral/oral) ve 20 mg famotidin (parenteral) ya da 50 mg ranitidin (parenteral)

İnfüzyon Basamakları	Solüsyon	Hız (ml/s)	Zaman (dak.)	Uygulanan volüm (ml)	Uygulanan doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	1	2	15	0,50	0,0115	0,0115
2	1	5	15	1,25	0,0288	0,0403
3	1	10	15	2,50	0,0575	0,0978
4	1	20	15	5,00	0,1150	0,2128
5	2	5	15	1,25	0,2875	0,5003
6	2	10	15	2,50	0,5750	1,0753
7	2	20	15	5,00	1,1500	2,2253
8	2	40	15	10,00	2,3000	4,5253
9	3	10	15	2,50	5,7047	10,2300
10	3	20	15	5,00	11,4095	21,6395
11	3	40	15	10,00	22,8190	44,4585
12	3	80	174,75 Toplam süre: 339 dak	232,50	530,5415	575,0000

- Birinci protokol ile deri biyopsisinde perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ve likenoid patern izlenen eritematöz plakların geliştiği bir hasta 1/100 dilüsyondan başlanarak artan dozlarla günde 6-7 enjeksiyon yapılarak 3 günde desensitize edilmiştir (Tablo 20) (33).
- İkinci protokolde ise ciddi lokal reaksiyon gelişen 2 hasta, 4 günde desensitize edilmiştir (Tablo 21) (34).

Omalizumab Desensitizasyonu

- Omalizumaba bağlı anafilaksi hastaların %0.1-0.2'inde görülmektedir. Anafilaksi ilacın ilk dozunda ortaya çıkabildiği gibi, tedavinin birinci yılında dahi görülebilir (20).

Tablo 19. Anakinra için hızlı desensitizasyon protokolü (32) (Premedikasyon: 1 saat önce Setirizin 10 mg)

Basamak*	Dilüsyonlar	Verilen volüm (ml)	Verilen doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	1/100	0,1 0,3 0,6	0,15 0,45 0,9	0,15 0,6 1,5
2	1/10	0,3	3	4,5
3		0,55	5,5	10
4	1/1	0,125	12,5	22,5
5		0,25	25	47,5
6		0,525	52,5	100

*Doz aralığı: 1 saat

Tablo 20. Anakinra için yavaş desensitizasyon protokolü (30)

Basamak		Bir önceki basamaktan sonra geçen süre (dakika)	Doz (mg)	Dilüsyon
1. Gün	1	0	1	1:100
	2	30	2	1:50
	3	60	4	1:25
	4	60	8	1:12,5
	5	90	16	1:6
	6	120	20	1:3
Total doz			51	
2. Gün	1	0	1	1:100
	2	30	2	1:50
	3	60	4	1:25
	4	60	8	1:12,5
	5	90	16	1:6
	6	120	20	1:3
Total doz			51	
3. Gün	1	0	1	1:100
	2	30	2	1:50
	3	60	4	1:25
	4	60	8	1:12,5
	5	90	16	1:6
	6	120	33	1:3
	7	190	37	1:2,7
Total doz			100	
4. günden itibaren idame doz			100	1

- Astım tanısıyla omalizumab başlanan 3 hastanın ikisinde anafilaksi, birinde ise akut ürtiker gelişmesi nedeniyle hızlı desensitizasyon uygulanmıştır (20).
- Premedikasyon: 1 saat önce feksofenadin 180 mg ve ranitidin 150 mg
- Tedavi dozunun yarısına 30 dakika aralarla uygulanan toplam 10 basamakta ulaşılmıştır. Tedavi şemasında önerilen doz aralıklarının yarısı kadar sürede yarı dozların uygulamasına devam edilmiştir (Tablo 22) (2).

Tablo 21. Anakinra için diğer yavaş desensitizasyon protokolü (34)

Basamak	Dozlar arası süre	Doz (mg)	Dilüsyon*
1.gün	15	0,1	1 mg/ml (1:5) (C)
	15	0,3	1 mg/ml (1:5) (C)
	15	0,6	1 mg/ml (1:5) (C)
	15	1	1 mg/ml (1:5) (C)
	15	2,5	5 mg/ml (1:10) (B)
Total doz		4,5	
2.gün	15	2,5	5 mg/ml (1:10) (B)
	15	5	5 mg/ml (1:10) (B)
	15	10	100 mg/ml (A)
	15	15	100 mg/ml (A)
Total doz		32,5	
3.gün	15	10	100 mg/ml (A)
	15	15	100 mg/ml (A)
	15	25	100 mg/ml (A)
Total doz		50	
4.gün	15	50	100 mg/0,67 ml
	15	50	100 mg/0,67 ml
Total doz		100	

*Anakinra: 100 mg/0,67 ml (piyasa formu), (A): Anakinra+0,33 ml serum fizyolojik (SF)=100 mg/ml, (B):0,4 ml aAnakinra+3,6 ml SF (1:10)=5mg/ml, (C) B'den 0,4 ml+1,6 ml SF (1:5)=1 mg/ml

Tablo 22. Omalizumab için subkutan hızlı desensitizasyon protokolü (20)

Basamaklar 30 dak ara ile	Premedikasyon	Solüsyon konsantrasyonu	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
		mg/ml	Doz (mg) Her 30 dakikada bir		
1	1 saat önce feksofenadin 180 mg ve ranitidin 150 mg	1,5 mg/1.2 ml	0,0625	0,0625	0,0625
2		1,5 mg/1,2 ml	0,625	0,625	0,625
3		15 mg/1,2 ml	1,25	1,25	1,25
4		15 mg/1,2 ml	2,5	2,5	2,5
5		15 mg/1,2 ml	5	5	5
6		15 mg/1,2 ml	10	10	10
7		150 mg/1,2 ml	20	20	20
8		150 mg/1,2 ml	37	40	37
9		150 mg/1,2 ml	37	55	37
10		150mg/1,2 ml	-	-	37
Toplam süre: 4.5 saat					
	Kümülatif doz		113,38	189,38	150,38

- Desensitizasyon protokolü hafif-orta derecede reaksiyonlara rağmen tamamlanabilmiş, desensitizasyondan sonra tedaviden yarar gören hastalar 1 yıl kadar omalizumab tedaviye devam etmişlerdir (20).
- Başka bir çalışmada omalizumab ile aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen 2 astımlı hasta 7 basamaklı bir protokol ile desensitize edilmiştir (Tablo 23) (35).

Tablo 23. Omalizumab ile başka bir hızlı subkutan desensitizasyon protokolü (35)

Basamak	Zaman (dakika)	Konsantrasyon (mg/ml)	Volüm (ml)	Doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	0	12,5	0,12	1,5	1
2	30	12,5	0,24	3	4,5
3	60	12,5	0,48	6	10,5
4	90	12,5	0,96	12	22,5
5	120	125	0,19	23,75	46,25
6	150	125	0,39	48,75	95
7	180	125	0,44	55	150

KAYNAKLAR

1. Solensky R, Khan DA. Drug allergy: An updated practise parameter. Annals of Allergy, Asthma &Immunology 2010; 105(4):259-73- e78
2. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1259-66
3. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:574-80.
4. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. Allergy 2010;65:1357-66.
5. Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. Clin Exp Allergy. 2011;41:1679-89.
6. Hong DI, Bankova L, Cahill KN, Kyin T, Castells MC. Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies. Expert Review of Clinical Immunology 2012; 8(1): 43-54.
7. Kılıç M, Doğan Y, Taşkın E, Şen Y, Kalpaklıoğlu AF. Desensitization protocol administered successfully with interferon –α 2a in a child with chronic hepatitis B infection. J Investig Allergol Clin Immunol.2010; 20(5): 446-53.
8. Taghavi SA, Esraghian A. Successful interferon desensitzation in a patient with chronic hepatitis C infection. World Journal of Gastroenterology 2009; 15(33): 4196-8.
9. Kalpakloğlu AF, Baccıoğlu Kavut A, Erdemoğlu AK. Desensitization in intereron-β1a allergy: a case report. Int Arch Allergy Immunol. 2009; 149: 178-80.
10. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. Immunol Allergy Clin North Am 2009; 29 : 585-606.
11. Poreaux C, Bronowicki JP, Debouverie M, Schmutz JL, Waton J, Barbaud A. Managing generalized interferon-induced eruptions and the effectiveness of desensitization.Clinical & Experimental Allergy. 2013; doi: 10.1111/cea.12217.
12. Lee SJ, Kavanaugh A. Adverse reactions to biologic agents: focus on autoimmune disease therapies. J Allergy Clin ımmunol 2005; 116:900-5.
13. Hall J, Findeisen J. successful etanercept desensitization in apatient with severe injection site reactions. Journal of Clinical Rheumatology 2013; 19: 407-8.
14. Bavbek S, Aydın O, Ataman S, Cahill K, Castells M. Injection-site reaction to etanercept: role of skin test in the diagnosis of such reaction and successful desensitization. Allergy. 2011 Sep;66(9):1256-7.
15. Bavbek S, Ataman S, Akıncı A, Castells M. Rapid subcutaneous desensitization for the management of local and systemic hypersensitivity reactions to etanercept and adalimumab in 12 patients. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(4):629-32.
16. Rodriguez-Jimenez B, Dominguez-Ortega J, Gonzalez-Herrada C, Kindelan-Recarte C, Loribo-Bueno P, Garrido_Peno N. Successful adalimumab desensitization after generalized urticaria and rhinitis. Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology 2009;19: 237-52.
17. Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF. Adalimumab desensitization after anaphylactic reaction. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2011;106:547-8.

18. Bavbek S, Ataman Ş, Bankova L, Castells M.Injection site reaction to adalimumab: Positive skin test and successful rapid desensitisation. Allergol Immunopathol (Madr). 2013 May-Jun;41(3):204-6
19. Jerath MR, Kwan M, Kannarkat M, Mirakhur B, Carey L, Valgus J, et al. A desensitization protocol for the mAb cetuximab. Journal of Allergy & Clinical Immunology 2009;123: 260-1.
20. Owens G, Petrov A. Successful desensitization of three patients with hypersensitivity reactions to omalizumab. Current Drug Safety 2011; 6: 339-342.
21. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, Laidlaw TM, Legere HJ, Nallamshetty SN, Palis RI, Rao JJ, Berlin ST, Campos SM, Matulonis UA.Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:574-80.
22. Lee C-W, Matulonis UA, Castells M. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. Gynecologic Oncology 2005;99:393-9.
23. Madrigal_Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreiro_Monteagudo R, Guillen_Ponce C, Pueyo C, Gomez d Salazar E, Alvarez-Cuesta E. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. Allergy 2013;68:853-61.
24. Puig L, Saez E, Lozano MJ, Bordas X, Carrascos JM, Gallardo F, Luelmo J, Sanchez-Regana M, Alsina M, Garcia-Patos V. reactions to infliximab infusions in dermatologic patients: consensus statement and treatment protocol. Actas Dermosifiliogr 2009; 100:103-12.
25. Puchner TC, Kugathasan S, Kelly KJ, Binion DG. Successful desensitization and therapeutic use of infliximab in adult and pediatric Crohn's disease patients with prior anaphylactic reaction. Inflammatory bowel diseases 2001;7(1): 34-7.
26. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. The American Journal of Gastroenterology 2003; 98(6): 1315-24.
27. Duburque C, Lelong J, Iacob R, Seddik M, Desreumaux P, Fournier C, et al. Successful induction of tolerance to infliximab in patients with Crohn's disease and prior severe infusion reactions. Aliment Pharmacology & Therapeutics 2006; 24: 851-8.
28. Garcia-Menaya JM, Cordobes-Duan C, Gomez-Ulla J, Zabonino MA, Macecha AC, Chiarella GM, et al. Successful desensitization to cetuximab in a patient with a positive skin test to cetuximab and specific IgE to alpha-gal. J Investig Cin Immunol 2016;Vol.26(2):111-143.
29. Bavbek S, Kendirlinan R, Çerçi P, Altıner S, Soyyiğit Ş, Çelebi-Sözener Z, et al. Rapid drug desensitization with biologics: a single-center experience with four biologics. Int Arch Allergy Immunol 2016;171:227-233
30. Perez-Rodriguez E, Martinez-Tadeo JA, Perez-Rodriguez N, Hernandez-Santaa G, Callero-Viera A, Rodriguez-Plata E, Garcia-Robaina JC. Outcome of 490 desensitizations to chemotherapy drugs with a rapid one-solution protocol. J Allergy Clin Immunol Pract 2018 Jan 17. pii: S2213-2198(17)30954-6.
31. Melamad J, Stahlman J. Rapid desensitization and rush immunotherapy to trastuzumab. Journal of Allergy & Clinical Immunology 2002; 110:813-4.
32. Soyyiğit S, Kendirlinan R, Aydın O, Celik GE. Successful desensitization with anakinra in a case with immediate hypersensitivity reaction. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 113(3):325-6.
33. Leroy V, Lazaro E, Darrigade AS, Taieb A, Milfied B, Seneschal J. Successful rapid subcutanous desensitization to anakinra in a case of delayed-type hypersensitivity reaction. British Journal of Dermatology 2016;174:1415-1426.
34. Emmi G, Silvestri E, Cantarini L, Cecchi L, Chiarini F, Farsi A. Rapid desensitization to anakinra-related delayed reaction: need for a standardized protocol. J Dermatol. 2017;44(8):981-982.
35. Isabwe GAC, Neuer MG, de las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: phenotypes and endotypes. J Allergy Clin Immunol 2018; jul;142(1):159-170.

KEMOTERAPÖTİK İLAÇLAR İLE DESENSİTİZASYON

ERİŞKİN POPÜLASYON

- Tüm kemoterapötik ilaçlar, aşırı duyarlılık reaksiyonuna (ADR) neden olabilir. Kemoterapötik ilaçlar ADR'na neden olduğunda, temel yaklaşım tedavinin devamlılığını sağlamaya yöneliktir.
- Tümörün çeşitli ilaçlara karşı farklı duyarlılıkları olması ve sağ kalım için en etkin tedavinin seçilmesi zorunluluğu çoğunlukla alternatif bir kemoterapötik ajan seçimine olanak tanımaz.
- Bu nedenle kemoterapötik ilaçların uygulanması esnasında ve hemen bitiminde gelişen reaksiyonlar erken reaksiyon olarak kabul edilerek gereğinde bu ilaçlar ile hızlı desensitizasyon yapılabilir (Tablo 1) (1,2).

Kemoterapötik İlaçlar ile Desensitizasyon Yaparken Dikkat Edilmesi Gerekenler

- Kemoterapötik ilaç ile desensitizasyon uygulama kararını sadece alerji-klinik immünoloji uzmanı verebilir (3,4).
- Kemoterapötik ilaçlar ile desensitizasyon yapılırken genel ilaç desensitizasyon kurallarının takibi gereklidir. Geç reaksiyonlar (>24 saat), SJS, TEN, ciddi immünotoksik reaksiyonlar, vaskülit, ilaç ile ilişkili aşırı duyarlılık sendromu (DHS/DRESS) varlığında desensitizasyon yapılmaz (5).
- Kemoterapötik ilaçlar ile hızlı desensitizasyon işleminde sorumlu ilacın küçük dozlarda artırılarak hedeflenen doza birkaç saat içinde ulaşılması sağlanır. Bu geçici bir tolerans olduğundan her kür uygulamasında kemoterapötik ilacın yeniden desensitizasyon işlemi ile verilmesi gerekir (2).
- Desensitizasyonun her kürde, bu konuda deneyimli merkezlerde, birebir deneyimli hemşire gözetiminde ve yoğun bakım olanaklarının varlığında uygulanması gereklidir (2,3).
- İlk desensitizasyon işlemi tercihen yoğun bakım ünitesinde veya yoğun bakıma ulaşımın hızlı ve kolay olduğu alerji kliniklerinde, ilaç desensitizasyonu konusunda deneyimli hemşirenin birebir gözetiminde uygulanmalıdır. İlk desensitizasyon işlemi başarı ile tamamlanırsa diğer kürlerdeki desensitizasyon işlemi yine birebir deneyimli hemşire gözetiminde ayaktan tedavi ünitelerinde yapılabilir (2,5).
- Desensitizasyonun premedikasyonla yapılması ekibin tercihine/tecrübesine bağlı olmakla birlikte, reaksiyon öyküsünün şiddetli olduğu hastalarda uygulanması önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Sorumlu ilaç için üretici firma tarafından önerilen standart bir premedikasyon var ise önerildiği şekilde her kürde uygulanır. Desensitizasyon işleminin seyrine göre tekrarlanan desensitizasyon işlemlerinde ek premedikasyonlar (farklı basamaklarda) yapılabilir. Ek premedikasyon için antihistaminikler, lökotrien reseptör antagonisti (montelukast), ASA, kortikosteroid ve hatta anksiyolitikler kullanılabilir. Eğer hasta beta bloker kullanıyor ise, mümkünse desensitizasyondan 24 saat önce kesilmesi önerilir (6).
- Sorumlu ilaç ile yaşanan reaksiyonu şiddetli olanlar ve desensitizasyon esnasında reaksiyon gelişmesi durumunda, reaksiyonun daha kötü seyretmesine yol açabilecek hastalığı bulunanlar (kontrolsüz astım, FEV1<1lt olan herhangi bir akciğer hastalığı, beta bloker kullanım zorunluluğu) yüksek riskli hastalar olarak kabul edilir (7).
- Çeşitli kemoterapötik ilaçlar için çeşitli desensitizasyon protokolleri literatürde sunulmuştur. Castells ve ark tarafından geliştirilen Brigham and Women's Hospital (BWH) standart desensitizasyon protokolü tüm kemo-

Tablo 1.Kemoterapötikler ile desensitizasyon endikasyonu (1,2)

Hızlı Desensitizasyon	
Ciddi sistemik infüzyon reaksiyonu • Anafilaksi • Hafif-orta sistemik reaksiyon ve sorumlu ilaç ile deri testi pozitifliği • Hafif-orta sistemik reaksiyon ve premedikasyon + infüzyon süresi uzatılmasına rağmen aynı reaksiyonun tekrarı	Güvenilir ve etkin alternatif tedavi YOK

terapötik ilaçlar için kullanılmaktadır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (2) (Tablo 2). Bu protokolün yaklaşık 6 saat gibi uzun bir süre alması, kemoterapötik ilaçlarla yapılan desensitizasyon sayıları arttıkça, elde edilen klinik veriler neticesinde; hastaların sahip oldukları risk faktörleri ve desensitizasyon işleminde reaksiyon gelişip gelişmediği de dikkate alınarak daha kısa protokollerin geliştirilmesine neden olmuştur (9). Bu protokoller etken maddelere göre ileride verilmektedir.

- Günümüzde çeşitli kemoterapötik ilaçlar (platinli ilaçlar, taksanlar, siklofosfamid, biyolojik ajanlar) ile oldukça fazla sayıda desensitizasyon işlemi uygulanmıştır ve buna bağlı olarak (2,7,8,10,11).
    - o Desensitizasyonların neredeyse tamamında hedef doza ulaşılmıştır (%99 tamamlama).
    - o Desensitizasyonların %70'i reaksiyon gelişmeden tamamlanmıştır.
    - o İlk desensitizasyonlarda reaksiyon görülme olasılığı daha fazladır, tekrarlanan desensitizasyonların sayısı arttıkça bu olasılık azalmaktadır.
    - o Desensitizasyon esnasında gelişen reaksiyonlar çoğunlukla son konsantrasyonda son dozlarda gözlenmiştir.
    - o Desensitizasyon esnasında görülen reaksiyonlar önceki reaksiyona göre daha hafif-orta şiddette olmuştur.
    - o Desensitizasyon esnasında gelişen reaksiyonlar başlangıç reaksiyonları ile benzer özellikte sistem tutulumu göstermiştir. Cilt-mukoza ve solunum sistemi tutulumu ön planda gözlenmiştir.
    - o Etkinlik ve maliyet çalışmaları henüz az sayıda olmakla birlikte, desensitizasyon uygulanan hastaların sağkalım sürelerinin herhangi bir reaksiyon gelişmediği için standart protokolle tedavi alan hastalardan bir miktar daha uzun olma eğiliminde olduğu ve desensitizasyon maliyetleri eklenmeden genel maliyetinin de daha az olduğu sonucuna ulaşılmıştır

Tablo 2. Kemoterapötik ilaçlar ile standart 12-16 basamaklı desensitizasyon protokolü (6).

Basamaklar	Solüsyon	İnfüzyon Hızı	İnfüzyon Süresi
1	1:1.000*	2,5 ml/saat	15 dk
2		5 ml/saat	15 dk
3		10 ml/saat	15 dk
4		20 ml/saat	15 dk
5	1:100	2.5 ml/saat	15 dk
6		5 ml/saat	15 dk
7		10 ml/saat	15 dk
8		20 ml/saat	15 dk
9	1:10	5 ml/saat	15 dk
10		10 ml/saat	15 dk
11		20 ml/saat	15 dk
12		40 ml/saat	15 dk
13	1:1	10 ml/saat	15 dk
14		20 ml/saat	15 dk
15		40 ml/saat	15 dk
16		75 ml/saat	186 dk

*Riskli hastalar için

Kemoterapötik İlaçlar ile Standart Desensitizasyon Protokolleri (2,10)

- Burada sunulan desensitizasyon protokolleri tüm kemoterapötik ilaçlar için uygulanabilir. Platinli ajanlar ve taksan grubu için ayrıca ilgili bölümlerde ek öneriler de mevcuttur.
- BWH desensitizasyon protokolü standart olarak 12 basamaktan oluşur ve yaklaşık olarak 6 saat sürer; riskli hastalarda ve/veya desensitizasyon esnasında reaksiyon gelişen hastalarda 16 basamağa çıkarılabilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Modifiye BWH desensitizasyon protokolü ise 10 basamaktan oluşur ve 4 saat 25 dk sürmektedir (Tablo 3) (10).
- Her iki desensitizasyon protokolü için de solüsyon hazırlama protokolü aynıdır ve solüsyonlar desensitizasyon günü hazırlanmalıdır.
  1. Tıbbi onkoloji birimi tarafından hedef ilaç dozu belirlenir. (örneğin 250 mg)
  2. Hedef ilaç dozuna göre 3 farklı solüsyon, mümkünse kemoterapi hazırlama kabinlerinde hazırlanır.
     a. Solüsyon C: Hedef ilaç miktarının 1:100'ü 250 ml %5 dekstroz içine konur (örneğin 2.5 mg)
     b. Solüsyon B: Hedef ilaç miktarının 1:10'u 250 ml %5 dekstroz içine konur (örneğin 25 mg)
     c. Solüsyon A: Hedef ilaç miktarından 1:100'lük kısmına tekabül edeni çıkarılır ve kalanı 250 ml %5 dekstroz içine konur (örneğin 250 – 2,5 mg= 247,5 mg)
     d. Solüsyon D: Sadece 16 basamaklı protokol için gerekir. Hedef ilaç miktarının 1:1000'i 250 ml %5 dekstroz içine konur ve ilk dört basamakta kullanılır.
  3. Tüm solüsyonlar eş zamanlı hazırlanarak basamak değişimlerinde bekleme olmaması için hasta başına yerleştirilir.
- Her iki desensitizasyon protokolü için önerilen basamaklar, ilaç uygulama süre ve hızları Tablo 2 ve 3'de detaylandırılmıştır.
- Kemoterapötik ilaç desensitizasyon uygulama takip formunda hastanın demografik bilgilerinin yanısıra desensitizasyonun yapılacağı yer, hedef ilaç miktarı, hangi basamakta hangi premedikasyonun uygulanacağı, desensitizasyon sonu değerlendirme gibi bilgiler de yer almalıdır (Tablo 4).

Platinli Ajanlarla Desensitizasyon

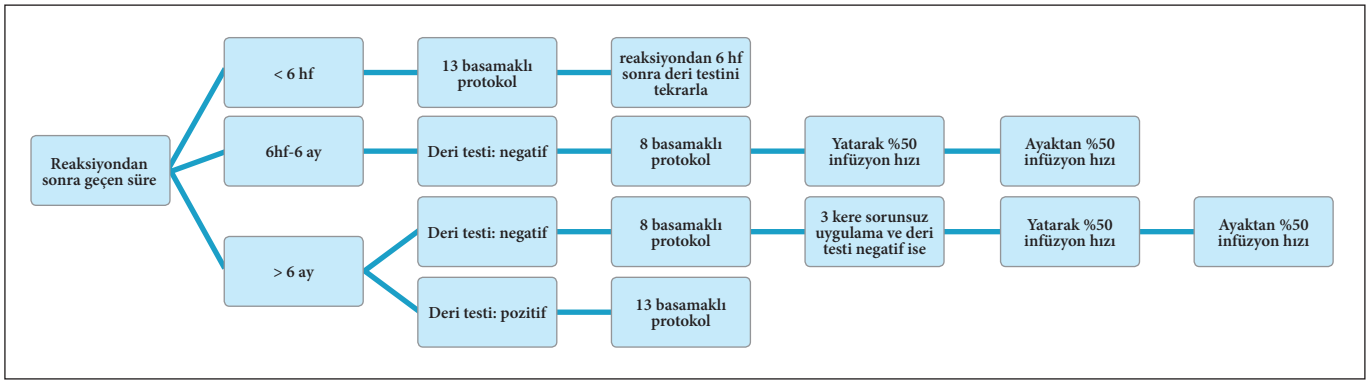
- Platinli ajanlarla desensitizasyon işlemi için en sık kullanılan iki protokol 8 ve 12 (veya modifiye 13) basamaklı protokollerdir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (Tablo 5,6) (9,12-14).
- Hangi desensitizasyon protokolünün seçileceğine deri testleri sonucuyla belirlenen risk tahminine göre karar verilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (Şekil 1) (9,12,13).
  - o Deri testi pozitif ise 13 basamaklı protokol ile başlanır. Bu protokol orijinal 12 basamaklı protokolün son 2 basamağı arasına 60 ml/saat hızında ek bir basamak eklenmesinden ibarettir.

Tablo 3. Kemoterapötik ilaçlar ile modifiye 10 basamaklı desensitizasyon protokolü (Ramon Cajal protokolü) (10)

Basamaklar	Solüsyon	İnfüzyon Hızı	İnfüzyon Süresi
1	1:100	88 ml/saat	15 dk
2		100 ml/saat	15 dk
3		200 ml/saat	15 dk
4		400 ml/saat	15 dk
5	1:10	88 ml/saat	15 dk
6		100 ml/saat	15 dk
7		200 ml/saat	15 dk
8		400 ml/saat	15 dk
9	1:1	88 ml/saat	15 dk
10		125 ml/saat	120 dk

Tablo 4. Kemoterapötik ilaç desensitizasyon takip formu örneği

Adı soyadı:		**Yaş:**		**Cins:**		**Tarih:**	
Desensitizasyon uygulama protokolü 1. Hastadan alınan imzalı onam formunu kontrol ediniz. 2. Beta bloker kullanımı olup olmadığını kontrol ediniz. 3. Damar yolu açarak vital bulgularını ve varsa anlamlı fizik muayene bulgularını kayıt ediniz (Vücut sıcaklığı, TA, NDS, SS, Sat O_2, PEF) 4. Yatak başında adrenalin ve acil müdahale ekipmanını kontrol ediniz. 5. Uygulama süresince hastanın birebir deneyimli hemşire gözetiminde olmasını sağlayınız.							
Premedikasyon	1. Başlamadan 30 dakika önce difenhidramin (25 mg, ıv) ve ranitidin (50 mg, ıv) 2. 9. Basamak başlamadan önce 1 mg lorazepam (oral) 3. …….						
İlacın adı	Oxaliplatin			**Hedef doz**	250 mg		
En son infüzyon hızı	75 ml/saat			**İnfüzyon süresi**	351 dk		
Uygulama yeri	Yoğun Bakım Ünitesi						
Solüsyonlar	**Total ml**	**Konsantrasyon**	**Total doz**	**İnfüze edilen miktar**			
Solüsyon C	250 ml	0,01 mg/ml	2.5 mg	9,38 ml			
Solüsyon B	250 ml	0,1 mg/ml	25 mg	18,75 ml			
Solüsyon A	250 ml	0,99 mg/ml	247,5 mg	250 ml			
Basamaklar	**Solüsyon**	**Hız (ml/saat)**	**Süre (dk)**	**Verilen doz (mg)**	**Kümülatif doz (mg)**		
1	C	2.5	15	0,0063	0,006		
2	C	5	15	0,0125	0,019		
3	C	10	15	0,0250	0,044		
4	C	20	15	0,0500	0,094		
5	B	5	15	0,1250	0,219		
6	B	10	15	0,2500	0,469		
7	B	20	15	0,5000	0,969		
8	B	40	15	1,0000	1,969		
9	A	10	15	2,4750	4,444		
10	A	20	15	4,9500	9,394		
11	A	40	15	9,9000	19,294		
12	A	75	186	230,7063	250,000		
Uygulama süresince reaksiyon gelişirse ……							



Şekil 1. Platinli ajanlarla erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında yaklaşım *(detaylar için metine bakınız)* (9)

- Deri testi başlangıçta negatif olan hastalara ise 8 basamaklı protokol ile başlanır. Deri testleri tekrarlandığında halen negatif ise 8 basamaklı protokol ile devam edilir.
- Ardışık 3 kere deri testi negatif gelen ve 3 kere sorunsuz bir şekilde 8 basamaklı desensitizasyon işlemini tolere eden hastanın artık alerjik olmadığı kabul edilir ve sonraki kemoterapötik uygulaması ayaktan hasta olarak orijinal uygulamasının %50 hızıyla yapılabilir.
- Deri testi pozitifleşirse veya 8 basamaklı desensitizasyon işleminde reaksiyon gelişirse sonraki uygulamalar 12 basamaklı protokolle yapılır ve deri testinin tekrarlanmasına gerek olmaz.

Tablo 5. Karboplatin ile desensitizasyon örnek 13 basamaklı protokol (9)

Basamaklar	Sol	İnf süresi, dk	İnf hızı, ml/s	İnfüze edilen volüm, ml	Doz, mg	Kümülatif doz, mg
1	1	15	2,5	0,625	0,00744	0,00744
2	1	15	5	1,25	0,01488	0,02232
3	1	15	10	2,5	0,02976	0,05208
4	1	15	20	5	0,05952	0,1116
5	2	15	5	1,25	0,1488	0,2604
6	2	15	10	2,5	0,2976	0,558
7	2	15	20	5	0,5952	1,1532
8	2	15	40	10	1,1904	2,3436
9	3	15	10	2,5	2,973768	5,2916
10	3	15	20	5	5,947536	11,2012
11	3	15	40	10	11,895072	23,0115
12	3	15	60	15	17,715384	640,7269
13	3	163	80	217,5	276,560424	297,6

Örnek: Hedef doz: 297, 6 mg

Sol 1: 0,011904 mg/ml; 9,375 mL, Sol 2: 0,11904 mg/ml; 18,75 mL, Sol 3: 1,1810256 mg/ml; 250 mL

Tablo 6. Karboplatin ile desensitizasyon örnek 8 basamaklı protokol (9)

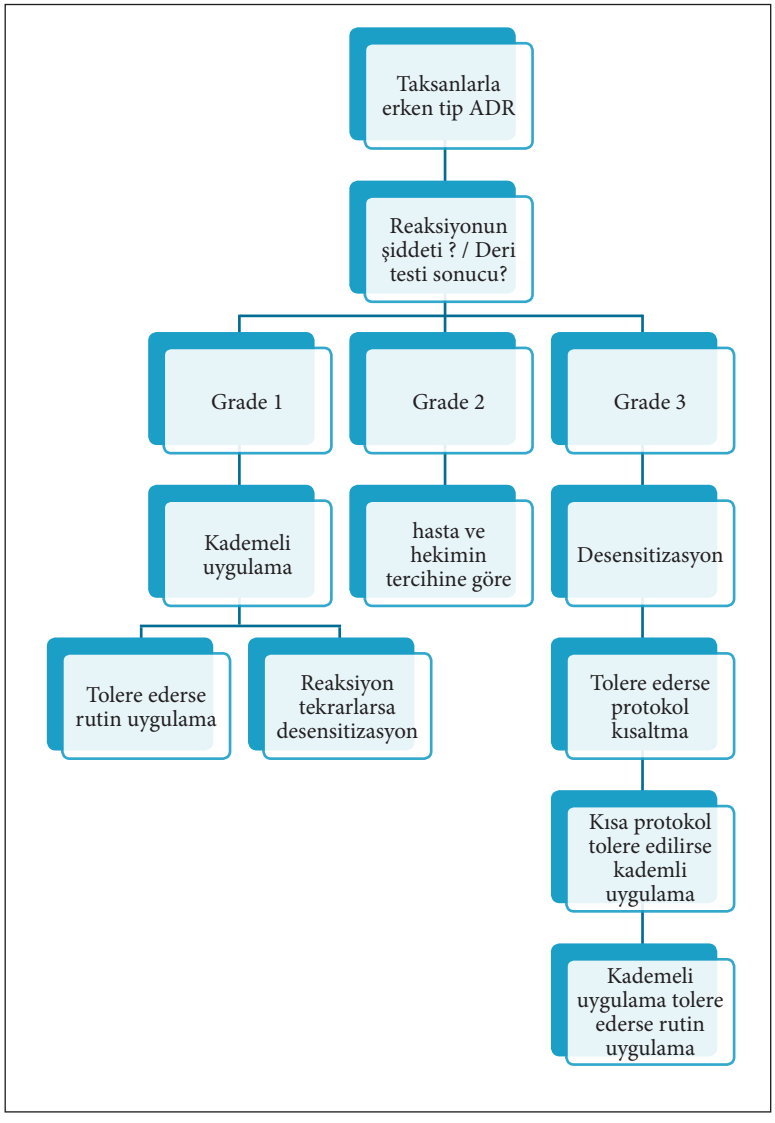
Basamaklar	Sol	İnf süresi,dk	İnf hızı, ml/s	İnfüze edilen volüm, ml	Doz, mg	Kümülatif doz, mg
1	1	15	5	1,25	0,01488	0,0435
2	1	15	10	2,5	0,02976	0,1305
3	1	15	20	5	0,05952	0,3045
4	1	15	40	10	0,11904	0,6525
5	2	15	10	2,5	2,973768	1,516
6	2	15	20	5	5,947536	3,2429
7	2	15	40	10	11,895072	6,6968
8	2	15	80	232,5	276,560424	87

Örnek: Hedef doz: 297, 6 mg

Sol 1: 0,011904 mg/ml; 18,75 mL, Sol 2: 1,1895072 mg/ml; 250 mL

Taksanlarla Desensitizasyon

- Taksanlarla erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu tarifleyen hastaların çoğu aslında sonraki uygulamalarda ilacı tolere edebilse de, tekrarlayan reaksiyon ihtimali, üstelik daha şiddetli olması ve hastaların da tekrar reaksiyon yaşama olasılığı karşısındaki hassasiyetleri göz önüne alınarak bir yaklaşım modeli oluşturulmuştur (Şekil 2) (15,16).
  - o Taksanlarla başlangıç reaksiyonun şiddeti hastaya desensitizasyon veya kademeli doz artırımı mı uygulanacağına karar vermede en önemli noktadır.
  - o Ek olarak deri testi pozitifliği de göz önünde bulundurulmalıdır. Deri testi pozitif ise hasta ağır reaksiyon geçirmiş /yüksek riskli olarak kabul edilir.
  - o Başlangıç reaksiyonu hafif olan hastaların kademeli doz uygulamaları onkoloji servislerinde yapılabilir, ancak tekrarlayan reaksiyon olması durumunda alerji kliniklerine refere edilmelidirler **(düşük/ kuvvetli pozitif öneri)**.
    - Kademeli doz artırımında rutin uygulamada kullanılacak şekilde tek bir ilaç torbası hazırlanır. Ancak ilaç infüzyon hızı orijinal infüzyondan 100 kat daha az olarak başlanır ve 15 dk.da 10 katına çıkarılır, 15. dk orijinal infüzyon hızından 10 kat daha az hızla verildikten sonra reaksiyon yoksa orijinal infüzyon hızına geçilerek ilacın tamamı verilir. Genellikle 2-4 saat kadar sürer.



Şekil 2. Taksanlarla erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişiminde yaklaşım *(detaylar için metine bakınız)* (15)

Grade 1: Sadece deriye ait belirti/ bulgu veya tek bir organ/ sisteme ait belirti/bulgu (hafif sırt ağrısı gibi)

Grade 2: En azından 2 sistem/organı tutan belirti/bulgu, ancak vital bulgu değişikliği yok

Grade 3: En azından 2 sistem/organı tutan belirti/bulguyla birlikte vital bulgu değişikliği (sis P ≤ 90 mmHg ve/veya senkop ve/veya Sat O2≤ %92

- Başlangıç reaksiyonu ağır olanlarda 12 basamaklı (3 konsantrasyon), çok ağır olanlarda ise 16 basamaklı (4 konsantrasyon) protokolle desensitizasyon uygulanır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
  - Bu uygulamada herhangi bir reaksiyon gelişmez ise, her uygulamada bir konsantrasyon (4 basamak) azaltılarak tek konsantrasyonla uygulamaya devam edilir. Bu tek konsantrasyonda nihai ilaç verilme hızı 160 ml/saat olacak şekilde ayarlanır.
- Başlangıç reaksiyonu orta olan hastalarda ise desensitizasyon/kademeli doz artırımı modeline hasta bazında karar vermek gerekir.
- Rutin taksan premedikasyonuna ve desensitizasyon işlemine rğamen tekrarlayan reaksiyonlar oluyorsa, desensitizasyondan 30-60 dk önce 10 mg montelukast ve/veya 325 mg aspirin verilmesi önerilir. Ayrıca tekrarlayan reaksiyonlar nedeniyle anksiyetesi olanlarda da benzodiazepin (lorazepam) de premedikasyona eklenebilir.

KAYNAKLAR

1. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;102:179-87
2. Castells M. Drug desensitization in oncology: Chemotherapy agents and monoclonal antibodies. In. Drug Hypersensitivity. (ed.) Pichler WJ. Basel, Karger, 2007; 413-425.
3. Limsuwan T, Castells MC. Outcomes and safety of rapid desensitization for chemotherapy hypersensitivity. Expert Opin Drug Saf 2010; 9: 39-53.
4. Lenz HJ. Management and Preparedness for Infusion and Hypersensitivity Reactions. Oncologist 2007;12:601–609.
5. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. Allergy 2010;65:1357-66.
6. Goksel O, Goksel T, Cok G, Karakus H, Bacakoglu F, Goker E, Uslu R, Erdinc M. Hypersensitivity to chemotherapeutics: a cross sectional study with 35 desensitizations. Int J Clin Oncol DOI 10.1007/s10147-014-0722-2
7. Breslow RG, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102:155-60.
8. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, Laidlaw TM, Legere HJ, Nallamshetty SN, Palis RI, Rao JJ, Berlin ST, Campos SM, Matulonis UA.Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:574-80.
9. Otani IM, Wong J, Banerji A. Platinium chemotherapy hypersensitivity. Prevalence and management. Immunol Allergy Clin N Am 2017; 37: 663-77.
10. Madrigal-Burgaleta R, Beges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assesssment. Allergy 2013;68: 853-861.
11. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4(3):497–504.
12. Patil SU, Long AA, Ling M, et al. A protocol for risk stratification of patients with carboplatin-induced hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol 2012; 129(2):443–7.
13. Wang AL, Patil SU, Long AA, et al. Risk-stratification protocol for carboplatin and oxaliplatin hypersensitivity: repeat skin testing to identify drug allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2015;115(5):422–8.
14. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122(3):574–80.
15. Picard M. Management of hypersensitivity reactions to taxanes. Immunol Allergy Clin N Am 2017; 37: 679-693.
16. Picard M, Pur L, Caiado J, et al. Risk stratification and skin testing to guide re- exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol 2016;137(4):1154–64.e1112.

KEMOTERAPÖTİKLER İLE DESENSİTİZASYON: ÇOCUKLUK DÖNEMİ

- Kemoterapötiklere bağlı aşırı duyarlılık, bir sonraki kullanımda daha ciddi morbiditeye, hatta mortaliteye yol açabileceği için ilacın kullanımını sınırlar (1). Diğer yandan tümörün duyarlılığı ve sağkalım için en etkin tedavi gerekliliği söz konusu olduğundan alternatif tedavi seçeneği sınırlıdır.
- Çocukluk çağında kemoterapötik ajanlarla aşırı duyarlılık reaksiyonları sıklıkla platinyum bileşikleri (sisplatin, karboplatin), taksanlar (paklitaksel, dosetaksel), epipodofilotoksinler (etoposid, vepesid), prokarbazin, metotreksat ve L-asparajinaz ile görülür (2).
- Bu reaksiyonlar immünolojiktir ya da immünolojik (anafilaktoid ya da psödoalerjik) olmayabilir (3). İmmünolojik tiptekiler çoğunlukla tip 1 (IgE ilişkili) ya da tip 4 reaksiyonlardır (3). Bununla birlikte tip 2 (örn, oksaliplatin ile hemolitik anemi) (4) ve tip 3 (örn, metotreksat ile vaskülit) (5) immünolojik reaksiyon aracılı olgular da rapor edilmiştir.
- Erişkinlerde temazolomid (6) ve imatinib (7) gibi kemoterapötikler nedeniyle ilaç alımından sonra saatler içinde ortaya çıkan makülopapüler döküntü için desensitizasyon protokolleri olsa da çocuklarda kemoterapötiklerle makülopapüler ekzantem ya da fiks ilaç erupsiyonu gibi geç tip reaksiyonlar için herhangi bir protokol bulunmamaktadır.

Kemoterapötik İlaçlar ile Desensitizasyon Yaparken Dikkat Edilmesi Gerekenler

- Kanser tedavisinde aynı etkinliği yaratacak alternatifi bulunmayan ve mutlaka uygulanması gereken tip 1 mekanizma veya immünolojik olmayan yolla aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olan kemoterapötikler için desensitizasyon uygulanır (8).
- Çocuklarda kemoterapötik ajanlarla desensitizasyon protokolleri ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Bu konudaki yayınlar daha çok olgu serilerinin ya da tek tek olguların sunumu (9) ya da daha az sayıda olgu topluluklarının sunumu şeklindedir (10).
- Kanser tedavisi alan çocuk hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları hastaneye yatış ve tedaviye ara vermeye neden olur. Belirli bir kemoterapötik ajana karşı duyarlanmış fakat tedaviden fayda gören hastalarda bu ajanla uygun koşullarda desensitizasyon yapılması uygun bir tedavi yoludur.
- Uygulama öncesinde hasta ve ilaç için desensitizasyon gerekliliği hasta dosyasında mutlaka yazılı olarak belgelenmelidir.
- Her desensitizasyon öncesinde hasta mutlaka ayrıntılı muayene edilmeli, reaksiyonu kolaylaştıracak faktörler sorgulanmalı, hasta ailesinden yazılı onam alınmalıdır.
- Her uygulama sırasında hasta mutlaka monitorize edilmeli ve desensitizasyon boyunca bu konuda eğitim almış ve hastaya özel bir hemşirenin yakın gözetimi altında bulunmalıdır.
- Desensitizasyon protokolü her basamakta verilen dozu, kümülatif dozu, hastanın alması gereken toplam dozu ve infüzyon hızını belirtecek şekilde ayrıntılı olarak hazırlanmalı ve takip açısından desensitizasyon sırasında her an hasta ile birlikte bulundurulmalıdır.
- İlk desensitizasyon uygulaması mutlaka yoğun bakım odasında olmalı, herhangi bir reaksiyon geliştiğinde uygulanacak ilaçlar hastanın yakınında kolay ulaşılabilecek şekilde hazır bulundurulmalıdır.
- Çocukluk çağında uygulanan desensitizasyon protokollerinin erişkin protokollerinden farkı, her hastaya aynı dozda ilaç uygulanmamasıdır. İlaç dozu hastanın yüzey alanına göre hesaplanır.
- Çocukluk çağında premedikasyonun aşırı duyarlılık reaksiyonuna karşı koruyucu etkisinin sistematik olarak incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır (9).
- Premedikasyon olarak ilaç infüzyonundan 13, 7 ve 1 saat önce metilprednizolon, 1 saat önce antihistamin ve ranitidinin kullanıldığı protokolün (10,12) yanısıra, bu üç ilaca ek olarak montelukastın 12 ve 1 saat önce uygulandığı protokollere ilişkin (11) çalışmalar da mevcuttur.
- Sıklıkla desensitizasyon öncesi premedikasyon verilir, gerekli durumlarda desensitizasyon boyunca ya da sonrasında premedikasyona devam edilebilir (8,9).
- Desensitizasyon sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişirse protokole bir süre ara verilmeli, reaksiyon üst ve alt havayollarını içermiyorsa ek doz antihistaminik uygulandıktan sonra reaksiyonun şiddetine göre daha önceki basamaktan ya da en alt basamaktan protokole

devam edilmelidir. Bu durumlarda bir sonraki ilaç uygulaması sırasında doz artırımını yavaşlatmak için basamak tekrarı yapılabilir veya araya hızı daha az artıran basamaklar eklenebilir.

Metotreksat

- Çocuk hastalarda akut lenfoblastik lösemi, B hücreli lenfoma, osteosarkom tedavisi için 5 g/m^2 ile 12 g/m^2 arasında değişen, yüksek dozlarda kullanılır (13).
- Çocuklarda metotreksat ile hafif tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları (ürtiker) meydana gelebileceği gibi hayatı tehdit eden anafilaktik reaksiyonlar (hipotansiyon, bilinç kaybı, kardiyopulmoner arrest) da görülebilir (2).
- Çocuklarda intravenöz yüksek doz metotreksat ile ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarına (13-17), ek olarak intratekal kullanım ile de reaksiyonlar (18,19) bildirilmiştir.
- İntratekal kullanım sonrası ortaya çıkan reaksiyonlar mekanik ventilasyon gerektiren, bazen mortalite ile sonuçlanan şiddetli reaksiyonlardır (18,19).
- Metotreksat kullanımı ile anafilaksi erişkin hastalarda çocuklara göre daha yüksek oranda bildirilmiştir (20).
- İlacın ilk uygulanması sırasında ve ilk 1-2 saatte ortaya çıkan reaksiyonların immünolojik olmayan mekanizma ile gerçekleştiğine dair veriler bulunur (14).
- Metotreksat ile çocuklarda IgE aracılı (21,22) ve immünolojik olmayan mekanizmalar (14,15,17) ile ortaya çıktığı düşünülen aşırı duyarlılık reaksiyonları için desensitizasyon uygulanmaktadır. Fakat metotreksat alımından saatler sonra ortaya çıkan geç tipte bir reaksiyon için herhangi bir desensitizasyon protokolü bulunmamaktadır.
- Çocuklarda metotreksat ile ilgili desensitizasyonlar olgu sunumları şeklindedir. Literatürde metotreksat infüzyonu sırasında anafilaksi veya ürtikeryal döküntü görülen 18 yaşından küçük toplam 5 hastada başarılı desensitizasyon uygulandığına dair olgu sunumları bulunmaktadır (14-17,23).
- Mevcut protokoller içinde en sık kullanılan 5, 8 ya da 12 g/m² dozundaki ilacın 1/1000'inin ilk 90 dakikada, 1/100'ünün ikinci 90 dakikada, 1/10'unun sonraki altı saat içinde geri kalanının da sonraki 18 (14,16) veya 24 saat (15) içinde intravenöz olarak haftalık verilmesidir (14) (Tablo 1).
- Olgu sunumlarından birinde ise bu protokolden farklı olarak toplam (düşük doz) 30 mg/m² metotreksat yarım saatte bir 5 mcg, 50 mcg, 500 mcg, 5 mg ve 50 mg dozlarında intravenöz infüzyon yoluyla başarılı bir şekilde verilmiştir (17).
- Premedikasyon olarak metotreksat infüzyonundan 30 dakika önce 0,04 mg/kg deksklorfeniramin, 100 mg ranitidin, 500 mg hidrokortizon hastaya verilmiştir.

İlacın bu yöntemle verilmesinin etkinliği

- İnfüzyon süresi uzun olduğunda metotreksatın en yüksek seviyeye ulaştığı kan düzeyi normal infüzyondakine göre daha düşük bulunmuştur (14).
- Diğer yandan metotreksatın kullanıldığı diğer kanser hastalıklarında yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda uzamış infüzyonlarda ilaç etkinliğinin kısa süreli infüzyonlara göre benzer olduğu saptanmıştır (24,25).

Tablo 1. Çocuklarda intravenöz yüksek doz metotreksat ile desensitizasyon protokolü (14)

Hedef doz: 4-12 g/m²
Sulandırmalar: Kullanım şekline uygun bir şekilde daha fazla dilüe edilmeden hazırlanır.
Premedikasyon: 30 dk önce deksklorfeniramin 0.04 mg/kg (veya difenhidramin 1mg/kg/po), ranitidin 50 mg (4mg/kg), hidrokortizon 500 mg (veya prednizon 1 mg/kg)

Basamak sayısı	Doz	İnfüzyon süresi
1	Toplam dozun 1/1000'i	90 dakika
2	Toplam dozun 1/100'ü	90 dakika
3	Toplam dozun 1/10'u	6 saat
4	Toplam dozun geriye kalanı	18 saat veya 24 saat

Toplam süre: 27 saat veya 33 saat

- Fakat 12 g/m^2 gibi yüksek dozda ilacın uzun süre infüzyonu ilacın toksisitesini artıracağından metotreksat dozu vakaların ikisinde azaltılmıştır (14,16).
- Desensitizasyon protokolü ile başarı oranı yüksektir. Tüm hastalar bu protokol ile tedavilerini tamamlayabilmiştir.
- Bu protokoller ile desensitizasyonda bir hastada infüzyon sırasında ürtikeryal döküntü gelişmiş, kısa bir süre için tedaviye ara verilerek ek doz deksaklorfeniramin tedavisi verilmiş, sonrasında herhangi bir reaksiyon görülmeden desensitizasyon başarıyla tamamlanmıştır (14).
- Metotreksat infüzyonu öncesinde antiemetik olarak ondansetron ve deksametazon kullanılır, ilaç infüzyonu sırasında hastaya alkali hidrasyon verilir ve infüzyon bittikten 24 saat sonra folinik asit kurtarma tedavisine başlanır, metotreksat kan düzeyi 0.2 µgmol/L'nin altına düşene kadar devam edilir.

Karboplatin

- Çocukluk çağında karboplatin nöroblastom, retinoblastom, hepatoblastom, germ hücreli tümörler ve çeşitli beyin tümörlerinin tedavisinde kullanılır. Günümüzde pediatrik yaş grubunda düşük evreli gliom tedavisinde vinkristin ile birlikte en sık tercih edilen kemoterapötiktir (26).
- Karboplatin tedavisi alan düşük evreli gliomlu pediyatrik hastalarda karboplatin aşırı duyarlılık oranı %40 olarak bildirilmiş fakat reaksiyonların çoğu evre I'dir (7).
- Karboplatin aşırı duyarlılığının kümülatif insidansı infüzyon sayısının artışı ile artar (12).
- Haftalık karboplatin tedavisi veya beş dozdan fazla karboplatin infüzyon tedavisi almış olmak çocukluk yaş grubunda düşük evreli gliomu olan hastalarda karboplatin aşırı duyarlılık riskini artırmaktadır (28).
- Erişkin kanser hastalarında potansiyel aşırı duyarlılık reaksiyonunu önceden tanımlamak için 8. doz karboplatin kullanımı öncesi deri testi uygulaması çocuk hastalarda önerilmez (29). Literatürde tekrar eden infüzyonlardan sonra reaksiyon geliştiren fakat ilaç deri testi negatif olan çocuk olgular vardır (30).
- Karboplatin için kullanılan desensitizasyon protokolleri arasında ilk etapta, 1 mg'lık ilaç ile başlanan; 1 mg/dk, 100 mg/sa, 200 mg/sa hızında üç ayrı hız basamağı olan toplam altı basamaktan ilk üç basamağın 15 dakikada bir intravenöz puşe yapıldığı son üç basamağın intravenöz infüzyon şeklinde verildiği saatler süren desensitizasyon protokolü kullanılabilir (Tablo 2). Bu protokolü almasına rağmen reaksiyon gözlenen hastalarda başlangıç dozu 0.1 mg'a dek azaltılmış ve 0.2, 0.5 mg'lık basamaklar eklenmiş toplam 9 basamak olacak şekilde protokol uzatılmıştır (31) (Tablo 3).
- Karboplatin infüzyonu sırasında yaygın makülopapüler döküntü, nefes darlığı, huzursuzluk şikâyetleri olan bir yaşındaki hastaya 11 basamaktan oluşan aralarda 15

Tablo 2. Çocuklarda Karboplatin ile hızlı desensitizasyon protokolü

Hedef doz: 560 mg /m^2
Sulandırmalar: %5 Dekstroz ve aynı hacimde serum fizyolojik
Premedikasyon: 12 saat ve 1 saat öncesinde 1-2 mg/kg prednizolon, 30 dakika öncesinde 1-2 mg/kg difenhidramin, 2-4 mg/kg ranitidin

Basamak sayısı	Doz	Hız	Uygulama şekli	Basamaklar arası süre
1	1 mg	1 mg/dk	intravenöz infüzyon	15 dakika
2	2.5 mg	1 mg/dk	intravenöz infüzyon	15 dakika
3	5 mg	1 mg/dk	intravenöz infüzyon	15 dakika
4	10 mg	1 mg/dk	intravenöz infüzyon	15 dakika
5	25 mg	100 mg/sa	intravenöz infüzyon	15 dakika
6	50 mg	100 mg/sa	intravenöz infüzyon	15 dakika
7	geriye kalan doz	200 mg/sa	devamlı infüzyon	geriye kalan süre

Toplam süre: 90 dk +geriye kalan süre

dakikalık gözlem süresinin bulunduğu toplam 7 saat 45 dakikadan oluşan ve toplam 300 mg/m^2 dozunda ilaç herhangi bir reaksiyon gözlenmeden verilebilmiştir (32) (Tablo 4). Bu protokolde daha önceki reaksiyon 10 mg karboplatin dozunda olduğu için infüzyon sırasında 10 mg'a ulaşıldığında basamak süresi 15 dakikadan 30 dakikaya çıkarılmıştır.

Tablo 3. Çocuklarda Karboplatin ile düşük dozlardan başlanan hızlı desensitizasyon yavaş desensitizasyon protokolü (31)

Hedef doz: 560 mg/m^2
Sulandırmalar: %5 Dekstroz ve aynı hacimde serum fizyolojik
Premedikasyon: 12 saat ve 1 saat öncesinde 1-2 mg/kg prednizolon, 30 dakika öncesinde 1-2 mg/kg difenhidramin, 2-4 mg/kg ranitidin

Basamak sayısı	Doz	Hız	Uygulama şekli	Basamaklar arası süre
1	0,01 mg	0,01 mg/dk	intravenöz infüzyon	15 dakika
2	0,1 mg	0,1 mg/dk	intravenöz infüzyon	15 dakika
3	1 mg	1 mg /dk	intravenöz infüzyon	15 dakika
4	2,5 mg	1 mg /dk	intravenöz infüzyon	15 dakika
5	5 mg	1 mg /dk	intravenöz infüzyon	15 dakika
6	10 mg	1 mg /dk	intravenöz infüzyon	15 dakika
7	25 mg	100 mg/sa	intravenöz infüzyon	15 dakika
8	50 mg	100 mg/sa	intravenöz infüzyon	15 dakika
9	600 mg	200 mg/sa	intravenöz infüzyon	3 saat boyunca sürekli

Toplam süre: 5 saat

Tablo 4. Çocuklarda 11 basamaklı karboplatin desensitizasyon protokolü (32)

Hedef doz:300 mg/m^2
Sulandırmalar:
1. Solüsyon 100 ml, 1.5 mg karboplatin,
2. Solüsyon 100 ml 15 mg karboplatin,
3. Solüsyon 100 ml 150 mg karboplatin, %5 Dekstroz ve aynı hacimde SF ile sulandırılır

Basamak sayısı	Solüsyon	Hız (ml/sa)	Zaman	Gözlem süresi	Her basamaktaki hacim (ml)	Her basamaktaki doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	1	8	15 dk	15 dk	2	0,03	0,03
2	1	20	15 dk	15 dk	5	0,075	0,105
3	1	40	15 dk	15 dk	10	0,015	0,255
4	1	80	15 dk	15 dk	20	0,3	0,555
5	2	20	15 dk	15 dk	5	0,75	1,305
6	2	40	15 dk	15 dk	10	1,5	2,805
7	2	80	15 dk	15 dk	20	3	5,805
8	2	100	30 dk	15 dk	50	7,5	13,305
9	3	40	15 dk	15 dk	10	15	28,305
10	3	80	15 dk	15 dk	20	30	58,305
11	3	30	120 dk	15 dk	60	90	148,305

Toplam süre: 7 sa 45 dk

- Literatürde karboplatin ile başarılı desensitizasyon protokolü uygulanan hastaları anlatan olgu sunumları veya serileri bulunmaktadır (11,12,27,30-33). Bu verilere göre pediatrik yaş grubunda olan toplam 34 hastaya parenteral karboplatin desensitizasyonu uygulanmış, 12 hastada tekrar reaksiyon olduğu için tedavi sonlandırılmıştır. Bu reaksiyonlar sırasında hiç ölüm gözlenmemiştir. Fakat nefes darlığının eşlik ettiği anafilaksi ile sonuçlanan reaksiyonlar gözlendiği için tedavi sonlandırılmıştır.

Premedikasyon

- Premedikasyonun rolü tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte infüzyondan 1 saat önce antihistaminik (feniramin maleat 1 mg/kg intravenöz yol ile) ve kortikosteroid (deksametazon 0.3 mg/kg intravenöz yol ile) ile premedikasyon kullanıldığında desensitizasyon sırasında reaksiyon gelişimine karşı koruyucu bulunmuştur (27).
- Karboplatin desensitizasyonu sırasında ek doz difenhidramin uygulaması (32) ve desensitizasyon uygulaması öncesindeki gece ve sabahında toplam iki doz montelukast (11) uygulaması da bildirilmiştir.
- Ayrıca karboplatin infüzyonunun başlangıcından 12 ve 1 saat önce prednizolon (1-2 mg/kg), 30 dk önce difenhidramin (1-2 mg/kg) ve ranitidin (2-4 mg/kg) şeklinde premedikasyon alan ve başarılı bir şekilde desensitize edilen olgular bulunmaktadır (31).

Doz modifikasyonu

- Reaksiyon geliştiğinde desensitizasyon protokolüne başlangıç ve son kısmına 2 basamak daha eklenen protokoller komplikasyonsuz olarak uygulanmıştır (Tablo 3) (31).
- Karboplatini sekizinci kez aldığı sırada jeneralize ürtiker, anjiyoödem ve öksürük bulguları ortaya çıkan başka bir hastada 175 mg/m^2'lik toplam doz 0.1 mg'lık basamak atlanarak verilmiş fakat infüzyon hızının artışını engellemek için 5, 7,5 ve 10 mg basamakları tekrar edilerek uygulanmıştır (11).
- Diğer bir yaklaşım olarak reaksiyon gelişen basamakta doz artırımı yavaşlatılır ve reaksiyon engellenir (31).

L-Asparajinaz

- Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde önemli yeri olan L-asparajinaz yüksek moleküler ağırlıklı kompleks yapıda bir proteindir, insanda oldukça immünojeniktir ve spesifik humoral cevaba neden olur (34).
- L-asparajinaz ALL tanısı alan çocuklarda %16-62 oranında alerjik reaksiyona yol açar (10,35,36).
- Klinikte kullanılan L-asparajinaz *Escherichia coli* veya *Erwinia carotovora* bakterilerinden elde edilir veya polyetilen glikol bağlı (PEG)-asparajinazdır.
- *E. Coli* kaynaklı asparajinaza aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştiğinde bulunabilirse alternatif olarak *Erwinia* kaynaklı asparajinaz veya daha az immünojenik olan PEG-asparajinaz kullanılır.
- L-asparajinazın farklı formlarına da alerjik reaksiyon geliştiği için hastaların %10'u tedavisini tamamlayamaz (10).
- L-asparajinazın hem intramusküler hem de intravenöz kullanımı ile aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (37).
- Risk faktörleri arasında intravenöz yolla L-asparajinaz kullanımı, birden çok L-asparajinaz tedavisi almış olmak, 6000 ünite/m^2/gün dozundan daha yüksek doz alımı ve tek ajanla kemoterapi alma vardır (38).
- Ayrıca ilaç uygulamaları arasında en az bir ay ara olması aşırı duyarlılık reaksiyonu riskini artırmaktadır (35). Alerjik reaksiyon geliştiren hastaların çoğu ALL relapsı yönünden orta veya yüksek risk grubundadır (10).
- L-asparajinaz reaksiyonlarının mekanizmaları IgE, kompleman, IgG ya da IgM aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır (39). L-asparajinaz ile gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında ürtiker, anjiyoödem, şiddetli karın ağrısı, ishal, yutma güçlüğü, öksürük, nefes darlığı, siyanoz, hırıltı, stridor, hipotansiyon bulunmaktadır.
- Önceki reaksiyonun şiddeti bir sonraki reaksiyonun şiddeti hakkında her zaman fikir vermez. Önceki reaksiyon hafif şiddette iken bir sonraki reaksiyon çok daha şiddetli olabilir (10).
- Tedavi öncesi L-asparajinaza karşı oluşan antikor düzeyleri, tedavi sırasında oluşabilecek aşırı duyarlılık reaksiyonunu öngörebilir (36).
- Asparajinazın herhangi bir çeşidiyle aşırı duyarlılık reaksiyonu görülen hastalara eğer uygun alternatif yoksa premedikasyon veya desensitizasyon ya da ikisi birlikte uygulanmaktadır (10).

- L-asparajinazla anafilaksi hikayesi olan hastalara desensitizasyon ve premedikasyon uygulanmasına rağmen anafilaksi gelişebilir (10).
- L-asparajinazın pediyatrik yaş grubundaki hastalara intravenöz yolla desensitize edilerek verildiği ve farklı protokollerin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Bunlardan biri 11 basamaktan oluşan iki farklı konsantrasyonda L-asparajinaz içeren şişenin kullanıldığı protokol (Tablo 5), diğeri ise üç farklı konsantrasyonda L-asparajinaz içeren şişenin kullanıldığı ve basamak sayısının daha az olduğu protokol de (Tablo 6) (41) vardır. Bu protokollerde desensitizasyon aynı gün içinde sona ermektedir.
- Şimdiye dek olan yayınlarda toplam 26 çocuk hastaya L-asparajinaz ile desensitizasyon uygulanmış, 9 hastada tekrar reaksiyon olduğu için başarı sağlana-

Tablo 5. Çocuklarda L-Asparajinaz ile desensitizasyon protokolü (10)

Hedef doz: 10000 IU/m^2
Sulandırmalar: 1. Şişe: 1 ünite /ml, 2. Şişe: 32 ünite /ml, serum fizyolojik ile sulandırılır
Premedikasyon: Metilprednizolon -13, -7 ve -1. saatlerde 2mg/kg/doz (maks. 60 mg), -1. saatte hidroksizin 1mg/kg/doz (maks.25 mg) ve ranitidin 1mg/kg/doz

Basamak sayısı	Şişe numarası	İnfüzyon süresi (dakika)	Bir adımda verilen doz (ünite)	İnfüzyon hızı (ünite/saat)	Bir adımda verilen sıvı miktarı	Kümülatif doz (ünite)
1	1. şişe	10	1 ünite	6	1 cc	1 ünite
2	1. şişe	10	2 ünite	12	2 cc	3 ünite
3	1. şişe	10	4 ünite	24	4 cc	7 ünite
4	1. şişe	10	8 ünite	48	8 cc	15 ünite
5	1. şişe	10	16 ünite	96	16 cc	31 ünite
6	1.şişe	10	32 ünite	192	32 cc	63 ünite
7	1. şişe	10	64 ünite	384	64 cc	127 ünite
8	2. şişe	10	128 ünite	768	4 cc	255 ünite
9	2. şişe	10	256 ünite	1536	8 cc	511 ünite
10	2. şişe	20	512 ünite	1536	16 cc	1023 ünite
11 *	2. şişe	Geriye kalan süre	Geriye kalan* miktar	1536	Geriye kalan sıvı	Toplam doz

*11. basamaktaki geriye kalan miktar hastanın alması gereken toplam doza göre hesaplanır ve 1536 ünite/saat hızında verilmeye devam edilir. 1. ve 2 şişeler sıvı konsantrasyonlarına uygun olarak hazırlanır

Toplam süre: 110 dk +geriye kalan süre

Tablo 6. Çocuklarda alternatif kısa basamaklı L-asparajinaz desensitizasyonu (41)

Hedef doz:10000 ünite/m^2.
Sulandırmalar: Serum fizyolojik
Premedikasyon: Bir saat önce; deksametazon (2 mg/kg, intravenöz, maks. 16 mg) ve feniramin hidrojen maleat (1 mg/kg intravenöz, maks. 40 mg)

Şişe numarası	Konsantrasyon (ünite/m^2/ml)	Hız (ünite/m^2/saat)	Hız (ml/saat)	İnfüzyon süresi (saat)	Bir adımda verilen doz (ünite/m^2)
1. şişe	0,042	2,5	60	4	10
2. şişe	0,42	25	60	4	100
3. şişe*	4,2	250	60	4	1000

*Geriye kalan doz 4. şişede 4 saatte verilir

Toplam süre: 16 saat

mamıştır (10,41). Bu reaksiyonların hiçbirinde ölüm gözlenmemiştir fakat anafilaksi görülmesi nedeniyle L-asparajinaz tedavisi sonlandırılmıştır.

- L-asparajinaza alternatif bulunamayan durumlarda hafif aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hastaların bir kısmına sadece premedikasyon yapılarak desensitizasyona gerek kalmadan ilaç güvenle uygulanabilir (10).
- PEG-asparajinazı ilk kez alacak L-asparajinaz alerjisi olan hastalarda öncesinde deri testi yaparak duyarlanmayı belirlemek ve duyarlanma pozitif ise premedikasyon ile PEG-asparaginaz vermek alerjik reaksiyon gelişimini önleyebilir (10).
- Desensitizasyon öncesi metilprednizolon, hidroksizin ve ranitidin ile premedikasyon şemaları mevcuttur. Desensitizasyon öncesi metilprednizolon -13, -7 ve -1. saatlerde 2mg/kg/doz (maks. 60 mg), hidroksizin -1. saatte 1mg/kg/doz (maks.25 mg) ve ranitidin -1.saatte 1mg/kg/doz olacak şekilde verilir. Bu şemalar olguların önemli bir kısmında desensitizasyon sırasında reaksiyon gelişimine karşı koruyucu olmakla birlikte bu tip premedikasyona karşın anafilaksi gelişen olgular da bulunmaktadır (10).
- PEG-asparajinaz ile deri testi yapılıp pozitif bulunan olgularda PEG-asparajinaz öncesi -13, -7 ve -1. saatlerde 2mg/kg/doz olacak şekilde verilen metilprednizolon (maks. 60 mg), -1. saatte 1mg/kg/doz olacak şekilde verilen hidroksizin ve ranitidinden oluşan premedikasyonun etkili olduğu gösterilmiştir (10).

KAYNAKLAR

1. Zweizig S, Roman LD, Muderspach LI. Death from anaphylaxis to cisplatin: a case report. Gynecol Oncology 1994;53(1):121-122.
2. Ruggiero A, Triarico S, Trombatore G, et al. Incidence, clinical features and management of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs in children with cancer. Eur J Clin Pharmacol 2013;69(10):1739-1746.
3. de Las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. Int J Mol Sci. 2017; 18(6).
4. Ito I, Ito Y, Mizuno M, et al. A rare case of acute kidney injury associated with autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenia after long-term usage of oxaliplatin. Clin Exp Nephrol 2012;16(3):490-494.
5. Torner O, Ruber C, Olive A, Tena X. Methotrexate related cutaneous vasculitis. Clin Rheumatol 1997;16(1):108-109.
6. Alonso-Llamazares A, Vega-Castro A, Beitia-Mazuecos JM, Mateo-Borrega B, Cardenas-Contreras R. Rapid desensitization with temozolomide in patients with delayed maculopapular rash. J Investig Allergol Clin Immunol 2012;22(6):448-449.
7. Nelson RP, Jr., Cornetta K, Ward KE, Ramanuja S, Fausel C, Cripe LD. Desensitization to imatinib in patients with leukemia. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97(2):216-222.
8. Castells MC. Hypersensitivity to antineoplastic agents. Curr Pharm Des 2008;14(27):2892-2901.
9. de Groot H, Mulder WM. Clinical practice: drug desensitization in children. Eur J Ped 2010;169(11):1305-1309.
10. Soyer OU, Aytac S, Tuncer A, Cetin M, Yetgin S, Sekerel BE. Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. J Allergy Clin Immunol 2009;123(4):895-899.
11. Morgan M, Bowers DC, Gruchalla RS, Khan DA. Safety and efficacy of repeated monthly carboplatin desensitization. J Allergy Clin Immunol 2004;114(4):974-975.
12. Lafay-Cousin L, Sung L, Carret AS, et al. Carboplatin hypersensitivity reaction in pediatric patients with low-grade glioma: a Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium experience. Cancer 2008;112(4):892-899.
13. Postovsky S, Elhasid R, Ben-Barak A, Levin K, Ben Arush MW. Allergic reaction to high-dose methotrexate. Med Pediatr Oncol 2000;35(2):131-132.
14. Oulego-Erroz I, Maneiro-Freire M, Bouzon-Alejandro M, Vazquez-Donsion M, Couselo JM. Anaphylactoid reaction to high-dose methotrexate and successful desensitization. Pediatr Blood Cancer 2010;55(3):557-559.
15. Caldeira T, Costa V, Silva I, Oliva T, Norton L. Anaphylactoid reaction to high-dose methotrexate and re-administration after a successful desensitization. Pediatr Hematol Oncol 2008;25(2):131-134.
16. Bouchireb K, Dodille A, Ponvert C, Gouraud F, Dubrel M, Brugieres L. Management and successful desensitization in methotrexate-induced anaphylaxis. Pediatr Blood Cancer. 2009;52(2):295-297.
17. MacGinnitie AJ, Walensky LD, Turvey SE, et al. Management of an anaphylactoid reaction to methotrexate with a stepwise graded challenge. Pediatr Allergy Immunol 2003;14(5):409-411.
18. Back EH. Death after intrathecal methotrexate. Lancet 1969;2(7628):1005.
19. Devecioglu O, Biner B, Karabocuoglu M, Unuvar A, Agaoglu L. Systemic near-fatal anaphylactic reaction after intrathecal methotrexate administration. Med Pediatr Oncol 2000;34(2):151-152.
20. Pugi A, Benemei S, Vietri M, et al. Anaphylaxis during the first course of high-dose methotrexate: a case report and literature review. J Clin Pharm Ther 2012;37(2):245-248.
21. Vega A, Cabanas R, Contreras J, et al. Anaphylaxis to methotrexate: a possible IgE-mediated mechanism. J Allergy Clin Immunol 1994;94(2 Pt 1):268-270.

22. Lluch-Bernal M, Cuesta-Herranz J, De las Heras M, et al. Anaphylactic reaction to methotrexate. Allergy 1997;52(11):1150-1151.
23. Kohli A, Ferencz TM, Calderon JG. Readministration of high-dose methotrexate in a patient with suspected immediate hypersensitivity and T-cell acute lymphoblastic lymphoma. Allergy Asthma Proc 2004;25(4):249-252.
24. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. Blood 2005;105(3):948-958.
25. Keefe DA, Capizzi RL, Rudnick SA. Methotrexate cytotoxicity for L5178Y/Asn- lymphoblasts: relationship of dose and duration of exposure to tumor cell viability. Cancer Res 1982;42(5):1641-1645.
26. Perilongo G. Considerations on the role of chemotherapy and modern radiotherapy in the treatment of childhood low grade glioma. J Neurooncol 2005;75(3):301-307.
27. Genc DB, Canpolat C, Berrak SG. Clinical features and management of carboplatin-related hypersensitivity reactions in pediatric low-grade glioma. Support Care Cancer 2012;20(2):385-393.
28. Yu DY, Dahl GV, Shames RS, Fisher PG. Weekly dosing of carboplatin increases risk of allergy in children. J Pediatr Hematol Oncol 2001;23(6):349-352.
29. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, et al. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. J Clinical Oncol 2001;19(12):3126-3129.
30. Lazzareschi I, Ruggiero A, Riccardi R, Attina G, Colosimo C, Lasorella A. Hypersensitivity reactions to carboplatin in children. J Neurooncol 2002;58(1):33-37.
31. Broome CB, Schiff RI, Friedman HS. Successful desensitization to carboplatin in patients with systemic hypersensitivity reactions. Med Pediatr Oncol 1996;26(2):105-110.
32. Montiel Herrera JM, Gongora-Melendez MA, Pineda-Maldonado ML, et al. Carboplatin hypersensitivity and desensitization in an infant. Ther Drug Monit 2010;32(4):525-528.
33. Sims-McCallum RP. Outpatient carboplatin desensitization in a pediatric patient with bilateral optic glioma. Ann Pharmacol 2000;34(4):477-478.
34. Woo MH, Hak LJ, Storm MC, et al. Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2000;18(7):1525-1532.
35. Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, et al. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2010;54(2):199-205.
36. Woo MH, Hak LJ, Storm MC, et al. Anti-asparaginase antibodies following E. coli asparaginase therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 1998;12(10):1527-1533.
37. Nesbit M, Chard R, Evans A, Karon M, Hammond GD. Evaluation of intramuscular versus intravenous administration of L-asparaginase in childhood leukemia. Am J Pediatr Hematol Oncol 1979;1(1):9-13.
38. Narta UK, Kanwar SS, Azmi W. Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. Crit Rev Oncol Hematol. 2007;61(3):208-221.
39. Fabry U, Korholz D, Jurgens H, Gobel U, Wahn V. Anaphylaxis to L-asparaginase during treatment for acute lymphoblastic leukemia in children--evidence of a complement-mediated mechanism. Pediatr Res 1985;19(4):400-408
40. Akbayram S, Dogan M, Akgun C, Caksen H, Oner AF. A desensitization protocol in children with L-asparaginase hypersensitivity. J Pediatr Hematol Oncol 2010;32(5):e187-191.
41. Jaffe N, Traggis D, Das L, et al. L-asparaginase in the treatment of neoplastic diseases in children. Cancer Res 1971;31(7):942-949.

DİĞER İLAÇLARLA DESENSİTİZASYON

İNSÜLİN İLE DESENSİTİZASYON

- Hastanın duyarlılığın geliştiği-kullanılması planlanan insülinin tipi ve ilacın hedef dozuna göre farklı desensitizasyon uygulamaları vardır **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (Tablo 1,2). Literatürde insülin desensitizasyona dair farklı başlangıç dozları, farklı konsantrasyon ve uygulama aralıklarından bahsedilen olgu sunumları vardır. Bunlardan birisinde hastaya insan insülini, 15 ila 30 dakika aralıklarla subkutan yolla yapılmış ve başarılı bir şekilde sonuçlanmıştır (1) (Tablo 1). Desensitizasyon için yine insan kaynaklı insülin preparatı kullanıldığı bir başka olgu sunumunda, 3 gün içerisinde 20 dakikalık aralıklarla yapılan subkutan enjeksiyonlar sonrasında, hastanın tedavisine sorunsuz bir şekilde devam ettiği bildirilmiştir (2) (Tablo 2).
- İnsülin ile desensitizasyon uygulaması yaparken standart önlemlere ek olarak olası bir hipoglisemi ve ketoasidoza tabloları ile mücadeleye yönelik tedbirler de alınmalıdır (1).

KAYNAKLAR

1. Bavbek S, Lee MJ. Subcutaneous Injectable Drugs Hypersensitivity and Desensitization: Insulin and Monoclonal Antibodies. Immunol Allergy Clin North Am. 2017 Nov; 37(4):761-71.
2. Eguíluz-Gracia I, Rodríguez-Alvarez M, Cimarra-Alvarez M, Sanabria-Pérez MC, Martínez-Cócera C. Desensitization for insulin allergy: a useful treatment also for local forms. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012;22(3):215-6.

Tablo 1. İnsülin ile hızlı desensitizasyon protokolü (1)

Basamak	Doz (IU)
1	0,001
2*	0,01
3*	0,1
4*	1
5	2
6	4
7	10

Başlangıç dozu: 10^{-6} veya 10^{-3} IU olabilir.

* Her basamakta ya da 30-60 dakika aralıklarla kan glikoz seviyesini kontrol et

Tablo 2. İnsülin ile desensitizasyon protokolü (2)

Gün	Doz no	İnsülin dozu (U)	Günlük toplam doz (U)
1	1	0,0001	0,0001
1	2	0,001	0,0011
1	2	0,01	0,0111
1	4	0,1	0,1111
1	5	1	1,1111
1	6	2	3,1111
2	7	1	1
2	8	2	3
2	9	4	7
3	10	6	6

VİTAMİN B12 İLE DESENSİTİZASYON

- Tip 1 aşırı duyarlılık varlığı deri testleri veya bazofil aktivasyon testi ile ortaya konulan hastalarda, alternatif ilaç bulunamadığı takdirde siyanokobalamin (subkutan) ile uygulanabilecek ve 2 olguda gerçekleştirilmiş desensitizasyon protokolü bulunmaktadır **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (Tablo 1) (1,2).
- Bu protokollerin yanısıra subkutan yolla ve 2,5 saatte toplam 1010 mikrogram tedavi dozuna sorunsuz bir şekilde ulaşılan alternatif bir protokol de mevcuttur (Tablo 2) (3).
- Desensitizasyon öncesinde ve uygulama esnasında premedikasyonun yapılmadığı her iki olgu sunumunda, herhangi bir olumsuz durum ortaya çıkmamış ve hastalar tedavilerine sorunsuz bir şekilde devam etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Kartal O, Gulec M, Demirel F, Yesillik S, Caliskaner Z, Sener O. Vitamin B12 allergy and successful desensitisation with cyanocobalamin: a case report. Allergol Immunopathol (Madr). 2012 Sep-Oct;40(5):324-5.
2. Caballero MR, Lukawska J, Lee TH, Dugué P. Allergy to vitamin B12: two cases of successful desensitization with cyanocobalamin. Allergy. 2007 Nov;62(11):1341-2.
3. Alves-Correia M, Gaspar A, Borrego LM, Mota I, Morais-Almeida M. Desensitization to Cyanocobalamin: Rush Protocol. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017 Jun;27(3):196-197

Tablo 1. Vit B12 ile hızlı desensitizasyon protokolü (1mg/mL) (1,2)

Gün	Dilüsyon	İlaç miktarı (ml)
1*	1/10.000 1/1000 1/100 1/10 1/1	0,3-0,6 0,3-0,6 0,1-0,3-0,6 0,1-0,3-0,6 0,1
7*	1/1	0,01-0,03-0,1
21	1/1	0,1
49	1/1	0,1

*: 15 dakika aralıklarla

Tablo 2.Siyanokobalaminile hızlı desensitizasyon protokolü (3).

Dilüsyon/Konsantrasyon	Uygulama dozu, mL	Kümülatif doz, µg
1:100, 10 µg/mL	0,1 mL → 0,3 mL → 0,6 mL[x]	10 µg
1:10, 100 µg/mL	0,1 mL → 0,3 mL→ 0,6 mL[x]	100 µg
1:1, 1000 µg/mL	0,1 mL→ 0,3 mL→0,5 mL[y]	900 µg

[x]: 15 dakika aralıklarla [y:] 30 dakika aralıklarla

HİDROKSİKLOROKİN İLE DESENSİTİZASYON

- SLE ve romatoid artrit gibi romatolojik hastalıkların tedavilerinde vazgeçilmez nitelikte önemi olan hidroksiklorokin (HCQ), anafilaksiye varan ciddi IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir.
- HCQ'e bağlı anafilaksi tablosu olan hastalarda, benzer olgularda en çok uygulandığı bilinen desensitizasyon şemasında (Tablo 1) 200 mg' lık tablet formundaki ilaçtan hazırlanan süspansiyonlardan, 0,1 mg/ml doz ile işleme başlanmış ve hedef doz olan 400 mg'a sorunsuz bir şekilde ulaşılmıştır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (1,2).
- Herhangi bir premedikasyonun yapılmadığı bu olgu raporlarından sadece bir hastada protokolün başlangıç dozu sonrasında, antihistaminik ile kaybolan kaşıntı yakınması gelişmiş ve hastalar desensitizasyon sonrasında tedavilerine sorunsuz bir şekilde devam etmişlerdir (1).
- Hidroksiklorokin duyarlılığına bağlı olduğu değerlendirilen makülopapüler döküntüler, ürtiker, anjioödem ve solunum sıkıntısı yakınmaları olan 13 hastada HCQ desensitizasyonu uygulamasının yapıldığı bir başka olgu serisinde; 22-26 günlük prosedür 12 hastada başarı ile uygulanmış, bir hasta ise işlemi tolere edememiştir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (Tablo 2) (3).

Tablo 1. Hidroksiklorakin ile yavaş oral desensitizasyon protokolü (1)

Gün	HCQ çözeltisi(mg/ml)	Günlük doz (ml)
1	0,1	1
2	0,1	2
3	0,1	4
4	0,1	8
5-11	0,1	10
12	2	1
13	2	2
14	2	4
15-21	2	5
22	2	10
23	2	20
24	2	40
25-31	200 mg tablet	1/2 tablet
32-36	200 mg tablet	1 tablet
36-	200 mg tablet	2 tablet

KAYNAKLAR

1. Mates M, Zevin S, Breuer GS, Navon P, Nesher G. Desensitization to hydroxychloroquine--experience of 4 patients. J Rheumatol. 2006;33(4):814-6.
2. Caramaschi P, Barbazza R, Tinazzi I, Biasi D. Desensitization to Hydroxychloroquine: 4 Cases. J Rheumatol. 2011;38(10):2267.
3. Tal Y, Maoz Segal R, Langevitz P, Kivity S, Darnizki Z, Agmon-Levin N. Hydroxychloroquine desensitization, an effective method to overcome hypersensitivity-a multicenter experience. Lupus. 2018;27(5):703-707

Tablo 2. Alternatif hidroksiklorakin desensitizasyon şeması (3).

Gün	HCQ konsantrasyonu	Doz artırımı	Doz/ Gün
Evre 1			
1	0,1 mg/mL	1 mL	
2	0,1 mg/mL	2 mL	
3	0,1 mg/mL	4 mL	
4	0,1 mg/mL	8 mL	
5 ila 11-15	0,1 mg/mL	10 mL	1 mg
Evre 2			
1	2 mg/mL	1 mL	2 mg
2	2 mg/mL	2 mL	4 mg
3	2 mg/mL	3 mL	6 mg
4	2 mg/mL	4 mL	8 mg
5-11	2 mg/mL	5 mL	10 mg
12	2 mg/mL	10 mL	20 mg
13	2 mg/mL	20 mL	40 mg
14	2 mg/mL	40 mL	80 mg
15-21	100 mg	0.5 tablet	100 mg
22-26	200 mg	1 tablet	200 mg
Sonrası…	200-400 mg	Tedavi eden hekimin önerisine bağlı	

LEVOTİROKSİN İLE DESENSİTİZASYON

- Levotiroksine bağlı IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonları oldukça nadir görülen durumlardır (1, 2). Bununla birlikte alternatifi olmaması bakımından, böyle durumların varlığında levotiroksin ile desensitizasyon yapılması gereklidir.
- Levotiroksin ile oral ve intravenöz yolla desensitizasyon uygulamaları olmakla birlikte ülkemizde ilacın sadece tablet formu olması bakımından oral yol ile uygulama aşağıda sunulmuştur **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (Tablo 1) (1).
- Bu protokolde, 100 µg hedef dozun, 1/10,000 oranı olan 0,01µg ile işleme başlanmış ve 30 dakikalık aralıklarla devam edilmiştir. Toplam 13 doz sonra 81,91 µg' a sorunsuz bir şekilde ulaşılmış, daha sonra da tedaviye sorunsuz bir şekilde devam edilmiştir.
- Diğer bir olguda ise modifiye edilen bu desensitizasyon şeması ile 6 saat içerisinde başarılı bir şekilde işlem tamamlanmıştır (Tablo 2) (3).

KAYNAKLAR

1. Sala A, Labrador-Horrillo M, Guilarte M, Luengo O, Rueda M, Cardona V. Immediate-type hypersensitivity reaction to levothyroxine and desensitization. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 May;100(5):513-4
2. Demirel F, Gulec M, Kartal O, Tas C, Baysan A, Yesillik S, et al. Succesful oral desensitization to levothyroxine. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Aug;111(2):146-7.
3. Guzmán MA, Sepúlveda C, Liberman C, Cornejo R, Roizen G, Cereceda D, Lara MF, Álvarez-Cuesta E.Successful oral desensitization to levothyroxine. Report of one case.Rev Med Chil. 2018 Mar;146(3):394-398.

Tablo 1. Levotiroksin ile yapılan hızlı desensitizasyon (1)

Doz	Miktar (µg)	Toplam Doz (µg)
1	0,01	0,01
2	0,02	0,03
3	0,04	0,07
4	0,08	0,15
5	0,16	0,31
6	0,32	0,63
7	0,64	1,27
8	1,28	2,55
9	2,56	5,11
10	5,12	10,23
11	10,24	20,47
12	20,48	40,95
13	40,96	81,91

Tablo 2. 6 saatlik oral levotiroksin desensitizasyon uygulaması

Süre	Doz (µg)	Kümülatif doz (µg)
0.saat	0,04	0,04
1. saat	0,1	0,14
1.30. saat	0,2	0,34
2. saat	0,6	0,94
2.30. saat	1	1,94
3. saat	2	2,94
3.30. saat	4	6,94
4. saat	8	14,94
4.30. saat	16	30,94
5. saat	19	49,94
5.30. saat	22	71,94
6. saat	29	100,94

PROPİLTİYOURASİL İLE DESENSİTİZASYON

- Propiltiyourasil (PTU) ile gelişen TEN ve DRESS sendromu olguları literatürde yer almaktadır (1,2). Bununla birlikte, IgE aracılı reaksiyon olgusu ve desensitizasyon uygulaması sadece bir olguda rapor edilmiştir (3) **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (Tablo 1).
- Bu protokolde, başlangıç dozu olarak, hedef dozun yaklaşık 1/10,000'i olan 0,03 mg tercih edilmiş ve her doz 30 dakika ara ile uygulanmıştır. Premedikasyon yapılmayan her iki hastada, işlem sırasında ve sonrasındaki PTU tedavilerinde herhangi bir sorun yaşanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Zhang F, Zhou J.Toxic epidermal necrolysis: 13 years of experience in the management at a Department of Dermatology in China. Cutan Ocul Toxicol. 2017 Mar;36(1):19-24.
2. Ye YM, Kim JE, Kim JH, Choi GS, Park HS. Propylthiouracil-induced DRESS syndrome confirmed by a positive patch test. Allergy. 2010 Mar;65(3):407-9.
3. Demirel F, Gulec M, Kartal O, Yesillik S, Baysan A, Musabak U, et al. Successful desensitization with propylthiouracil in two patients. Allergy. 2013 Sep;68(Suppl. 97):214.

Tablo 1. Propiltiourasil ile hızlı desensitizasyon protokolü (3)

Doz	Miktar (mg)	Toplam Doz (mg)
1	0,03	0,03
2	0,06	0,09
3	0,12	0,21
4	0,24	0,45
5	0,48	0,93
6	0,96	1,89
7	1,92	3,81
8	3,84	7,65
9	7,68	15,33
10	15,36	30,69
11	30,72	61,41
12	61,44	122,85
13	122,88	245,73

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR İLE DESENSİTİZASYON

Karbamezapin ile Desensitizasyon

- Başlangıç dozu olan 0.1 mg karbamazepin (20 mg doz, 100 mL su içerisinde çözdürülerek elde edilen solüsyonun 0,5 mL'si), her iki günde bir iki kat artan dozda uygulanmış ve hastalarda işlemi sonlandırmayı gerektirecek bir durum olmaksızın tedavi edici doza ulaşılmıştır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (1).

Fenitoin ile Desensitizasyon

- Fenitoin ile desensitizasyon için kullanılan bir şema, Tablo 1'de özetlenmiştir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (2-4).

Okskarbazepin ile Desensitizasyon

- Okskarbezepine bağlı deri bulguları (sıklıkla MPE) ile kendini ortaya koyan (SJS, DRESS, TEN gibi şiddetli reaksiyonlar dışında) aşırı duyarlılık reaksiyonları olan hastalarda başarılı bir şekilde yapılan desensitizasyon şeması Tablo 2'de özetlenmiştir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (5,6).

Valproik Asit ile Desensitizasyon

- Valproik asit kullanan ve ilaca bağlı olduğu değerlendirilen deri döküntüleri olan bir hastada başarılı bir şekilde tamamlanan ve idame tedavisinde de sorun yaşanmayan bir olgu sunumu literatürde yer almaktadır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (Tablo 3) (7).

KAYNAKLAR

1. Boyle N, Lawlor BA. Desensitization to carbamazepine-induced skin rash. Am J Psychiatry. 1996;153(9):1234.
2. Smith H, Newton R. Adverse reactions to carbamazepine managed by desensitisation. Lancet 1985;1(8431):753.
3. Itomi S, Okumura A, Ikuta T, Negoro T, Watanabe K. Phenytoin desensitization in a child with symptomatic localization-related epilepsy. Brain Dev. 2007;29(2):121-3.
4. Butte MJ, Dodson B, Dioun A. Pentobarbital desensitization in a 3-month-old child. Allergy Asthma Proc.
5. Lee J, Park EG, Lee M, Lee J. Desensitization to Oxcarbazepine: Long-Term Efficacy and Tolerability. J Clin Neurol. 2017;13(1):47-54.
6. Lee B, Yu HJ, Kang ES, Lee M, Lee J. Human leukocyte antigen genotypes and trial of desensitization in patients with oxcarbazepine-induced skin rash: a pilot study. Pediatr Neurol. 2014;51(2):207-14.
7. Toker O, Tal Y, Horev L, Shmoeli D, Gilboa T.Valproic acid hypersensitivity and desensitization. Dev Med Child Neurol. 2015;57(11):1076-8.

Tablo 1. Fenitoin ile yavaş oral desensitizasyon protokolü (1).

Doz (mg/gün)	Süre
1	2 gün
2	2 gün
4	2 gün
8	2 gün
15	2 gün
30	1 hafta
60	1 hafta
90	1 hafta
120	1 hafta

Tablo 2. Okskarbazepin ile oral desensitizasyon (5, 6).

Gün	Solüsyon tipi	Günlük doz artışı	Doz(mg/gün)
1–12	A	1 mL	0.1–3.2
13-20	B	4 mL	4-32
21-32	C	2 mL (10 mL e kadar)	60-120
33-42	O(2 mL/gün)+C	C solüsyonu ile, 2 mL	132
43-52	O(4 mL/gün)+C	C solüsyonu ile, 2 mL	252
53-62	O(6 mL/gün)+C	C solüsyonu ile, 2 mL	372
63-72	O(8 mL/gün)+C	C solüsyonu ile, 2 mL	492
73-82	O(10 mL/gün)+C	C solüsyonu ile, 2 mL	612

Solüsyon A: 1 mL= 0.1 mg, **Solüsyon B:** 1 mL=1 mg, **Solüsyon C:** 1 mL=6 mg, **Solüsyon O:** Orijinal solüsyon, 1 mL=60 mg

Tablo 3. Valproik asit ile desensitizasyon (7).

Gün	Solüsyon	Miktar (mL)	Günlük doz(mg)
1-2	A	0,5	0,05
3-4	A	1	0,1
5-6	A	2,5	0,25
7-8	A	5	0,5
9-10	A	7,5	0,75
11-12	B	0,2	1
13-14	B	0,5	2,5
15-16	B	1	5
17-18	B	2	10
19-20	B	5	25
21-22	C	0,25	50
23-24	C	0,5	100
25-26	1 tablet (200 mg)	-	200
27-28	1 tablet (günde iki kez)	-	400
29-30	2 tablet (günde iki kez)	-	800

Solüsyon C: Valproik asit oral solüsyon formu. (200 mg/mL); **Solüsyon B:** 2mL valproik asit çözeltisinin, 5mg/ mL'lik bir son konsantrasyona kadar 78 mL'lik bir seyreltici (su) hacmine seyreltilmesiyle hazırlandı.**; Solüsyon A:** B solüsyonun 1: 50'lik formu kullanılarak, 0.1 mg / mL'lik bir nihai konsantrasyona getirildi.

OMEPRAZOL İLE DESENSİTİZASYON

- Farklı proton pompa inhibitörleri (PPI) olmasından ve de PPI dışında mide koruyucu tedavi alternatifleri olmasından dolayı PPI ile desensitizasyon çok fazla gerekmemektedir.
- Literatürde PPI densitizasyonu yapılmış olan sadece tek bir olgu sunumu bulunmaktadır (1).
- Omeprazole karşı anafilaksi gelişen bu olguda premedikasyon uygulanmadan hızlı desensitizasyon protokolu uygulanmıştır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Başlangıç dozu olarak 0,001 mg'dan başlanmış (0,002mg/mL solüsyondan 0.5mL: son dozun 1:10 000) doz yükseltilmesi 20 dakikalık aralar ile 2 kat artışlar şeklinde yapılarak son doz olan 16 mg ulaşılıncaya kadar 5 saat 20 dakika devam edilmiştir (Tablo 1) (1). Olguda desensitizasyon sorunsuz bir şekilde tamamlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Confino-Cohen R, Goldberg A. Anaphylaxis to omeprazole: diagnosis and desensitization protocol. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96(1):33-6.

Tablo 1. Omeprazol ile hızlı oral desensitizasyon protokolü (1)

Doz, ml (oral)	Doz, mg	Kümülatif doz, mg
Omeprazol, 0,002 mg/ml		
0,5	0,001	0,001
1	0,002	0,003
2	0,004	0,007
4	0,008	0,015
Omeprazol, 0,02 mg/ml		
0,5	0,01	0,025
1	0,02	0,045
2	0,04	0,085
4	0,08	0,165
Omeprazol, 0,2 mg/ml		
0,5	0,1	0,265
1	0,2	0,465
2	0,4	0,865
4	0,8	1,665
Omeprazol, 2 mg/ml		
0,5	1	2,665
1	2	4,665
2	4	8,665
4	8	16,665
8	16	32,665

*Doz artışı 20 dakika aralıklarla yapılmış ve 5 saat 20 dakikada tamamlanmıştır

UNFRAKSİYONE HEPARİN İLE DESENSİTİZASYON

- Unfraksiyone heparine (UFH) karşı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen olgularda, çapraz reaksiyon göstermeyen alternatif tedaviler kullanılmalıdır (1,2).
- Mutlaka UFH kullanılması gerekiyorsa heparin desensitizasyonu uygulanabilir.
- Uygulanacak olan UFH'nin hedef dozları değişkenlik gösterebilir (DVT, PTE, cerrahi profilaksi gibi).
- Şimdiye kadar UFH ile 5 farklı desensitizasyon protokolü tanımlanmıştır (3-6). Bu protokoller 3-5 günde tamamlanan desensitizasyon uygulamalarıdır. Başarılı bir şekilde uygulanan hızlı desensitizasyon protokollerinden birisi Tablo 1'de gösterilmiştir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (7).
- Bu protokol ilk gün hedef dozun 1/100.000'i ile başlamıştır. Her gün işlem öncesi montelukast 10 mg, feniramin 45,5 mg ve metilprednizolon 20 mg ugulanmış ve desensitizasyon alerjik reaksiyon olmadan sorunsuzca tamamlanmıştır. Desensitizasyon ve solüsyonların hazırlanma şeması Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. UFH ile hızlı IV desensitizasyon protokolü* (7)

* İntravenöz desensitizasyonla 2 günde hedef doza ulaşılmıştır.

Gün	Basamak	Solüsyon	Solüsyon konsantrasyonu	Zaman (saat)	Doz	Hacim	Hız	Kümülatif hacim	Kümülatif
	1	A	0,02	0	0,020	1,0	4,0	1,0	0,020
	2	A	0,02	0,25	0,040	2,0	8,0	3,0	0,060
	3	A	0,02	0,50	0,080	4,0	16,0	7,0	0,140
	4	A	0,02	0,75	0,160	8,0	32,0	15,0	0,300
	5	B	0,2	1,00	0,32	1,6	6,4	16,6	0,62
	6	B	0,2	1,25	0,64	3,2	12,8	19,8	1,26
1	7	B	0,2	1,50	1,28	6,4	25,6	26,2	2,54
	8	B	0,2	1,75	2,56	12,8	51,2	39,0	5,10
	9	C	2	2,00	5,10	2,6	10,2	41,6	10,2
	10	C	2	2,25	10,20	5,1	20,5	46,7	20,5
	11	C	2	2,50	20,50	10,2	41,0	56,9	40,9
	12	C	2	2,75	41,00	20,5	81,9	77,4	81,9
	13	C solüsyonuna 75 mL/saat, 2.8 saat devam							500
	14	C	2	0	41,00	20,5	81,9	97,4	541
	15	C	2	0,25	81,92	41,0	163,8	118,4	622,9
	16	D	20	0,50	163,84	8,1	32,7	126,1	786,7
2	17	D	20	0,75	327,68	16,3	65,5	142,4	1113,7
	18	D	20	1,00	655,36	32,7	131,1	174,4	1778
	19	D	20	1,25	1000	50	50	224,4	2778
	20	D solüsyonuna 50 mL/saat, 24 saat devam							24000
3	D solüsyonuna 50 mL/saat, 24 saat devam								
4	D solüsyonuna 50 mL/saat, 24 saat devam								
5	D solüsyonuna 50 mL/saat, 24 saat devam								

Tablo 2. Unfraksiyone heparin desensitizasyonu için solüsyonun hazırlanması

Solüsyon	İlaç (IU)	Solvent (ml)	Solüsyon konsantrasyonu (IU/mL)
A	5	250	0,02
B	50	250	0,2
C	500	250	2
D	5000	250	20

KAYNAKLAR

1. Gonzalez-Delgado P, Fernandez J. Hypersensitivity reactions to heparins. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016 Aug;16(4):315-22.
2. Cesana P, Scherer K, Bircher AJ. Immediate Type Hypersensitivity to Heparins: Two Case Reports and a Review of the Literature. Int Arch Allergy Immunol. 2016;171(3-4):285-289.
3. Dave S, Park MA. Successful heparin desensitization: a case report and review of the literature. J Card Surg 2008; 23(4): 394-7.
4. Patriarca G, Ross M, Schiavino D, et al. Rush desensitization in heparin hypersensitivity: a case report. Allergy 1994; 4984): 292-4.
5. Altintas ND, Aybar Türkoğlu M, Bozkurt B, et al. Successful heparin desensitizaiton after anaphylactic shock due to heparin. Tuberk Toraks 2009; 57(1): 68-72.
6. Parekh K, Burkhart HM, Hatab A, Ross A, Muller BA. Heparin allergy: successful desensitization for cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130(5): 1455-6.
7. Kavut AB, Koca E. Successful desensitization with unfractionated heparin in a patient with heparin allergy and tolerance to fondaparinux. Asian Pac J Allergy Immunol. 2012;30(2):162-6.

DEMİR PREPARATLARI İLE DESENSİTİZASYON

- Literatürde oral demir pereparatları ile desensitizasyon uygulanmış iki olgu bulunmaktadır **(çok düşük/ kuvvetli pozitif öneri)** (1,2).
- Bunlardan birisi deri prik testi ile duyarlanması gösterilen ferröz laktata karşı gelişen ciddi anafilaksi olgusudur.
- Ferröz sülfat ile intradermal test pozitifliği ve oral provokasyon test pozitifliği saptanan bu olguya oral provokasyonda tolere edilen en yüksek ferröz sülfat dozundan (262 mg) desensitizasyona başlanmış, ikinci gün 393 mg çıkılmış ve dokuzuncu gün 525 mg dozuna ulaşılmıştır. İkinci gün ürtikeryal lezyonları olan hasta, bu dozu 3 ve 5. günler arasında tolere edebilmiştir. 6. gün bu dozda ürtikeri olan hasta 7 ve 8. günlerde bu dozu tolere edebilmiştir. 9. gün 525 mg dozunda ürtikeryal lezyonlarını olması ve 13. güne kadar devam etmesi nedeni ile 14. gün antihistaminik (sabah desensitizasyon öncesi ebastin 10 mg, akşam deksklorfeniramin 6 mg) tedavisi ile premedikasyon uygulanarak desensitizasyona devam edilmiş ve 18. günde 525 mg dozunda sorunsuz taburcu edilmiştir (Tablo 1) (1). Takiplerinde deksklorfeniramin kesilmiştir. Ebastin ise gün aşırı 10 mg ile devem edilmiş ve 10 haftanın sonunda oral demir tedavisinin bitimi ile birlikte kesilmiştir.
- Diğer olgu ise ferröz sülfat alımından iki saat sonra gelişen yaygın kaşıntı ve makülopapüler ekzantemi olan olgudur.
- İlk gün 5 mg (elemental demir) oral ferröz sülfat ile desensitizasyona başlanmış, 2 saat sonra 10 mg verilmiştir. İkinci gün gün 10 mg ile başlanmış 2 saat sonra 20 mg verilmiştir. Bu süreci sorunsuz tamamlayan hastanın 3. gün verilen 30 mg ferröz sülfat dozundan 1 saat sonra yaygın kaşıntı ve ön kollarda eritematöz erüpsiyonlar gelişmiş ve tedavisiz kendiliğinden gerilemiştir. Dördüncü gün verilen 30 mg elemental demir dozu tolere edilebilmiş ve anemi tedavisi dokuz aylık bir süreç almıştır (2).
- Bu hastada makülopapüler ekzantem gelişmesi nedeni ile klinik morfolojisi gecikmiş tip aşırı duyarlılık ile uyumlu olduğu için oral demir preparatı ile yavaş desensitizasyon protokolü tercih edilmiş ve premedikasyonsuz güvenli bir şekilde uygulanabilmiştir.

KAYNAKLAR

1. de Barrio M, Fuentes V, Tornero P, Sánchez I, Zubeldia J, Herrero T. Anaphylaxis to oral iron salts. desensitization protocol for tolerance induction. J Investig Allergol Clin Immunol. 2008;18(4):305-8.
2. Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B. A practical and successful desensitization protocol for immediate hypersensitivity reactions to iron salts. Int Arch Allergy Immunol 2014; 165(2): 100-3.

Tablo 1. Ferröz sülfat ile yavaş oral desensitizasyon protokolü*(1)

Gün	Doz (mg)	Premedikasyon	Semptomlar
1	262,5	Yok	yok
2	393,75	Yok	ürtiker
3-5	393,75	Yok	yok
6	393,75	Yok	ürtiker
7-8	525	Yok	yok
9-12	525	Yok	ürtiker
13	525	Yok	ürtiker/baş dönmesi
14	525	Var	Yok
15-17	525	Var	Yok
18 ve sonrası	525	Var	Yok

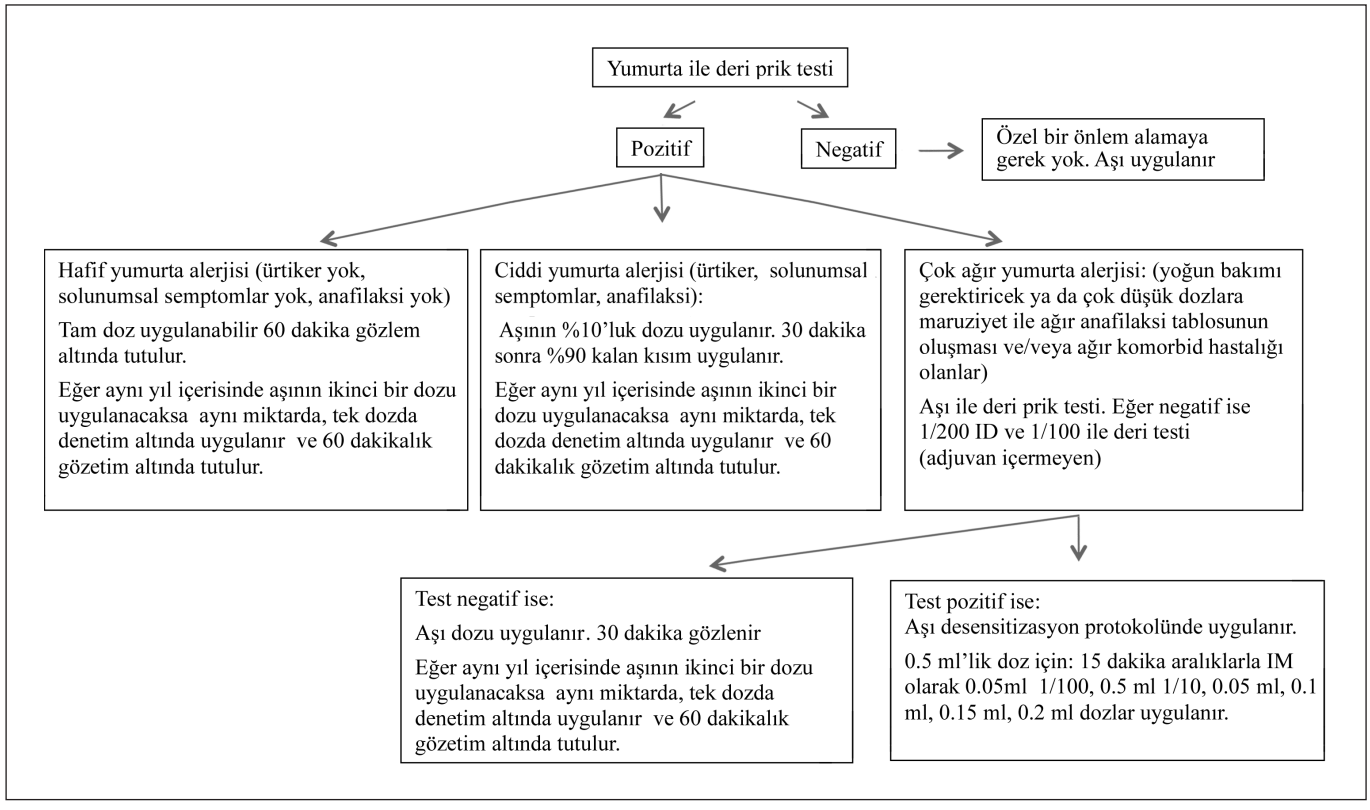
*Desensitizasyon 24 saat aralıklarla yapılmış ve 18 günde tamamlanmıştır

AŞILAR İLE DESENSİTİZASYON

- Aşılar yumurta embriyo fibroblast kültürlerinde üretilmektedir. MMR aşıları çok az miktarda ovalbumin içerirler ve yumurta alerjisi olanlar çoğunlukla tam doz aşıyı iyi tolere ederler (1-3).
- İnfluenza, sarı humma gibi diğer aşılar tavuk yumurtasının ekstra-embriyonik sıvısında kültüre edildikleri için daha fazla miktarda yumurta proteinleri içerebilirler.
- Yumurtaya karşı IgE aracılı ciddi alerjik reaksiyonu olan kişilere aşı uygulamadan önce aşılarla deri testinin erken okunması uygulanmalıdır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Aşılarla yapılan deri testlerinde erken okumada pozitiflik saptanması durumunda aşı desensitizasyon protokolüyle uygulanmalıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (3,4).
- Aşağıda yumurta alerjisi olanlarda influenza aşısı uygulama protokolü ve desensitizasyonu şeması verilmiştir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (Şekil 1) (5).

KAYNAKLAR

1. Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. Pediatrics Pediatrics. 2001 Feb;107(2):E27.
2. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs.N Engl J Med. 1995 May 11;332(19):1262-6.
3. Martorell A, Alonso E, Boné J, Echeverría L, López MC, Martín F, Nevot S, Plaza AM; Food allergy committee of SEICAP. Position document IgE-mediated allergy to egg protein. Allergol Immunopathol (Madr). 2013 Jul 2. pii: S0301-0546(13)00140-7. doi: 10.1016/j.aller.2013.03.005.
4. Greenhawt MJ, Spergel JM, Rank MA, Green TD, Masnoor D, Sharma H, et al. Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;110(4):309.
5. Upton JE, Hummel DB, Kasprzak A, Atkinson AR. No systemic reactions to influenza vaccination in egg-sensitized tertiary-care pediatric patients. Allergy Asthma Clin Immunol. 2012;8:2.



Şekil 1. Yumurta alerjisi olanlarda influenza aşısı uygulama ve desensitizasyon protokolü.

FLUKONAZOL İLE DESENSİTİZASYON

- Flukonazol ile desensitizasyon çoğunlukla HIV pozitif hastalarda flukonazole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen olgularda uygulanmıştır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- HIV infekte olmayan hastalarda flukanozol ile uygulanan desensitizasyon protokolleri de bildirilmiştir (1). Bu olguda flukonazol ile IgE aracılı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiştir. Desensitizasyona hedef dozun (200mg) 1/100.00'i ile (0,02mg) başlanmış, 15 dakika aralıklarla iki kat doz artışı yapılarak 12 basamakta 3 saat süre sonunda hedef doza sorunsuz ulaşılmıştır. Desensitizasyon öncesi premedikasyon uygulanmamıştır (Tablo 1).
- HIV ile infekte hastalarda ise flukanazol ile erken ve geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olanlarda 2-15 gün arasında değişen sürelerde uygulanan farklı desensitizasyon protokolleri bildirilmiştir (2,3) (Tablo 2).

Tablo 1. Flukonazol hızlı oral desensitizasyon protokolü *(1)

Basamak	Konsantrasyon, mg/ml	Doz, ml	Doz, mg	Kümülatif doz, mg
1	0,02	1	0,02	0,02
2	0,02	2	0,04	0,06
3	0,02	4	0,08	0,14
4	0,2	0,8	0,16	0,3
5	0,2	1,6	0,32	0,62
6	0,2	3,2	0,64	1,26
7	2	0,75	1,5	2,76
8	2	1,5	3	5,76
9	2	3	6	11,76
10	20	0,6	12	23,76
11	20	1,2	24	47,76
12	20	2,5	50	97,76
13	20	5	100	197,76

* Doz artışı 15 dakika aralıklarla yapılmış ve desensitizasyon 3 saatte sorunsuz olarak tamamlanmıştır.

Tablo 2. Flukonazol oral yavaş desensitizasyon protokolü * (3,4)

Zaman (saat)	Konsantrasyon, mg/ml	Uygulanan hacim	Uygulanan doz
0	2	100µL	200µL
6	2	1 ml	2 mg
12	2	2 ml	4 mg
18	2	4 ml	8 mg
24	2	8 ml	16 mg
30	2	15 ml	30 mg
36	2	30 ml	60 mg
42	2	60 ml	120 mg
48	-	-	200 mg
60	-	-	200 mg

*İlk dozdan 30 dakika önce 25 mg difenhidramin, 20 mg famotidin uygulanmıştır. Desensitizasyon sürecinde difanhidramin 3x1, famotidin 2x1 devam edilmiştir. 48 saatte hedef doza ulaşılmıştır. Bu protokol herhangi bir sorun olmadan hasta tarafından tolere edilmiştir.

- Flukonazol desensitizasyon protokolünde, 2 mg/ml flukonazol solüsyonu 20 mg flukonazolun 100 ml steril su içerisinde çözüldükten sonra, bu solüsyondan 2 damla ile başlanmış (200 µg), 200 mg doza ulaşılıncaya kadar 3-6 saat aralıklarla doz artırılmıştır. Bu protokol HIV'li hastalarda uygulanan flukonazol desensitizasyonu protokollerine göre daha kısa ve pratiktir (4).

KAYNAKLAR

1. Randolph C, Kaplan C, Fraser B. Rapid desensitization to fluconazole (Diflucan). Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100:616–617.
2. Takahashi T, Hitani A, Yamada H, et al. Desensitization to fluconazole in an AIDS patient. Ann Pharmacother. 2001;35:642–643.
3. Jariwala S, Vernon N, de Vos G. A novel method of desensitization for fluconazole hypersensitivity in a patient with AIDS. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;106(6):542-3.
4. Rankin BT, Jariwala S. Graded challenge protocol for fluconazole hypersensitivity in a patient with cryptococcal pneumonitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2012; 108(6): 466.

ALLOPURİNOL İLE DESENSİTİZASYON

- Allopurinole alternatif tedavi yok ve hastanın mutlaka allopurinol alması gerekiyorsa, ağır olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarında desensitizasyon uygulanabilmektedir. İnterstisyel nefrit, hepatit ve SJS/TEN olgularında allopürinol ile desensitizasyon uygulanmaz (1,2).
- Allopurinol ile desensitizasyon yapılan birçok olgu bildirilmiştir ve farklı protokoller uygulanmıştır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (2-6). Allopurinol ile görülen aşırı duyarlılık reaksiyonları genellikle geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları olduğu için uygulanan desensitizasyonlarda yavaş desensitizasyon protokolleri tercih edilmiştir. Sadece 2 olguda iv desensitizasyon protokolü uygulanmıştır (2,3).
- Allopurinol desensitizasyonu ile ilgili en geniş seride aşırı duyarlılığı olan 32 olgunun %78'i desensitizasyon ile allopurinolu tekrar kullanabilmişlerdir. Desensitizasyon sürecinde hastaların %30'unda hafif reaksiyonlar gözlenmiş, lezyonlar geriledikten sonra bir önceki dozdan başlanarak desensitizasyona devam edilmiştir (2). Desensitizasyon öncesi premedikasyon uygulanmamıştır.
- Allopurinol ile oral yolla yapılan yavaş desensitizasyonda işleme 50 µg/gün ile başlanmış ve çok yavaş doz artırımı ile üçer gün 100, 200 ve 500 µg/gün aldıktan sonra üçer gün uygulama ile 1,5, 10, 25, 50 ve 100 mg/gün dozuna çıkılmıştır (Tablo 1) (1,2). 100 mg allopurinol tablet bir mortar ile ezilerek 33 ml %1 metilselüloz içerisine eklenerek karıştırılmıştır. Daha sonra final konsantrasyonlarına (1 mg/5 ml ve 10 mg/5 ml) dilüe edilmiştir.

Tablo 1. Allopurinol ile yavaş oral desensitizasyon protokolü[a] (1,2)

Günlük doz	Hazırlama[b]	Günler
50 µg	0.25-ml süspansiyon (1 mg/5 ml)	1-3
100 µg	0.5-ml süspansiyon (1 mg/5 ml)	4-6
200 µg	1-ml süspansiyon (1 mg/5 ml)	7-9
500 µg	2.5-ml süspansiyon (1 mg/5 ml)	10-12
1 mg	5-ml süspansiyon (1 mg/5 ml)	13-15
5 mg	2.5-ml süspansiyon (10 mg/5 ml)	16-18
10 mg	5-ml süspansiyon (10 mg/5 ml)	19-21
25 mg	12.5-ml süspansiyon (10 mg/5 ml)	22-24
50 mg	10 mg tablet yarısı	25-27
100 mg	100 mg 1 tablet	28 ve üstü

[a]Yüksek riskli hastalarda desensitizasyon protokolü modifiye edilebilir. Allopürinol başlangıç dozunun 10 µg ve 25 µg (1 mg/5 ml olan süspansiyondan sırasıyla; 0.05 ml ve 0.12 ml) olması ve doz yükseltmenin 5-10 gün ya da daha uzun olması önerilmektedir.

[b]Allopurinol süspansiyonun 2 konsantrasyonu kullanılır: gereken doza bağlı olarak1 mg/5 ml veya 10 mg/5 ml

- Bu protokolün modifiye edildiği, toz halindeki allopurinole eşit hacimde distile su eklenerek 0,5 ve 5 mg/ml konsantrasyonlardaki süspansiyonların uygulandığı desensitizasyon protokolü de mevcuttur (Tablo 2) (4-6).
- Desensisititizasyon dozları ve süreleri aynıdır fakat uygulanma kolaylığı açısından final konsantrasyonları farklıdır (2-6).

Tablo 2. 2 Haftalık allopurinol desensitizasyon protokolü (5)

Gün	Allopurinol	Doz (ml)	Doz(mg)
1	Solüsyon A*, 0.3 mg/ml	1	0.3
2		2	0.6
3		4	1.2
4		8	2.4
5		10	3
6	Solüsyon B*, 6 mg/ml	3	18
7		6	36
8		10	60
9	Allopurinol tablet (100-300 mg)		75
10			100
11			125
12			150
13			175
14			225
15			250
16			300

*Solüsyon hazırlanması

Kaynak	150 mg allopurinol tb+50 ml %5 Dekstroz	3 mg/ml
Solüsyon A	1:10 kaynak	0,3 mg/ml

KAYNAKLAR

1. Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, Paton TW. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. Arthritis Rheum 2001;44:231–8.
2. Fam AG, Lewtas J, Stein J, Paton TW. Desensitization to allopurinol in patients with gout and cutaneous reactions. Am J Med 1992;93:299–302.
3. Gillott TJ, Whallett A, Zaphiropoulos G. Oral desensitization in patients with chronic tophaceous gout and allopurinol hypersensitivity. Rheumatology, 1999, 38, 85-86.
4. Calogiuri G, Nettis E, Di Leo E, et al. Allopurinol hypersensitivity reactions. Desensitization strategies and new therapeutic alternative molecules. Inflamm Allergy Drug Targets 2013; 1281): 19-28.
5. Dursun AB, Şahin OZ. Allopruinol desensitization with a 2 weeks modified protocol in an elderly patients with multiple comorbidities: a cse report. Allergy Asthma Clin Immunol 2014; 10(1): 52.
6. Soares J, Caiado J, Lopes A, et al. Allopurinol desensitization: A fast or slow protocol?. J Inevstig Allergol Clin Immunol 2015; 25(4): 295-7.

Çocukluk Çağında İlaç Alerjisinin Özellikleri ve Yaklaşım

BÖLÜM 5

- Sınıflama ve Mekanizma
- Epidemiyoloji
- Tanı
- Tanı Testleri
- Erken Reaksiyonlarda Kullanılan Testler
- Geç Reaksiyonlarda Kullanılan Testler
- Çocukluk Çağında İlaç Alerjilerinin Yönetimi

SINIFLAMA VE MEKANİZMA

- İlaç reaksiyonları ilaçların istenmeyen veya zararlı olabilen etkileridir. Çocuklarda ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sınıflaması erişkin olgularda olduğu şekildedir (bkz. syf 21 Tablo 1, Şekil 1) (1,2).

Son yıllarda ilaç alerjilerinin patogenezindeki gelişmeler sonucunda PRACTALL rehberinde yeni bir klasifikasyon sistemi önerilmiştir. Burada fenotip ile ilaç reaksiyonunun zamanlaması kastedilmekte olup uygulamadan sonraki 6 saat içinde gelişen reaksiyonlar erken tip, uygulamadan sonra günler haftalar içinde gelişen reaksiyonlar ise geç tip olarak adlandırılmıştır. İlaç reaksiyonlarının sonraki endotip sınıflaması ise mekanizmaya göre yapılmış olup reaksiyonun tanımlanmasında bu iki sınıflamanın birlikte kullanımı önerilmektedir. Örneğin; penisilin uygulamasından sonra ilk 6 saatte gelişen ürtiker tablosu "erken tip-IgE aracılı penisilin alerjisi" olarak adlandırılmalıdır (3,4).

- NSAİİ aşırı duyarlılığı immün (Tip I - IV reaksiyonları) ya da immün olmayan (siklooksijenaz (COX) enzimi inhibisyonu ve doğrudan mast hücresine etki) mekanizmaları aracılığıyla gelişir. Avrupa İlaç Alerjisi Ağı uzlaşı raporunda 10 yaşından küçük çocuklarda NSAİİ alerjileri için sınıflama önerilmektedir (5).

EPİDEMİYOLOJİ

- Yakın zamanda yayınlanmış olan, 102 çalışmayı içeren bir meta analizde, tüm hastane başvuruları içinde %0,4-10,3, hastanede yatırılarak tedavisi uygulanmış olan çocuklarda ise %0,6 -16,8 oranında istenmeyen ilaç reaksiyonları bildirilmiştir (6).

- Okullarda anket uygulamaları ile ilaç alerjilerinin değerlendirildiği ve ülkemizden verileri de içeren diğer bir meta analizde, çocuklarda okullarda anket uygulamaları ile ilaç alerjisi sıklığı %5,1 (% 1-10,2) olarak bildirilmiştir (7-19).

- Ancak, ebeveynlerin bildirdikleri ilaç alerjilerinin %-6 -10 kadarı şüpheli ilaçla yapılan klinik değerlendirme sonrasında doğrulanabilmektedir (11,15,20,21).

- İlaç alerjisi gelişimi için en önemli risk faktörleri ilacın moleküler ağırlığı ve kimyasal yapısıdır. Büyük molekül ağırlığı olan ajanlar immünojen olabilir ve özellikle atopik kişilerde daha fazla antikor aracılı reaksiyonların uyarabilir.

- İlaçla ilgili diğer risk faktörleri, ilacın uygulanma yolu, dozu, tedavi süresi, aynı ilaçla önceki tekrarlayan karşılaşmalar ve birlikte bulunan diğer bir hastalık (Epstein-Barr virus infeksiyonu gibi) olarak sıralanabilir.

- Konakla ilgili risk faktörleri ise yaş, cinsiyet, atopi, sistemik lupus eritematosus veya HIV infeksiyonu gibi bir hastalık olması ve genetik polimorfizmdir (2).

- Önceki ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü, aynı veya farklı bir ilaçla reaksiyon için risk faktörüdür (2). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ilaç alerjisi için pozitif kişisel veya aile öyküsü varlığı, doğrulanmış ilaç alerjisi ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (22).

- İstenmeyen ilaç reaksiyonlarına en sık sebep olan ilaçların başında antibiyotikler gelmektedir. Bunları non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve antiepileptikler takip etmektedir (11-13,15,23-26).

- Antibiyotik alerjileri içinde BL grubu ilaçlar en fazla sorumludur. Makrolidler ve sulfonamidlerle de şüpheli reaksiyonlar bildirilmektedir (25). Kinolonlar, vankomisin, aminoglikozidler ve tetrasiklinlerle ilgili aşırı duyarlılık reaksiyonları kistik fibroz gibi hasta grupları dışında nadirdir (25).

- Çocuklarda NSAİİ aşırı duyarlılık reaksiyonları erişkinlere göre daha nadir görülmekle birlikte, en sık bildirilen ilaçlar arasında 2. sıradadır. Toplum taramalarında çocuklarda bildirilen NSAİİ alerji prevalansı %0,3, astımlı çocuklarda provokasyon testleri ile doğrulanan prevalans ise %5'tir. Ülkemizde çocuklarda yapılan bir çalışmada astım tanısı ile izlenen hastalarda NSAİİ alerjisi %0,9 oranında bildirilmiş olup kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (27).

NSAİİ alerjilerinde öyküde izole anjioödem, özellikle yüzde (periorbital, peroral) (%62,5-72) tipiktir ve çocukluk çağında daha sıktır (28-30).

- Çocuklarda antiepileptik kullanımda ilaç reaksiyonlarını %5,4 oranında özellikle aromatik antiepileptik kullananlarda bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar makulolopapüler erüpsiyon şeklinde olabileceği gibi ağır kutanöz ilaç reaksiyonu olabilmektedir (31).

- Çocuklarda ilaç alerjilerinin en sık klinik bulgusu deri döküntüleri ve anafilaktik reaksiyonlardır. Deri bulguları en fazla makülopapüler erüpsiyon (MPE) şeklinde görülür (1,7,21,25).

- Bu döküntüler çocukluk döneminin viral infeksiyonları ile karışabilir. Ancak, infeksiyon ve ilaç etkileşimi sonucunda immün stimülasyon ile de ortaya çıkabilir; EBV infeksiyonu sırasında ampisilin ile hafif döküntü görülebileceği gibi, HHV-6 infeksiyonu ile ilişkili DRESS gibi ciddi reaksiyonlar da gelişebilir (32,33).
- Çocuklarda Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekrolizis (TEN) gibi ciddi deri reaksiyonlarında en sık sorumlu ilaçlar olarak sulfonamidler, antikonvulsanlar ve NSAİİ bildirilmektedir (34,35). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada; en sık neden antibiyotikler ve ikinci sık neden olan ilaç grubu antiepileptikler bulunmuştur (36).

TANI

Öykü ve Fizik İnceleme

- İlaç reaksiyonu şüphesiyle başvuran çocuk olguya tanısal yaklaşımda, gözlenen klinik tablonun ilaç alerjisiyle ilgili olup olmadığı ve ilaç reaksiyonunda hangi ilacın sorumlu olduğunun saptanması önemlidir.
- İlaç alerjilerinin çocuklarda en sık klinik bulgusu deri döküntüleri ve anafilaktik reaksiyonlardır (37).
- Deri bulguları en fazla makülopapüler erüpsiyon (MPE) ve ürtiker şeklinde görülür. Makülopapüler erüpsiyon ilaç uygulanmasından sonra genellikle 7-14 gün içinde başlar, ilacın kesilmesinden sonra da 1-2 hafta kadar devam edebilir. İlaçlara bağlı MPE genellikle ciddi olmayan reaksiyonlar olmalarına karşın, bazen bu tip reaksiyonları izleyerek Stevens-Johnson sendromu (SJS)/Toksik epidermal nekroliz (TEN) ya da ilaç aşırı duyarlılık sendromu (drug rash eosinophilia and systemic symptoms-DRESS) gibi daha ciddi hatta ölümle sonuçlanabilen reaksiyonlar gelişebilmektedir (7,38). Ürtiker ve anjiyoödem ise IgE-aracılı ilaç alerjilerinin en sık bulgusudur. Ancak, IgE aracılı olmayan nonimmünolojik reaksiyonların da ürtiker ve anjiyoödem şeklinde bulgu verebileceği akılda tutulmalıdır (39).
- Çocuklarda ilaç alerjisi tanısında en büyük güçlük makülopapüler erüpsiyonların bu yaş grubunda çok sık görülen viral döküntülerden ayırt edilmesidir. Periferik kan eozinofilisi ilaç reaksiyonunun viral enfeksiyonlardan ayırt edilmesinde bazen yardımcı olabilir. Ancak, hiçbir tanı testi ilaç alerjisi kesin tanısının konulması için yeterli değildir. Bu nedenle, ilaç uygulanması ile reaksiyonun meydana gelişi arasındaki zaman ilişkisinin ve reaksiyonun ortaya çıkış biçiminin değerlendirilmesi önemlidir. İlaca bağlı B tipi reaksiyonlarda deri ve mukozaların muayenesi, ateş ve lenfadenopati varlığı, periferik kan eozinofilisi ya da karaciğer enzim yüksekliği gibi laboratuvar değerlendirmeleri önemlidir (38).
- Çocukluk çağında ilaç alerjilerinin ayırıcı tanısında viral infeksiyonlar (EBV, human herpes virus 6, adenevirus), bakteriyel infeksiyonlar (*Streptococcus pyogenes*), sistemik juvenil artrit (Still hastalığı), Kawasaki hastalığı, graft-versus-host hastalığı düşünülmelidir (35).
- Şüpheli ilaç reaksiyonu değerlendirilirken öyküde sorulması ve açıklanması gereken noktalar aşağıdaki şekilde özetlenebilir (37,38):
  - Reaksiyon sırasında kullanılmakta olan ilaçlar, kullanım süreleri ve dozları, bu ilaçlarla önceki karşılaşma öyküsü
  - İlaç uygulanımı ile reaksiyonun meydana gelişi arasındaki süre
  - Birlikte uygulanan diğer ilaçlar da reaksiyondan sorumlu olabilir mi?
  - Önceki benzer reaksiyon öyküsü var mı? Önceki reaksiyon ilacın kesilmesiyle geriledi mi?
  - Hastanın klinik bulguyla ilgili olabilecek besin alerjisi ya da viral enfeksiyon gibi diğer bir tıbbi sorunu var mı?
  - Hastada ilaç alerjisine genetik eğilim var mı?
- Hastaların kullandıkları reçetesiz satılan ilaçlar ve besin takviyeleri dikkatli sorgulanmalıdır çünkü sorulmadıkça hastalar genelde bunlardan bahsetmezler.
- İlacın her verilmesi ile semptomların çıkması ve ilacın kesilmesi ile iyileşme arasında zaman ilişkisi oldukça önemlidir. İlaç reaksiyonu gelişmiş hastada şüpheli olan ilaç yanlışlıkla yeniden verilmesi durumunda, reaksiyon daha kısa sürede ortaya çıkabilir. İyotlu radyokontrast madde reaksiyonlarının uygulamadan günlerce sonra ortaya çıkabileceği bildirilmiştir ve ilaçla zaman ilişkisi düşünüldüğünde bu özellik akılda tutulmalıdır (40).
- Öyküde fiziksel efor ve ışığa maruziyet gibi kofaktörler de gözden kaçırılmamalıdır (40).

TANI TESTLERİ

- İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında iyi bir klinik öykü çok önemli olsa da, çoğu olguda birden fazla ilaç-tedavi alıyor olması, güvenilir olmayan öykü, klinik bulguların çeşitliliği gibi nedenlerle tek başına yeterli olmayabilir (41).
- Yapılan klinik çalışmalar ilaç alerjisi öyküsüyle getirilen çocuklarda optimal bir tanısal işlem uygulandıktan sonra bunların ancak %5 ile 35'inde tanının doğrulanabildiğini göstermiştir. Öykü ve test sonuçları arasındaki bu farklılıkların olası nedenleri arasında ebeveynlerin yetersiz bilgi vermesi, standardize olmayan bir öyküyle değerlendirme yapılması, çocukların kendisini yeterince ifade edememesi, ilaç-spesifik IgE antikorlarının yıllar içinde negatifleşmesi, indeks reaksiyon geliştiği sıradaki koşulların farklılığı (örn viral ve bakteriyel enfeksiyonlar,vs) veya bunların etkileşimi yer alabilir. Ayrıca, çocukluk çağı döküntülü hastalıkları, besin alerjileri, ilaç yardımcı maddelerine bağlı reaksiyonlar ve kronik ürtiker de ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Bunlar içinde çocukluk çağında en fazla karışan durum viral döküntülü hastalıklardır. Bu nedenle, özellikle çocuklarda, gereğinden fazla ilaç alerjisi tanısı koyup daha az etkili veya pahalı geniş spektrumlu tedavilerin kullanımına neden olmamak için sadece hasta öyküsüyle kesin tanıya gidilmemeli, optimal bir tanısal algoritm uygulanmalıdır.
- İlaç reaksiyonları tanısında kullanılan testler sınırlı olmakla birlikte etkili immün mekanizmaya ve organ özgül ya da sistemik bulguların varlığına göre tanısal testlerden yararlanılır.
- İlaç alerjilerinde tanısal amaçla kullanılan testler arasında ilaç antijenleriyle deri prik testi (DPT), intradermal deri testinde (İDT) erken (20.dk) ve geç (24,48,72. saat) okuma, yama testi ve foto-yama testi yer alır. İlaçla deri testlerinin irritatif olmayan dozunda elde edilen pozitiflik anlamlı olarak kabul edilir. Testlerin negatif olması alerjiyi ekarte ettirmez ve kontrendikasyon yoksa ilaç provokasyon testleriyle devam edilmelidir.
- Bu değerlendirme ideal olarak reaksiyondan sonraki 6. hafta ile 6. ay arasında yapılmalıdır.
- Deri testleri ilacın irritan olmayan konsantrasyon ile yapılmalıdır (tablolar). Deri testleri betalaktam antibiyotikler, perioperatif ilaçlar, heparin ve platin tuzlarının erken reaksiyonları için orta derecede duyarlı görülse de, diğer birçok ilaç için duyarlılığı düşüktür. Birçok ilaç için deri testleri erken reaksiyonlarda geç reaksiyonlardan daha duyarlıdır (40).
- Klaritromisin için irritan olmayan konsantrasyon 0,05mg/dl olarak belirtilmiştir. Ancak, ilaç alerjisi öyküsü ile başvuran çocuk hastaların %60'ında 0,05mg/dl veya daha dilüe dozlarda ID test pozitifliği saptanmış, fakat tüm hastaların oral provokasyon testi negatif sonuçlanmıştır (42,43).
- Hangi hastaya hangi testin yapılacağına karar verirken hem morfoloji ve semptomlar hem de reaksiyon zamanlaması kullanılarak reaksiyon patogenetik olarak sınıflanmalı ve olası aşırı duyarlılık reaksiyonu mekanizmasına dayanarak testlerin seçimi yapılmalıdır (bkz. syf 21 Tablo 1).
    - IgE aracılı mekanizmalarla gelişen erken tip reaksiyonların tanısında deri prik testi (DPT) ve intradermal deri testi (İDT) kullanılmalıdır.
    - Non immünolojik mekanizmayla gelişen erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında deri testlerinin tanısal değeri yoktur.
    - İlaçlara karşı Tip 2 ve Tip 3 immün mekanizmalarla gelişen klinik durumlarda deri testlerinin tanısal değeri yoktur.
    - T hücre aracılığıyla geliştiği düşünülen reaksiyonlardan kontakt dermatit, makülopapüler ekzantem, fiks ilaç erüpsiyonu, SDRIFE (Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema), eritema multiforme minör-ve fotoalerjik reaksiyonların tanısında geç okumalı (24,48,72. saat) İDT ve ilaç yama testi kullanılır.
    - T hücre aracılı reaksiyonlardan AGEP, SJS, TEN ve DRESS T hücre aracılı gelişen ağır ilaç reaksiyonlarıdır. Bunların tanısında İDT yapılması sistemik reaksiyonu tetikleyebileceğinden risklidir. Bu hastalarda öncelikle yama testlerinin yapılması önerilir.
    - Şüpheli ilaca karşı gelişen reaksiyonun klinik tablosu çok net değilse veya kronoloji belirsizse hem IgE aracılı hem T hücre aracılı reaksiyonlar için önerilen bütün testler; yani prik testler, İDT'de erken ve geç okuma ve yama testlerin yapılması önerilmektedir.

- Deri testleri ve/veya in vitro testlerde alınan pozitif sonuç, çok kesin olmasa da, ilaç alerjenine karşı aşırı duyarlılık varlığına işaret eder ve ilaç alerjisi tanısı konulur. Ancak, deri testlerinin ve in vitro testlerin özgüllükleri yüksek olmakla birlikte duyarlılıkları daha düşüktür, bu nedenle negatif testler ilaç alerjisini tamamen ekarte etmez. Deri testlerinin (veya yapıldıysa in vitro testlerin) negatif olduğu durumlarda ve provokasyon için kontrendikasyonlar yoksa tanı amacıyla ilaç provokasyon testleri yapılır.
- İlaç alerjilerinin kesin tanısı için "altın standart" yöntem ilaç provokasyon testleridir. Burada alınan pozitif sonuç ilaç alerjisi tanısı koydurur, negatif sonuç ise ilaç alerjisini büyük oranda ekarte eder. Provokasyon testlerinin negatif prediktif değeri yüksek olup çocuklarda yapılan bir çalışmada %95,6 olarak bulunmuştur (44). Ancak, tanısal testler içinde en tehlikeli olanın da provokasyon testi olduğu bilinmelidir.
- Şu klinik tablolar varsa ilaç provokasyon testi yapılması kontrendikedir: Ağır anafilaksi, SJS/TEN, DRESS, AGEP, Jeneralize büllöz fiks ilaç erüpsiyonu, vaskülit, organ spesifik hastalıklar.

ERKEN REAKSİYONLARDA KULLANILAN TESTLER

Anafilaksinin geriye dönük tanısında serum triptaz ölçümü yararlıdır. Triptaz düzeyi bulguların başlangıcından 30 dakika-1,5 saat sonra en yüksek düzeyde saptanır. Ancak, bu testin duyarlılığı düşük olup, immün ve immün olmayan mast hücre aktivasyonunu ayırt ettirmez (37).

Deri testleri (prik ve intradermal) genellikle ilaç reaksiyonundan sonraki 1-6 ay içinde yapılması önerilir. Ciddi anafilakside reaksiyondan sonra uzun süre geçse de prik ve intradermal testler riskli olabilir (37).

İn vitro testler olarak, özgül IgE testlerinden, alerjenle uyarı sonrasında bazofil yüzeyinde CD63 ve CD203c ifadesini değerlendiren bazofil aktivasyon testinden yararlanılabilir (38).

İlaç provokasyon testi erken reaksiyonların tanısında deri testlerinin negatif olması durumunda kullanılan duyarlılığı en yüksek olan testtir. İlaç reaksiyonundan en erken reaksiyondan bir ay sonra uygulanabilir. Ancak, deri testleri ve ilaç provokasyon testi uygulanırken ciddi reaksiyon gelişebileceği göz önünde bulundurulmalı ve tüm testler deneyimli bir alerji uzmanı tarafından, gerektiğinde acil müdahalenin yapılabileceği şartlar sağlandıktan sonra uygulanmalıdır (45,46)

GEÇ REAKSİYONLARDA KULLANILAN TESTLER

Eozinofili immün aracılı reaksiyonu destekler. Transaminazlarda yükseklik karaciğer tutulumunu gösterir. Sıra dışı deri lezyonları varlığında, biyopsi ve histolojik inceleme ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Coombs testi immün hemolitik anemi tanısında kullanılır. Kompleman düzeyleri (C3, C4, CH50) ve immün komplekslerin değerlendirilmesi serum hastalığı tanısını destekler, ancak negatif test bu tanıyı dışlamaz (37,38).

Geç reaksiyonlarda kullanılan özgül testler ise deri testleri, *in vitro* testler ve ilaç provokasyon testidir. Deri testleri şüpheli ilaçla intradermal olarak uygulanır. AGEP, DRESS, eritema mültiforme, fiks ilaç erüpsiyonu, SJS, TEN'de yama testi ya da lenfosit transformasyon testi gibi in vitro testler öncelikle uygulanmalıdır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. TEN, SJS, büllü ekzantemler, vaskülit ve sistemik reaksiyonlarda (ör:DRESS) reaksiyondan sonra uzun süre geçse bile deri testleri riskli olabilir (47).

Yukarda belirtilen tüm testlerin negatif saptanması durumunda, eğer kontrendikasyon yok ise, şüpheli ilaçla ilaç provokasyon testi uygulanır (45,46). İlaç provokasyon testi yakın gözlem altında ve uygun koşulların sağlandığı alerji merkezlerinde yapılmalıdır. DRESS, SJS, akut yaygın ekzantamatöz püstüloz veya TEN gibi ciddi reaksiyonlarda ilaç provokasyon testi uygulanmamalıdır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (46).

Geç reaksiyonların tanısında test edilen ilacın tek terapötik dozunun yeterli olup olmadığı konusunda tartışmalar vardır. Dolayısıyla ilaç uyarı testi duyarlılığını artırmak için tam tedavi süresince devam edilmesi önerilmiştir (48). Bununla birlikte endikasyon, tanı koyma, maliyet, tıbbi sonuç dikkatlice göz önüne alındığında bu tartışmalı bir konudur (40).

- Son yıllarda yapılan pediatrik çalışmalar çocuklarda erken olmayan tip hafif reaksiyonların deri testleriyle doğrulanma oranının çok düşük olduğunu ve bunların çoğunun enfeksiyon ilişkili geçici tablolar olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, deri testleri, özellikle de intradermal testler ağrılı bir işlem olup küçük

çocuklarda uygulanması oldukça güçtür. Bu nedenle bazı araştırıcılar çocuklardaki erken olmayan tip ve hafif şiddette (bir hekim tarafından doğrulanmış olmalı) ilaç alerjilerinde deri testleri yapılmadan direkt ilaç provokasyon testi yapılmasını önermektedirler **(düşük-çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. Bu konuda öncü olan bir çalışmanın sonuçlarına göre çocuklarda erken olmayan tip hafif şiddetteki betalaktam ilişkili reaksiyonlarda deri test yapılmadan 2 günlük bir direkt provokasyon testi uygulanmış ve 2 yıllık takipte oral provokasyon testinin negatif prediktif değeri %96,7 olarak bulunmuştur (49-51)

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İLAÇ ALERJİLERİNİN YÖNETİMİ

Korunma

- İlaç reaksiyonlarının önlenmesi:
  - Ayrıntılı öyküyle konak risk etmenlerinin belirlenmesi,
  - Çapraz reaksiyona neden olan ilaçlardan kaçınma,
  - Yapılabiliyor ise ilaç reaksiyonunu öngören testlerin uygulanması,
  - Gereksiz antibiyotik reçete edilmemesi,
  - Mümkünse oral antibiyotik kullanılması,
  - Kombine ilaç kullanılmasından kaçınılması,
  - Gelişmiş tüm ilaç reaksiyonlarının tıbbi kayıt altına alınması.
- İlaç alerjilerinden korunmada, ebeveynlerin ilaç alerjilerinin ciddiyeti, reaksiyona neden olan ve çapraz reaksiyon veren ilaçlar konusunda eğitilmesi önemlidir. Çocuğun kullanmaması gereken ilaçlar, reçete edilebilecek alternatif ilaçlar ve danışabilecekleri merkez adını da içeren yazılı belge (alerji pasaportu, alerji karnesi) aileye verilmelidir (52). Çocuğa ilaç alerjisi olduğunu gösteren künye kullanması önerilmelidir (39).

Alternatif İlaç Önerme

- Alternatif ilaç seçilirken benzer yapıdaki ilaçlar arasındaki çapraz reaktiviteye dikkat edilmelidir. Oral uygulanan ilaçlara göre parenteral ve topikal uygulamanın daha çok duyarlaştırıcı olduğu akılda tutulmalıdır.
- Beta laktam antibiyotiklerde ortak beta laktam halkası yanısıra benzer yan zincirler (Penisilinlerle sefalosporinler arasında R1 yan zincir, sefalosporinler arasında ise R2 yan zincir) nedeniyle çapraz reaksiyonlar olabilmektedir. Çocuklarda BL alerjilerinin değerlendirildiği bir çalışmada reaksiyonların sıklıkla yan zincir ilişkili olduğu gösterilmiştir (53).
- Penisilin alerjisi öyküsü olan hastalarda sefalosporin ve karbapenem kullanımı öncesi testlerin mutlaka yapılması gerekir. Penisilin alerjisi olan hastalarda aztreonam güvenle kullanılabilir. Ancak aztreonam ile seftazidim arasında çapraz reaksiyon olabilir.
- Alternatif analjezik seçiminde çapraz reaksiyon mekanizması ile oluşan NSAİİ duyarlılığında erişkinlerde sıklıkla nimesulid ve meloksikam tercih edilir (54). Böyle bir durumda çocuk yaş grubunda ise en sık asetaminofen önerilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** (55). Nimesulid 12 yaş üstünde, meloksikam ise 15 yaş üstünde önerilebilir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
  - Alternatif ilaç provokasyon testinin negatif olduğu gösterildikten sonra reçete edilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
  - Ülkemizden yapılmış olan bir çalışma dahil olmak üzere çocuklarda yapılmış 2 çalışmada NSAİİ duyarlılığının fenotipe dayalı sınıflamaya tam olarak uymadığı ifade edilmiş ve çoklu NSAİİ duyarlılığında COX-1 inhibisyonu dışında, kimyasal yapı veya bilinmeyen diğer faktörlerle ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur (56,57).
  - Diğer bir makalede ise NSAİİ aşırı duyarlılık reaksiyonlarının en etkin şekilde farmakolojik (COX-1 inhibisyonuna sekonder) veya spesifik (muhtemelen IgE aracılı) olarak sınıflanabileceği ifade edilmiştir (58).

Desensitizasyon

- Alternatif ve çapraz reaksiyona neden olmayan bir ilacın bulunmaması durumunda hastaya ilaç desensitizasyon (ilaç tolerans endüksiyonu) uygulanır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Çocuklarda çok sayıda ilaçla başarılı desensitizasyon söz konusudur.
- Desensitizasyon ilkeleri, endikasyon ve kontrendikasyonları erişkindeki uygulamalar ile benzerdir.
- Toplam doz, çocuğun günlük alması gereken doza eşit olmalıdır (59-60).

KAYNAKLAR

1. Johansson SG, 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;113:832–6.
2. Çelik G, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug Allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, (eds). Allergy principles and practice. 7th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier Inc; 2009: 1205-26.
3. Castells MC. Drug allergy: phenotypes, endotypes, and biomarkers. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5(3):626–7.
4. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy 2017;72:1006–21.
5. Kidon M, Bianca-Lopez N, Gomes E, Terrehorst I, Tanno L, Ponvert C, Chin CW, Caubet JC, Soyer O, Mori F, Blanca M, Atanaskovic-Markovic M. EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions ton on-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. Pediatr Allergy Immunol 2018
6. Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R et al. Adverse drug reactions in children–a systematic review. PLoS One 2012;7:e24061.
7. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;119:362-373.
8. Muñoz López F, Rios Alcolea M. Epidemiological study of allergic pathology in the general childhood population in Spain. Socioeconomic impact. Rev Esp Alergol Inmunol Clin. 1994;9:23e35.
9. Shahar E, Lorber M. Prevalence of self-reported allergic conditions in an adult population in Israel. Isr Med Assoc J. 2001;3:190e193.
10. Balinska-Miskiewicz W, Boznanski A, Liebhart J, et al. Drug hypersensitivity of inhabitants in chosen Lower Silesia regions. Adv Clin Exp Med. 2006;15:81e87.
11. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, et al. Drug allergy claims in children:from self-reporting to confirmed diagnosis. Clin Exp Allergy. 2008;38: 191e198.
12. Lange L, Koningsbruggen SV, Rietschel E. Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children. Pediatr Allergy Immunol. 2008;19:634e638.
13. Orhan F, Karakas T, Cakir M, et al. Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yrold urban schoolchildren. Pediatr Allergy Immunol. 2008;19:82e85.
14. Karakas T, Orhan F, Kilic I, et al. Confirmed prevalence of immunoglobulin E mediated drug allergy in 6e17-year-old urban schoolchildren in Trabzon,Turkey: a population based study. Allergy. 2011;66:256.
15. Erkoçoğlu M, Kaya A, Civelek E, et al. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. Pediatr Allergy Immunol. 2013;24:160e167.
16. Ipek K, Canitez Y, Aktas BB, et al. Prevalence of drug allergy among school children in Bursa province. Allergy. 2013;68:677.
17. Kim HY, Kwon EB, Baek JH, et al. Prevalence and comorbidity of allergic diseases in preschool children. Korean J Pediatr. 2013;56:338e342.
18. Nakrosyte G, Sitkauskiene B, Rudzeviciene O, et al. Differences between self-reported drug hypersensitivity reactions in Lithuanian adults and children.Allergy. 2013;68:519.
19. Martins P, Belo J, Marques J, et al. Reported drug allergy among children attending day care centers. Acta Med Port. 2014;27:444e449.
20. Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. Clin Exp Allergy 2012;42:123–130.
21. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. Br J Clin Pharmacol 2011;71:684–700.
22. Arikoglu T, Aslan G, Batmaz SB, et al. Diagnostic evaluation and risk factors for drug allergies in children: from clinical history to skin and challenge tests. Int J Clin Pharm. 2015;37(4):583–91.
23. Tan VA, Gerez IF, Van Bever HP. Prevalence of drug allergy in Singaporean children.Singapore Med J 2009;50:1158–1161.
24. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology services: Alergologica-2005. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19 (Suppl 2):45–50.
25. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, Ott H, Atanaskovic-Markovic M, Kidon M, Caubet JC, Terreehorst I; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy 2016;71:149-61.
26. Özdemir PG. Yazıcıoğlu M. Suspicious drug hypersensitivity reactions in pediatric patients: a retrospective single-center study. Drugs & Therapy Perspectives. Published online: 20 July 2017. DOI 10.1007/s40267-017-0427-5.
27. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Capanoglu M, Buyuktiryaki B, Onay ZR, Ginis T, et al. The Frequency of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity in Children with Asthma. Int Arch Allergy Immunol. 2018;176(1):26-32.
28. 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 tononsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy. 2013 Oct;68(10):1219-32.
29. Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, See Y, Goh A, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs among young, Asian, atopic children. Pediatrics 2005;116:e675-80.
30. Caubet CJ and Eigenmann PA. Diagnostic issues in pediatric drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:341–347.

31. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Civelek E, Toyran M, Buyuktiryaki B, Ginis T, et al. The Frequency and Clinical Features of Hypersensitivity Reactions to Antiepileptic Drugs in Children: A Prospective Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Mar 6. pii: S2213-2198(18)30117-X. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.018. (Epub ahead of print)
32. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014;69(4):420-37.
33. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, et al. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:218.
34. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahault A, Kelly JP, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis.Pediatrics 2009;123:e297–e304.
35. Noguera-Morel L, Hernández-Martín Á, Torrelo A. Cutaneous drug reactions in the pediatric population. Pediatr Clin North Am 2014;61:403-26.
36. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Bahceci S, Haktanir Abul M, Can D, Usta Guc BE, et al. Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients: A Multicenter Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 May - Jun;5(3):757-763.
37. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. Immunol Allergy Clin North Am 2009; 29: 405-18.
38. Yazıcıoğlu M. Çocukluk çağında ilaç alerjilerine yaklaşım. Türk Ped Arş 2014; 49: 99-103
39. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 105: 259-73.
40. Chiriac AM, Demoly P. Drug Allergy Diagnosis. Immunol Allergy Clin North Am 2014; 34(3): 461-71.
41. Benahmed S, Picot MC, Dumas F, et al. Accuracy of a pharmacovigilance algorithm in diagnosing drug hypersensitivity reactions. Arch Intern Med 2005; 165(13):1500–5.
42. Brož P, Harr T, Hecking C, Grize L, Scherer K, Jaeger KA, Bircher AJ. Nonirritant intradermal skin test concentrations of ciprofloxacin, clarithromycin, and rifampicin. Allergy. 2012;67(5):647-52.
43. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Yilmaz EA, Sekerel BE, Soyer O. Testing for clarithromycin hypersensitivity: A diagnostic challenge in childhood. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 Mar-Apr;4(2):330-2.
44. Misirlioglu ED, Toyran M, Capanoglu M, Kaya A, Civelek E, Kocabas CN. Negative predictive value of drug provocation tests in children. Pediatr Allergy Immunol. 2014 Nov;25(7):685-90.
45. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. Allergy 2002; 172: 37-40.
46. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003; 58: 854-63.
47. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 2002; 57: 45-51.
48. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, et al. One-week oral challenge with penicillin in diagnosis of penicillin allergy. Acta Derm Venereol 2012;92(3):307–12.
49. Caubet JC, Eigenmann PA. Managing possible antibiotic allergy in children.Current Opinion in Infectious Diseases. 2012;25(3):279-85.
50. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al; on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy 2016; 71: 149–161.
51. Tonson la Tour A, Michelet M, Eigenmann PA, Caubet JC. Natural History of Benign Nonimmediate Allergy to Beta-Lactams in Children: A Prospective Study in Retreated Patients After a Positive and a Negative Provocation Test. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 Nov 23. pii: S2213-2198(17)30789-4. doi: 10.1016/j.jaip.2017.10.008. (Epub ahead of print)
52. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Bavbek S, et al. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity - An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. Allergy 2016;71(11):1533-1539.
53. Misirlioglu ED, Guvenir H, Toyran M, Vezir E, Capanoglu M, Civelek E, et al. Frequency of selective immediate responders to aminopenicillins and cephalosporins in Turkish children. Allergy Asthma Proc. 2017 Sep 1;38(5):376-382
54. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. AnnAllergy Asthma Immunol 2001;87(3):177-80.
55. Yilmaz O, Ertoy Karagol IH, Bakirtas A, Topal E, Celik GE, Demirsoy MS, Turktas I. Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. Allergy. 2013 Dec;68(12):1555-61.
56. Cousin M, Chiriac A, Molinari N, et al. Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. Pediatr Allergy Immunol 2016;27(7): 743–8.
57. Arikoglu T, Aslan G, Yildirim DD, Batmaz SB, Kuyucu S. Discrepancies in the diagnosis and classification of nonsteroidal anti-inflammatory drughypersensitivity reactions in children. Allergol Int. 2017;66(3):418-424.
58. Modena B, White AA, Woessner KM. Aspirin and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Hypersensitivity and Management. Immunol Allergy Clin North Am. 2017;37(4):727-749.
59. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, et al. Adverse Drug Reactions in Children—A Systematic Review. PLoS ONE 2012;7: e24061.
60. Groot H, Mulder WMC. Drug desensitization in children. Eur J Pediatr 2010;169:1305–1309

İlaç Alerjisi ile İlişkili Durumlar

BÖLÜM 6

İlaç Alerjisinde Hasta ve Hekim İçin Yasal Yükümlülükler
İlaç Alerjilerini Önlemede Akılcı İlaç Kullanımı

İLAÇ ALERJİSİNDE HASTA VE HEKİM İÇİN YASAL YÜKÜMLÜLÜKLER

Uygulanan her ilaç tedavisi ile belli bir oranda yan etki, duyarlılık ve/veya alerji görülme olasılığı vardır. Bu durum her ilaç için ayrı özellikte olup örneğin trimetoprim-sulfametoksazol ile deriye ait tüm yan etkiler %10 dolaylarında beklenirken, analjeziklerle toplumun %1-2'sinde duyarlılık görülür. Hekimler bu nedenle tedavi uygulamadan, her hasta için özel olarak risk değerlendirmesi yaparak, hastaya "en yararlı-en az zararlı" tedavi seçeneğini belirlerler. Günümüzde bu durum aşağı yukarı tüm hastalar tarafından, az çok bilinmektedir. Birçok tedavi, bilgilendirme ve hastanın onayı alınarak (yazılı veya sözlü) başlamaktadır. Tüm alerji test ve uygulamalarında da onay alınmadan işleme başlanmamalıdır.

Ancak verilen ilaçlarla ilgili ortaya çıkan sorunlar, boyutu hangi oranda olursa olsun bazen hukuki sorunlara da yol açabilir. Hukuk dilinde "**hata**", istemeyerek veya bilmeyerek, kasıt olmadan yapılan kusur olarak tanımlanabilir. Tıpta en sık görülen hatalar, ilaçlarla ilişkili olanlardır. Hukukta, kişi eyleminden doğacak sonucu tahmin edemezse bu eylem suç olarak kabul edilmemektedir. Türk Ceza sisteminde, kanunun yasakladığı eylemler, suç olarak kabul edilmektedir. Ceza hukuku "kusursuz suç olmayacağını" belirtmiştir. Kusurluluğun **kasıt** (amaçlayarak) ve **taksir** (ihmal) olarak iki türü vardır.

Kasıtlı suçlarda kişi eyleminden doğacak sonucu öngörerek, tahmin ederek ve bu sonucu isteyerek suçu işler. Taksirli suçlarda ise kişi eyleminden doğacak sonucu tahmin etmekte, sonucu istememekte ama gerekli önlemleri almamaktadır. Tıbbi girişim sırasında neden oldukları yaralama ve ölüme sebebiyet durumlarında hekimler hakkında özel yaptırım getiren bir kanun yoktur. Genel olan TCK 455 ve 459. Maddeleri kullanılmaktadır (yani tedbirsizlik, dikkatsizlik, meslekte acemilik, emir, nizam ve talimatlara uymama nedeniyle yaralamaya (TCK 459. Madde) ya da ölüme (TCK 455. Madde) neden olma).

Dikkatsizlik; yapılmaması gerekeni yapmak, tedbirsizlik ise önlenebilir bir tehlikenin önlenmesinde gösterilen kusurdur. Unutmak da bir tedbirsizliktir. **Burada önemli olan ve gereken, hekimin her tür tanı ve tedaviyi uygularken ülkenin sağlık koşullarına göre gösterebileceği azami dikkat, tedbir ve onayı almasıdır.** Örnek olarak; herhangi bir ilaçla alerji testi yapan veya uygulayan bir doktor, test dozunda bile anafilaksi gelişebileceğini tahmin ederek, yan etkilerini önleyici gerekli (adrenalin, steroid, antihistaminik, ambu, oksijen gibi) ilk yardım malzemelerini yanında bulundurmak zorundadır. Bunlar sağlanmamış ve hasta kaybedilirse tedbirsizlik sonucu ölüme sebebiyet suçu nedeniyle hekim aleyhine dava açılabilir. Gerekli tedbir alınmışsa, hekim kusurlu olmaz.

Hasta uygulanacak ilaçla;

1. Önceden alerji veya herhangi bir duyarlılık reaksiyonu geçirdiğini beyan ediyor,
2. Doktoru alerji uzmanı değil ve/veya imkanları yeniden böyle bir reaksiyon gelişirse, müdahale ve tedavi için yetersizse,
3. Ama tedavi için o ilacın verilmesi gerekiyorsa, en uygunu bu hastanın, yeterli ekipman ve insan gücü olanaklarına sahip alerji merkezi olan bir üst basamağa sevk edilmesidir.

Tüm bu anlatılanlar kapsamında;

- Hukuksal olarak ilaçlar ile yapılan tüm testler, sadece alerji/immünoloji uzmanlarınca yapılabilir. Diğer uzmanlık alanları veya birinci basamak hekimleri ilaç testlerini yapamaz.
- Alerji immünoloji hekimleri bu testleri yaparken her türlü önlemi almak, acil şartların bulunduğu ortamda yapmakla yükümlüdürler. Hekimin, yapılan işlem ile ilgili deneyiminin bulunması gerekir.
- Her hekim reçete yazarken hastasına herhangi bir ilaca alerjisi olup olmadığını sormalı, bu sorunun sorulduğu ve alınan yanıt açık bir şekilde dosyaya kayıt edilmelidir.
- İlaç alerjili hastalara reçete yazarken gereken tüm notlar dosyada bahsedilmeli ve net endikasyonlar doğrultusunda ilaç reçete edilmelidir.
- İlaç alerjili hastalara emniyetli alternatifler, ilaç provokasyon testleri ile hastanın bu ilacı tolere ettiği gösterildikten sonra reçete edilebilir.

- Bilinen ilaç alerjisi olmayan hastaya penisilin enjeksiyonu reçetesi yazıldığında dosyaya hasta ve/veya yakınlarının beyanına göre alerjisi olmadığına ve endikasyona dair not konularak IM ve IV enjeksiyonların acil servislerde yapılmasının sağlanması gereklidir. Türkiye'de tıbbi uygulama hatalarıyla ilgili kurumlar, Yüksek Sağlık Şurası ve Adli Tıp Kurumu'dur. Yüksek Sağlık Şurasında en sık görülen dosyalar penisilin enjeksiyonları ile ilişkilidir.
- Kamuoyunun bilgilendirilmesi konusunda burada, medyaya önemli görevler düşmektedir. Bilinmelidir ki; ilaçlar kullanılmadığında veya tıbbi tedavi verilmediğinde ortaya çıkan sağlık sorunları, kullanıldığında çıkan sorunlara göre çok daha ciddi boyutlardadır. Buna ek olarak bazı ucuz ilaçların alternatifleri çok pahalıdır ve sadece alerji öyküsüne dayanarak tedavi yapıldığında da tedavi maliyeti çok artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hancı H, Kokuludağ A, Günay İ. Penisilin yaşam kurtarır. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi; 10: 18-21, 2001.
2. Savaş H. Yargıya Yansıyan Tıbbi Müdahale Hataları. Tıbbi Malpraktis Tıbbi Davaların Seyri ve Sonuçları. Seçkin Kitabevi, Ankara 2011.

İLAÇ ALERJİLERİNİ ÖNLEMEDE AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Akılcı ilaç kullanımı, Dünya Sağlık Örgütü'nün 1985 Nairobi toplantısında "kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı, uygun süre ve dozajda, en düşük maliyetle ve kolayca sağlayabilmeleri" olarak tanımlanmıştır. Akılcı ilaç kullanımının felsefesinden bahsetmek gerekirse; bu yöntemle çok çeşitli kaynaklardan sağlanması mümkün olan bilgilerle hastalığın tedavisi değil, hekimin karşısındaki hastayı, çözülmesi gereken bir "problem" olarak kabul ederek, analitik bir yaklaşımla ve akılcı ilaç kullanımının "olmazsa olmaz" akıl yürütme süreçlerini uygulayarak tedavi etmeye odaklanmasıdır. Bu yaklaşımla bazı durumlarda hekimin ilaç kullanmak bir yana, hiç ilaç kullanmaması; akılcı tedavi sürecinin bir parçası olabilir. Bu açıdan "akılcı ilaç kullanımı" yerine, "akılcı tedavi süreci" olayı daha iyi anlatan bir terminoloji olabilir. Buna iyi bir örnek çoğu viral orijinli olan üst solunum yolu infeksiyonlarında antibiyotik kullanılmaması gerekliliğidir. ABD'de yapılan bir çalışmada, antibiyotik kullanma oranının nezlede %61, çok az faydası olduğu veya hiç klinik faydasının olmadığı üst solunum yolu infeksiyonlarında %63 ve akut bronşitte %72 olduğu bildirilmiştir (1). Tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de bu tür viral infeksiyonlarda antibiyotikler yaygın olarak kullanılmakta ve hastalığın tedavisinde hiçbir katkısı olmazken, ilaçlara direnç gelişmesine neden olabilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, çocukluk çağı solunum yolu infeksiyonları değerlendirilmiş, 352 olgunun %60'ında ebeveynlerin doktora gitmeden kendilerinin ilaç verdikleri, olguların %8,2'sine ise doktorların hiç muayene etmeden reçete yazdıkları saptanmıştır (2). Akciğer malignitesi düşünülen bir hastada ortaya çıkan öksürüğü kesmeye yönelik ilaç tedavisi yapmak yerine, hastalığın teşhisini yapabilecek bir ileri merkeze sevk edilmesi, akılcı tedavi sürecinin bir diğer örneğidir.

Akılcı ilaç kullanımıyla ilgili biraz daha teknik bilgi vermek gerekirse; bu süreç aşağıdaki aşamalardan oluşmaktadır.

1. **Hastanın probleminin tanımlanması**: Bu aşamada hastanın probleminin net olarak tanımlanması gerekmektedir. Bir örnek vermek gerekirse; sigara içen ve özellikle geceleri öksürüğü olan bir hastanın problemi; sigaranın tahriş edici etkisine bağlı kuru öksürükken, zaman zaman hemoptiziyle birlikte seyreden öksürüğü olan bir hastanın problemi; solunum yolu malignitesi olabilir. Bu açıdan hastanın probleminin iyi tanımlanması, bundan sonraki tedavi aşamalarının sağlıklı olarak yaşama geçirilebilmesi açısından son derece önemlidir.
2. **Tedavi amacının belirlenmesi**: Yukarıdaki örnekten devam edilirse; kuru öksürüğü olan bir hastada tedavinin primer amacı hastayı rahatsız eden kuru öksürüğü kesmek iken, malignite düşünülen bir hastada tedavinin primer amacı öksürüğü kesmek değil, malignite tedavisine yönelmektir.
3. **Etkililik, güvenlilik, uygunluk ve maliyet açısından karşılaştırarak kişisel ilacın (K-ilaç) seçilmesi**: Hekim bu aşamada yukarıda bahsedilen parametreleri uygulayarak, söz konusu klinik durumda uygulayacağı K-ilacını seçecektir. Bilindiği üzere, etkililiği ve kabul edilir güvenliliği gösterilmemiş ilaçların sağlık otoritesinden izin alarak piyasaya çıkması olası değildir. Uygunluk ise etkililik ve güvenlilik açısından yeterli olan bir ilacın hasta için uygun olup olmadığını değerlendirmektir. Erkek hasta ve doğurganlık döneminde olmayan kadın hastalar için son derece uygun olan bir ilaç, olası teratojen etkisi nedeniyle hamile kalma olasılığı olan bir hasta için uygun olmayabilir. Yine karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilen bir ilaç, ciddi karaciğer yetmezliği olan bir hasta için uygun olmayabilir. Akılcı ilaç kullanımında maliyet deyince, ilacın kutu maliyeti değil, tüm tedaviyi kapsayan tedavi maliyeti anlaşılmalıdır. Maliyeti değerlendirirken amacın "ucuz ilaç" kullanmak değil, "ucuz tedavi" yapmak olduğu, dolayısıyla tedavi maliyetinin göz önüne alınması gerektiği gözden kaçırılmamalıdır.
4. **Tedaviye başlanması/Reçetenin yazılması:** Bu aşamada hekim seçtiği ilacı uygun şekilde reçeteye yazar.
5. **Hastaya gereken bilgi, talimat ve uyarıların anlatılması**: Hastaya ilacı hangi yolla, hangi dozda ve süre kullanacağı, olası yan etkileri ve olası ilaç-ilaç/ilaç-besin etkileşmeleri konusunda bilgi verilmelidir.
6. **Tedavinin izlenmesi:** Hastanın ilacı kullanmasını takiben kontrole gelmesi gerekiyorsa, bu konuda bilgi verilmelidir.

İlaç alerjilerini önlemede akılcı ilaç kullanımının önemi ise belli bir klinik durum için seçilmiş olan K-ilacının hastaya uygunluğunu değerlendirmede karşımıza çıkmaktadır. Belirli bir endikasyonda son derece etkili, kabul edilebilir bir güvenlilik profili ve tedavi maliyeti olan bir ilaç; söz konusu ilaca ciddi bir alerjisi olduğu bilinen bir kişi için asla tercih edilmeyecek bir ilaçtır. Bu açıdan akılcı ilaç kullanımı ilkelerinin yaşama geçirilmesi ve bir davranış kalıbı olarak içselleştirilmesi; önlenebilir ilaç alerjisi reaksiyonlarını engelleme ve bu reaksiyonlara bağlı ciddi yan etkileri önleme açısından büyük önem kazanmaktadır.

İlaç alerjilerini önlemede gündeme getirilmesi önemli olan başka bir konu "tıbbi hata" kavramıdır. A.B.D.'de bulunan Tıp Enstitüsü adlı kuruluş (The Institute of Medicine) tıbbi hataları "Planlanan bir aksiyonu istenilen şekilde tamamlayamamak veya amaca ulaşmak için yanlış plan yapmak" şeklinde tanımlamaktadır (3). Tıbbi hatalar, hastaneler, poliklinikler, doktor muayenehaneleri, bakım evleri, hastaların evleri, eczaneler dahil sağlık hizmetinin her evresinde ortaya çıkabilir.

Tıbbi Hataları Aşağıdaki Şekilde Sınıflandırmak Olasıdır.

- İlaç kullanımına bağlı hatalar
- Cerrahi hatalar
- Tanı koymada hatalar
- Sistem yetersizliklerine bağlı hatalar
- Diğerleri; hastane infeksiyonları, yanlış kan transfüzyonları gibi hatalar

Bu yazının kapsamı; ilaç alerjisi olduğu için, sadece ilaç kullanımı kapsamdaki tıbbi hatalardan bahsedilecektir. İlaç kullanımına bağlı tıbbi hataları sınıflandırmadan önce, konuyla ilgisi nedeniyle, istenmeyen (advers) ilaç reaksiyonu tanımını vermek doğru olacaktır. İstenmeyen reaksiyon; bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın tanısı veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla, kabul edilen normal dozlarında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir yanıtı ifade eder (4). Bu tanım klinikte kullanılan tüm dozları kapsamasına rağmen, kazaen veya kasıtlı olarak aşırı dozda ilaç alımı sonucu ortaya çıkan durumları kapsamaz. İstenmeyen (advers) olay ise, bir beşeri tıbbi ürünün uygulanmasının ardından ortaya çıkan istenmeyen tıbbi bir durumdur. Yalnız bu durumun tedavi ile nedensel bir ilişkisinin bulunması şart değildir.

İlaç kullanımına bağlı tıbbi hataları sınıflandırmak gerekirse;

1. Endikasyonu olmadan ilaç kullanmak
2. Uygun endikasyonda ilaç kullanmamak
3. Uygun olmayan ilaç seçimi
4. Düşük doz ilaç uygulama
5. Yüksek doz ilaç uygulama
6. Advers ilaç reaksiyonu
7. İlaç etkileşmeleri
8. Uygulama yolu, örnek verilebilir

İstenmeyen ilaç reaksiyonları ise tıbbi hatalar içinde önemli bir yer tutmaktadır. (İİR)'den bahsederken, ilacı kullanan tüm hastalarda görülebilen ters reaksiyonların yanında, hamileler, böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalar gibi özel hasta gruplarında ortaya çıkan ters ilaç reaksiyonlarını göz ardı etmemek gerekmektedir. Tıbbi hatalar arasında İİR ya bağlı hatalar, bu arada ilaç alerjileri ciddi yer tutmaktadır. ABD'de yapılan bir araştırmada hastanede yatanların %3,7'sinde ters ilaç reaksiyonu meydana geldiği, bu vakaların %2,6'sında kalıcı hasarlar, %13,6'sında ölümler olduğu bildirilmiştir (5). Yine ABD'de yapılan bir araştırmada ilaç kullanımına bağlı hastalıkların ve ölümlerin maliyetinin yıllık yaklaşık 76,6 milyar dolar olduğu tahmin edilmiştir (6).

İlaç Kullanımına Bağlı Tıbbi Hataların Önlenmesi

Gerek kurumsal düzeyde ve gerekse ulusal ölçekte ilaca bağlı tıbbi hataları önlemek için eğitim ön plana çıkmaktadır. "Akılcı ilaç kullanımı" eğitiminin öğrenciye akılcı ilaç kullanımı becerisi ve tutumunu kazandıracak şekilde bir staj halinde verilmesi, son derece önemlidir. Bunun haricinde bu eğitimi almadan mezun olmuş ve özellikle birinci basamak sağlık hizmeti veren pratisyen hekimler ile aile hekimlerine, bu hekimleri çok büyük ölçüde bünyesinde barındıran Sağlık Bakanlığı tarafından meslek içi eğitim kapsamında eğitimler verilmesi gerekmektedir. Yalnız bu eğitim, sadece bir kere verilen eğitim olarak düşünülmemeli, bültenlerle ve uzaktan eğitim araçları kullanıla-

rak sürekli eğitim halinde verilmelidir. Hekimin optimal koşullarda ve sayıda hasta ile karşılaşması da, akılcı ilaç kullanımı konusunda tutumunu pekiştirici bir rol oynayacaktır. Bunun yanında hastanelerde tüm ilaç kullanımının ve ters etkilerinin bilgisayar sistemiyle izlenmesi, kurum ölçeğinde ilaç kullanımına bağlı hataların önlenmesinde oldukça etkili bir rol oynayacaktır. Yapılan bir çalışmada, bilgisayarlı ilaç verme (order) sisteminin yaşama geçmesiyle üç yıllık bir periyotta ilaçlar için tavsiye edilen maksimum güvenli dozun aşılmasının %80'den daha fazla azaldığı bildirilmiştir (7).

Sonuç

- Akılcı ilaç kullanımı, hekimin sadece öğrenciliğinde öğrendiği ve hastalığın tedavisiyle ilgili bilgilerle veya ilaç firmalarının ilaç satışını artırmaya yönelik yönlendirmeleriyle değil, hastasını problemin merkezine oturtarak analitik bir yaklaşımla tedavi etme sürecidir. Hekimlere bu becerinin kazandırılmasının amacı; mesleğini layıkıyla yapabilmesini sağlamaktır.

- Yine ilaca bağlı tıbbi hataların büyük kısmı önlenebilir tıbbi hatalardır. Bu hataların önlenmesinde sürekli ve çıktılarının değerlendirildiği eğitim programlarının büyük önemi olacaktır. Bu amaca ulaşmak için üniversitelerin, Sağlık Bakanlığının, Sosyal Güvenlik Kurumunun, sivil toplum örgütlerinin ve meslek kuruluşlarının kurumsal işbirliği, yukarıda özetlenen ve iyi niyetle fakat dağınık bir şekilde yürütülen bu çalışmaların organize bir şekilde yürütülmesini sağlayabilecektir.

- Yalnız tek başına hekimlere bu becerinin kazandırılmasının, sorunun çözümü için yeterli olacağını düşünmek doğru değildir. Ulusal sağlık politikası içinde işlevleri iyi tarif edilmiş, mesleğine ve kendisine saygısı olan, ülke koşullarına göre kabul edilebilen hayat standardı olan birinci basamak sağlık hizmeti verecek pratisyen hekimlerle aile hekimlerine akılcı ilaç kullanımı eğitiminin verilmesi, genelde hastaların daha iyi tedavi edilmesini, özelde, konuyla ilgili olarak ilaç alerjilerin önlenmesinde özellikle önemli olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kontrell R, Young AF and Martin BC, Antibiotic prescribing in ambulatory care setting for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis, Clin Therapeutics 2002; 24:170-182.
2. Akıcı A, Kalaça S, Uğurlu MÜ, Oktay Ş, Prescribing habits of general practitioners in the treatment of childhood respiratory-tract infections, Eur J Clin Pharmacol 2004; 60:211-216.
3. Kohn LT, Corrigan JM, and Donaldson MS, editors. To Err is Human: Building a Safer Health System. Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, D.C. 1999.
4. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler, Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp, 17. konu, sayfa: 287-342, Genişletilmiş 4. baskı, Pelikan Yayıncılık, Ankara, 2008.
5. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio R, Lawthers AG, et al., Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical Practice Study 1. N Engl J Med 1991; 324:370-376.
6. Johnson JA, Bootman JL, Drug-related morbidity and mortality, Arch Intern Med 1995; 155:1949-1956.
7. Bates DW, Gawande AA, Patient safety: Improving safety with information technology, N Engl J Med 2003; 348:2526-2534.

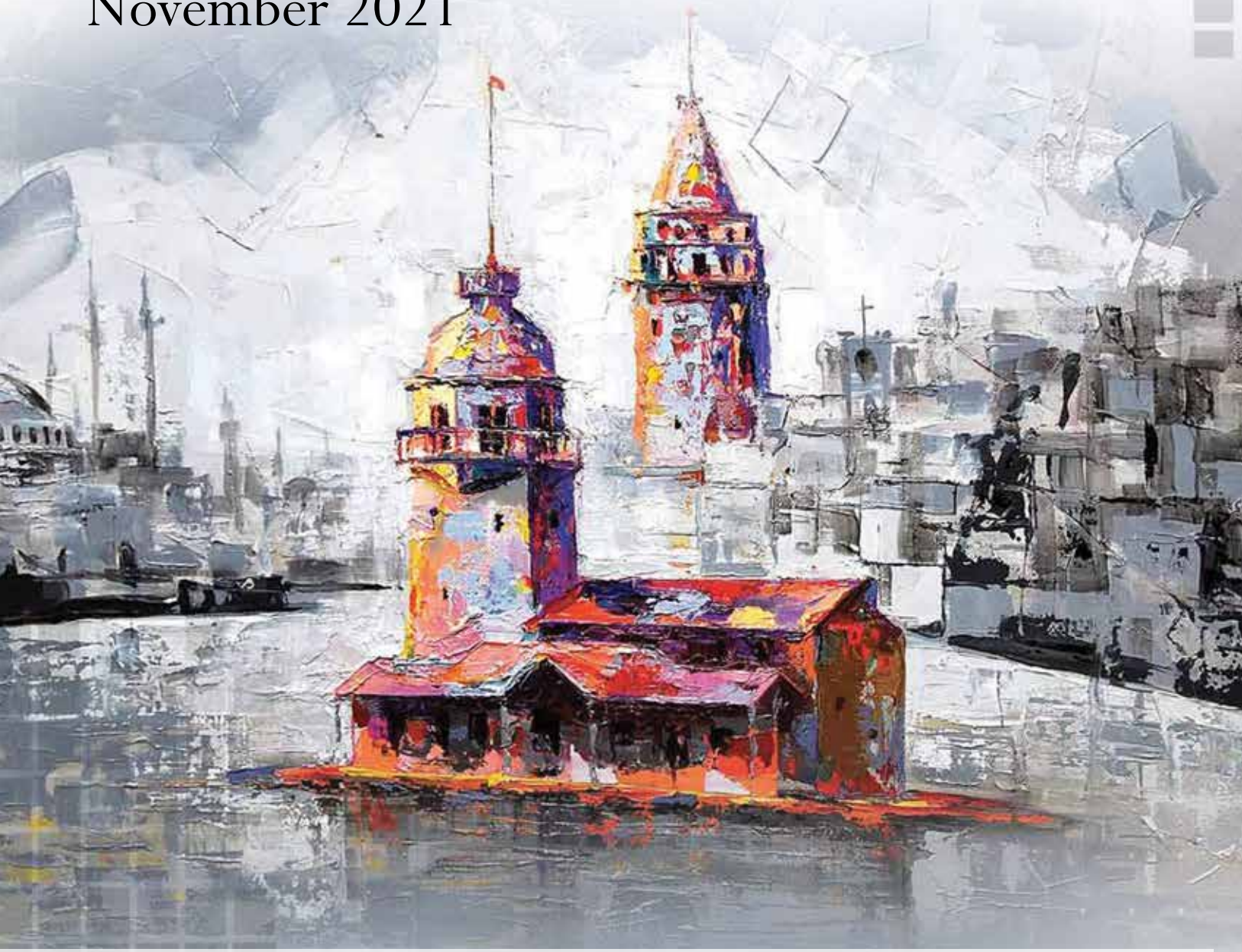
Yararlanabilecek Rehber Kitaplar

1. Reçete Yazma Rehberi, Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, Ocak 2000, Aydoğdu Ofset, Ankara (Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1994 yılında yayınlanan "Guide to Good Prescribing" adlı kitaptan çevrilmiştir.
2. Eğiticilere Yönelik Reçete Yazma Rehberi, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Onur Matbaacılık, Ankara (Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2001 yılında yayınlanan kitaptan çevrilmiştir.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri 2003, Gökçe Ofset Ltd. Şti., Ankara
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2008, Özkan Matbaacılık-Gazetecilik San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara

WAC 2021 Istanbul
World Allergy Congress

Istanbul, TURKEY

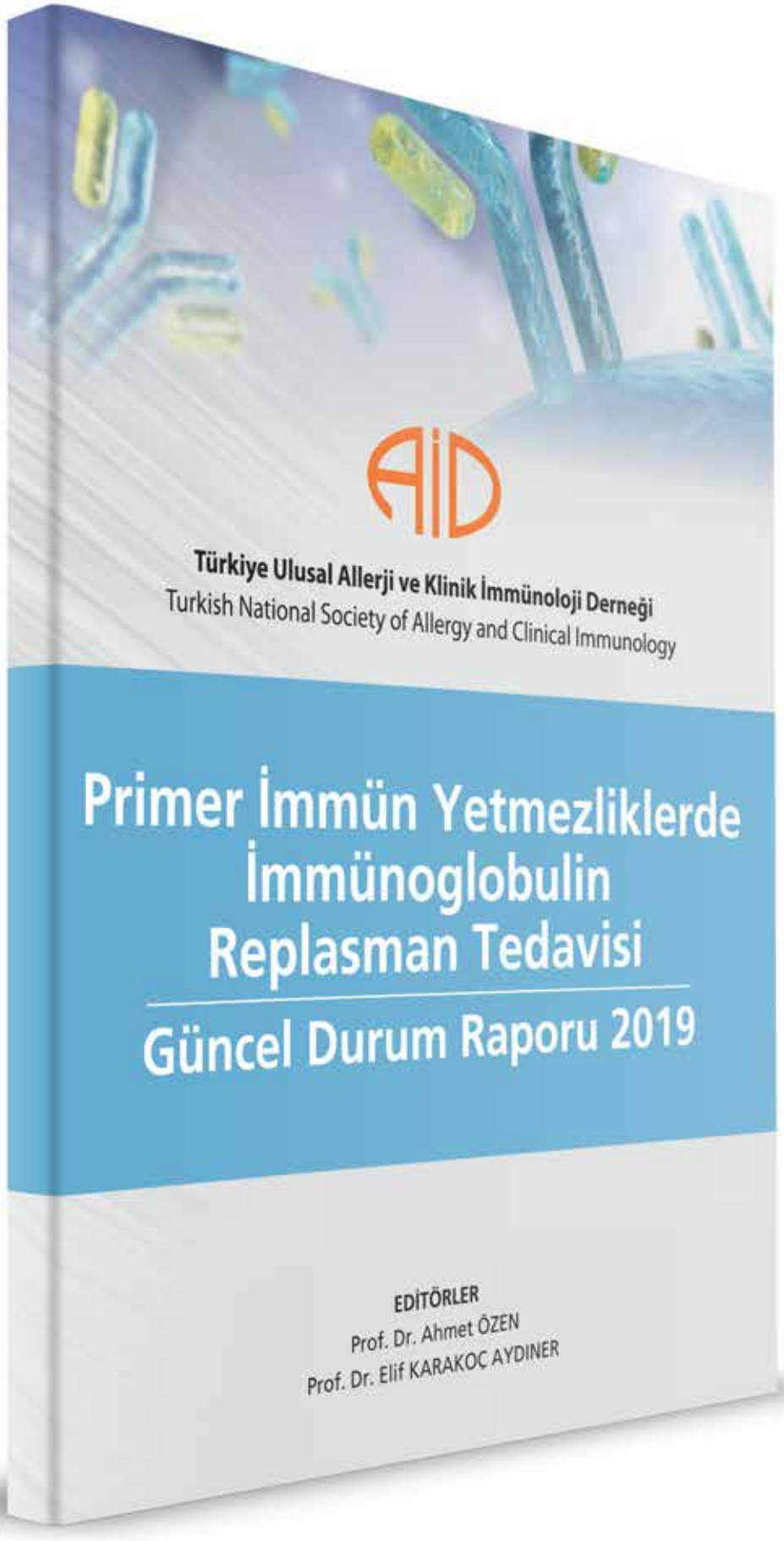
November 2021



WORLD ALLERGY ORGANIZATION
A World Federation of Allergy, Asthma & Clinical Immunology Societies

TURKISH NATIONAL SOCIETY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

TNSACI Secretariat
Mustafa Kemal Mh. 2124 Sk. No:16/3-4
Çankaya, Ankara, TURKEY


Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology
Primer İmmün Yetmezliklerde İmmünoglobulin Replasman Tedavisi
Güncel Durum Raporu 2019
EDİTÖRLER
Prof. Dr. Ahmet ÖZEN
Prof. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

Besin Yükleme Testleri: Türkiye Ulusal Rehber 2019

EDİTÖR
Prof. Dr. Cansın SAÇKESEN

www.aid.org.tr

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Mustafa Kemal Mahallesi, 2124 Sokak, Yaşam İş Merkezi No:16/3
Söğütözü, Çankaya, Ankara
Tel: (312) 219 66 31 Faks: (312) 219 66 57
E-posta : sekreter@aid.org.tr
www.aid.org.tr

ISBN: 978-605-82019-5-8