

Çocuklarda ilaç alerjileri

Drug allergies in children

Nihat Sapan, Belgin Aktaş

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı Bursa, Türkiye

Özet

İlaç alerjisi, diğer alerjik hastalıklar ile karşılaştırıldığında en ağır klinik tabloya sebep olabilen dolayısı ile ihmalinde hayatı tehdit edebilen çok önemli bir durumdur. Kliniği hafif bir ürtikerden anafilaksiye kadar geniş bir aralıkta görülerek, diğer bütün alerjik hastalıkların bulgularını gösterebilir. Alerjik ilaç reaksiyonlarının önemli sonuçlarından biri ileride daha az etkili, daha pahalı veya daha toksik ilaçların kullanımına neden olmasıdır. Eksiksiz bir hikaye tedavi yaklaşımında çok önemlidir. Laboratuvar testlerinin ilaç alerjisi yönetimindeki rolü çok sınırlıdır. Tanıyı doğrulayıcı testler varsa, hastaların alerjik durumunu saptamak için uygulanmalıdır. Bu testler yoksa, önceki reaksiyona bağlı olarak aşamalı uyarı ve duyarsızlaşma uygulanabilir. Hasta ve hekimin eğitimi tedavinin önemli bir parçasıdır. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 84-9*)

Anahtar sözcükler: İlaç alerjisi, patojenez, tanı, yaklaşım

Summary

Drug allergy when compared with other allergic diseases can be the cause of most serious reactions and in the absence of true diagnosis fatal outcome can be accepted. In clinical practice, a wide range of symptoms from mild urticaria to anaphylaxis can be seen so that it can mimic the symptoms of all allergic disease. One of the significant consequences of allergic drug reactions is causing the use of less effective, more expensive or more toxic drugs in the future. A thorough history is essential to the management of drug allergy. Laboratory testing has a very limited role in the management of drug allergy. Confirmatory tests, if available, should be used to determine the allergic status of the patient. If these tests are not available, depending on the type of clinical reaction previously demonstrated, a graded challenge or desensitization may be considered. Education of the patient and primary care physician is an important component of management. (*Turk Arch Ped 2012; 47: 84-9*)

Key words: Drug allergy, diagnosis, management, pathogenesis

Giriş

Günümüzde teşhis ve tedavi amacıyla kullandığımız ilaçların hızla artışına koşut olarak istenmeyen ilaç reaksiyonlarına daha sık rastlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü bir ilacın tanı, tedavi veya koruma amacıyla uygun dozda kullanımı sırasında oluşan istenmeyen ve zararlı yanıtı ilaç ters etkisi olarak tanımlamaktadır (1). İlaç reaksiyonları immün ve immün olmayan mekanizmalarla gelişir. Dünya Alerji Organizasyonu oluşumunda IgE veya T hücre aracılıklı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yer aldığı ilaç reaksiyonlarını ilaç alerjisi olarak tanımlamaktadır (2).

İstenmeyen ilaç reaksiyonları Tip A (beklenen ya da duyarlı olmaksızın herkeste görülebilen) ve Tip B (sadece duyarlı olan

az bir grup insanda görülen ve beklenmeyen) olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır (Tablo 1). Tip A reaksiyonlar ilacın farmakolojik etkisiyle ve dozu ile ilişkilidir ve ilaç zıt etkilerinin %80'ini oluştururlar. İlaçların yüksek doz kullanımı, farmakolojik yan etki, dolaylı etki ve ilaç-ilaç etkileşimi bu gruptandır. Tip B reaksiyonlar ilacın bilinen farmakolojik etkisiyle ilişkili olmayan, dozdan bağımsız olarak meydana gelen reaksiyonlar olup, reaksiyonların %20'sini oluşturur. Alerjik, yalancı alerjik ve idiyosenkrazik ilaç reaksiyonları bu gruba girmektedir (3).

İlaç alerjilerinin sınıflandırılmasında alta yatan immüno-patogeneze göre sınıflama yapıldığı gibi tanısız yaklaşımda sıklıkla reaksiyonların çıkış zamanına göre de sınıflandırma yapılmaktadır. İlaç alımından ilk bir saat sonra çıkan reaksiyonlar "erken=immediate" reaksiyonlar, bir saatten sonra ortaya çıkan

reaksiyonlar “erken olmayan= nonimmedate” reaksiyonlar olarak tanımlanır. Erken reaksiyonlarda IgE aracılı Tip I ve anafilaktoid mekanizmalar sorumluyken, erken olmayan reaksiyonlarda asıl olarak Tip II, III ve IV aşırı duyarlılık mekanizmaları sorumlu olmakla birlikte Tip I reaksiyonun da rolü araştırılmalıdır (2).

İstenmeyen ilaç reaksiyonları hastanede yatan hastalarda %10-20, poliklinik hastalarında ise %25 olarak bildirilmiştir (4-6). İlaç reaksiyonlarının sadece %6-10'u alerjik ilaç reaksiyonlarına bağlıdır. Çocukluk yaş grubunda ilaç reaksiyonları ile ilgili veriler çok kısıtlı olmakla beraber, yapılan bir çalışmada çocukluk yaş grubunda hastaneye başvuruların %2,09'unda, polikliniğe başvuruların %1,46'sında, yatan hastaların ise %9,53'ünde ilaç reaksiyonlarının sorumlu olduğu gösterilmiştir (7). Türkiye'de ilaç reaksiyonları ve alerjilerinin sıklığı ile ilgili ayrıntılı veriler olmamakla birlikte 6-9 yaş arası çocuklarda, ailelerin bildirdiği ilaç alerjisi sıklığı %2,8 olarak bulunmuştur (8).

En sık alerjiye neden olan ilaçlar beta laktam antibiyotikler ve steroid dışında antiinflamatuvar ilaçlardır (9). Bunların dışında diğer sık olarak alerjiye neden olan ilaçlar radyokontrast maddeler, nöromusküler bloke edici ajanlar ve anti epileptiklerdir. Yerel anestezi ajanları ile beta laktam dışı antibiyotiklerle alerji daha nadirdir.

Patojenез

İlaç alerjilerinde Gell ve Coombs'un sınıfladığı dört tip immünolojik mekanizma rol oynamaktadır (Tablo 2). Bazen birden fazla alerjik mekanizma olaya katılmakta ve hatta alerji dışı mekanizmalar alerjik mekanizmalarla birlikte görülebilmektedir. IgE aracılığıyla gelişen Tip I reaksiyonlar en sık karşılaşılan reaksiyon grubudur. Burada ilaçla mast hücre veya bazofil üzerindeki spesifik IgE'nin bir araya gelmesi ve bunu izleyerek histamin, lökotriyenler gibi etkili araçların salınımı ile anafilaksi, ürtiker, larinks ödemi, anjiyoödem, hipotansiyon ve bronkospazm belirtilerine neden olur. Tip II ve Tip III mekanizmalar kompleman aracılıdır ve daha az görülürler. Tip II reaksiyonda ilaca karşı IgG antikor bulunur ve anemi, trombositopeni gibi bulgular vardır. Tip III reaksiyonda ilaç veya metaboliti ve bunlara karşı gelişen spesifik IgG ve IgM antikorların oluşturduğu kompleksler postkapiler venüllerde birikirler. Çoğu deri bulguları şeklinde karşımıza çıkan Tip IV reaksiyonda ise ilaca duyarlılık kazanmış T-lenfositler aracılığı ile oluşur (10).

Tip IV reaksiyonlar artık dört ayrı gruba ayrılmıştır. Tip IVa reaksiyonlarda Th1 hücreler uyarılmakta ve IFN-γ ve TNF-γ salgılayarak makrofaj ve monositleri uyarmaktadır. Th2 hücrelerin

Tablo 1. İstenmeyen ilaç reaksiyonlarının sınıflaması

Tip A reaksiyonlar	Örnekler
Yüksek doz	Karaciğer yetersizliği (asetaminofen)
Yan etki	Baş ağrısı, bulantı (metilksantinler)
Dolaylı etkiler	Antibiyotik kullanımı sonrası ishal gelişimi
İlaç etkileşimi	Makrolidlerin teofilin düzeyini arttırması
Tip B reaksiyonlar	
Entolerans	Tek doz aspirin ile kulak çınlamasının gelişmesi
İdiyosenkrazi (farmakogenetik)	G6PD eksikliğinde antioksidan ilaçlarla anemi
İmmünolojik ilaç reaksiyonları	Beta laktamlar ile anafilaksi

Tablo 2. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sınıflaması (Gell ve Coombs)

Tip	Mekanizma	Klinik bulgular
I	Anafilaktik (IgE aracılı)	Akut anafilaksi, ürtiker
II	Kompleman aracılı sitoliz (IgG/IgM)	Hemolitik anemi, trombositopeni
III	İmmün kompleks aracılı	Serum hastalığı, ilaç ateşi Bazı cilt erüpsiyonları ve vaskülitler
IV	Gecikmiş veya hücresele aşırı duyarlılık	Kontakt dermatit “Morbilliform” erüpsiyonlar İntertisyel nefrit SJS/TEN Hepatit

rol aldığı Tip IVb reaksiyonda IL-5 ile eozinofilik enflamasyon oluşmaktadır. Tip IVc reaksiyonda ise CD8+ sitotoksik T lenfositler perforin ve granzim B gibi enzimler salarak doğrudan hücre lizisine neden olmaktadır. Nötrofilik enflamasyonla seyreden Tip IVd reaksiyonda da T lenfositlerden salınan CXCL-8 nötrofillerin yaşam süresini uzatırken, GM-CSF ise nötrofil apoptozunu önleyerek enflamasyona katkıda bulunmaktadır (11).

İlaçlar immün sistemi nasıl uyarırlar?

İlaçların antijenik olma özellikleri kimyasal yapıları ile ilişkilidir. Moleküler ağırlığı 1000 D'den büyük olan ilaçlar, örneğin L-asparaginaz, heterolog antiserumlar ve insülin, doğrudan immün yanıtı uyatarak aşırı duyarlılık reaksiyonlarını başlatabilirler. İlaçların çoğu 1000 D'den düşük moleküler ağırlıkta basit organik bileşiklerdir. Bunların immünojenik olabilmesi için metabolize olup biyoaktif hale gelmelidir. Daha sonra bunlar plazmadaki yüksek moleküler ağırlıklı taşıyıcı bir protein ya da hücre yüzeylerindeki büyük molekül yapılarına kovalan olarak bağlanır. Bu olay "haptenezasyon" olarak tanımlanır (12,13). Buna en iyi örnek penisilin grubu antibiyotiklerdir.

Ancak ilaçların çoğu için doğrudan haptenezasyon reaksiyonu gerçekleşemez. Bu ilaçların, karaciğer veya başka bir yerdeki metabolizması sonucu oluşan reaktif ara ürünler haptenez görevi görür ve büyük molekül ağırlıklı proteinlere bağlanırlar (3). Buna da en iyi örnek sulfonamid grubu antibiyotiklerdir.

Bunların dışında bazı ilaçlar herhangi bir tanıtıcı ara moleküle ihtiyaç olmadan T hücre almına (reseptörüne) (TCR) bağlanarak T hücreyi doğrudan uyarır ve immün yanıt oluşturur, Pİ (pharmacological interaction) olarak adlandırılan bu durumda ilaçla daha önceden karşılaşma gerekli değildir. Bu mekanizma özellikle T hücre aracılıklı deri reaksiyonlarında yer alır (14).

İlaç alerjilerinde risk etmenleri

İlacın moleküler ağırlığının fazla olması ve yapısının karmaşık olup saf olmaması riski artırır. İlacın verilme sıklığı da önemli bir risk etmenidir. Uzun süreli kullanımlarda ilacın aralıklı ve tekrarlayan dozlarda verilmesi devamlı kullanıma göre alerji gelişim riskini artırır. Ayrıca ilacın verilme yolu da önemlidir. Yerel uygulamalar damar uygulamalarından, damar uygulamaları ise ağız uygulamalarından daha fazla duyarlanmaya yol açmaktadır (3,4).

Kişiyeye ait risk etmenleri değerlendirildiğinde ilaçla temas sayısı arttıkça duyarlanma artacağından, risk çocuklarda erişkinlere göre daha azdır. Kadınlarda ilaç alerjileri erkeklerden iki kat daha fazladır. İlaçları metabolize eden enzimlerdeki genetik polimorfizm; ailesel genetik yatkınlık; kişide immün yetmezlik, AIDS, EBV enfeksiyonu gibi bazı hastalıklar ilaç alerjisi riskini arttırmaktadır. Ayrıca kişide karaciğer ve böbrek yetersizliği varlığında ilacın metabolizması ve vücuttan atılımı bozulacağından alerji görülme olasılığı artar (3,4).

Ayrıca ilaç alerjisi gelişiminde kişinin atopik olması, riski arttırmaz (15). Beta laktam dışı antibiyotik alerjisi olanlarda,

penisilin alerjisi gelişme olasılığı daha yüksektir. Beta laktam alerjisi olanlarda, beta laktam içermeyen ilaçlara karşı alerji riskinin 10 kat artabileceği ileri sürülmüştür (16).

Alerji dışı (yalancı alerjik) aşırı duyarlılık reaksiyonları

Bulguların tamamen alerjik mekanizmaları düşündürdüğü ancak immünolojik bir nedenin gösterilemediği reaksiyonlardır. Burada IgE'den bağımsız olarak, mast hücrelerinden aracı salınımı ile belirgin, yaygın erken tipte gelişen reaksiyonlardır. Gerçek alerjik reaksiyonların tersine, belirli bir duyarlanma süresine geçmesine gerek kalmadan ilacın ilk dozunda da bu reaksiyonlar oluşabilir. Opiyatlar, vankomisin, radyokontrast maddeler, aspirin ve diğer steroid dışı antiinflamatuar ilaçlar bu şekilde ürtiker, anjiyoödem ve hatta anafilaksi benzeri klinik tablolara neden olurlar (3,17).

İlaç alerjilerinde klinik bulgular

İlaç alımı ile ilişkili olarak belli bir organda veya sistemik bulgular olabilir (Tablo 3). İlaçlara bağlı alerjik reaksiyonlar içerisinde en sık deri bulguları gözlenir. Deri bulguları arasında en sık makülopapüler ilaç erüpsiyonu görülür. Ürtiker ve anjiyoödem genellikle ilaç alımını takiben ilk saatler içinde

Tablo 3. İlaç alerjilerinde klinik bulgular

Organa özgü reaksiyonlar	Klinik bulgular
Deri	Ekzantem, ürtiker/anjioödem, ilaç erüpsiyonu, püstüller, büllöz lezyonlar, SJS, TEN, kutanöz lupus
Hematolojik	Hemolitik anemi, trombositopeni, granulositopeni
Karaciğer	Hepatit, kolestatik sarılık
Akciğer	Pnömoni, fibroz
Böbrek	İnterisyel nefrit, membranöz glomerülonefrit
Çoklu Organ Reaksiyonları	
Anafilaksi	Ürtiker/anjioödem, bronkospazm, sindirim sistemi belirtileri, hipotansiyon
DRESS	Deri döküntüleri, ateş, eozinofili, karaciğer yetersizliği, lenfadenopati
Serum hastalığı	Ürtiker, artralji, ateş
SLE	Artralji, miyalji, ateş, halsizlik
Vaskülit	Deride veya viseral

SJS: Stevens-Johnson Sendromu
TEN: Toksik epidermal nekrolizis

ortaya çıkarlar. Makülopapüler ilaç erüpsiyonu ise genelde birkaç gün sonra ortaya çıkar. Derideki ilaç reaksiyonlarının daha ağır formları Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz ve ekfoliyatif dermatittir. Bunlar uygun tedavi edilmedikleri takdirde yaşamı tehdit eden durumlardır (18,19). Hastanede yatan hastalarda gelişen ilaç alerjilerinin %96'sında deride döküntü, %30'unda ise sistemik belirtiler görülmüştür. En ciddi ilaç reaksiyonları olan SJS, toksik epidermal nekrolizis (TEN) ve ekfoliyatif dermatit ise hastaların %5,2'sinde gözlemlenmiştir (20).

Drug Rash with Eosinophilia and Systemic symptoms (DRESS) sendromu, hayatı tehdit eden çoklu organ enflamasyonu olan derideki diğer bir ilaç reaksiyonudur. DRESS'in diğer alerjik ilaç reaksiyonlarından farkı, reaksiyonun tedavi başlangıcından genellikle 2-8 hafta kadar geç başlaması ve belirtilerin sorumlu ilaç kesildikten sonra bile haftalar ya da aylarca devam edebilmesidir (21).

Klinikte en çok korkulan durum ilaca bağlı anafilaksi ve ölüm gelişmesidir. Aylık benzatin penisilin G kullanan 1790 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %3,2'sinde penisiline bağlı reaksiyon, %0,2'sinde anafilaksi ve %0,05'inde ölüm gözlemlenmiştir. Enjeksiyon sayılarına göre ise 10 000 enjeksiyonun 19'unda reaksiyon, 10 000 enjeksiyonun birinde anafilaksi ve 100 000 enjeksiyondan üçünde ölüm bildirilmiştir (22).

İlaç alerjilerinde tanı

İlaç alerjilerinde tanı son derece zahmetli ve zor karar verilebilen bir süreçtir. Bu durumun en önemli nedenleri; hastanın aynı anda birden fazla ilaç kullanıyor olabilmesi, altta yatan hastalığın klinik belirtilerinin ilacın oluşturduğu belirtilerle benzerliği, hastanın yanlış veya eksik bilgi veriyor olması, ayrıca tanı testlerinin sınırlılığı ve birçok merkezde yapılabilişliğinin sınırlı oluşudur. Özellikle çocukluk yaş grubunda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan birçok virüs döküntüye neden olarak ilaç alerjisi tanısında karışıklığa neden olmaktadır. Burada belirleyici noktalardan biri döküntüye kaşıntının eşlik etmemesidir. Ayrıca döküntüye boğaz ağrısı, lenfadenopati ve ateş eşlik ediyorsa bu durum sıklıkla enfeksiyona işaret etmektedir. Yapılan bir çalışmada alerji kliniğine yönlendirilen hastaların sadece %23'ünde gerçek ilaç alerjisi saptanmıştır (23). Çocuklarda yapılan bir çalışmada ilaç alerjisi öyküsü veren hastalarda tanısız testler yapılmış ve hastaların %94'ü ilacı tolere etmiştir (24).

Öykü

Klinik tablonun ilaç alerjisine ait olup olmadığını saptamak için ayrıntılı bir öykünün büyük önemi vardır. Öykünün uygun ve yeterli bir şekilde alınabilmesini kolaylaştırabilmek için Avrupa İlaç Alerjisi Çalışma Grubu (European Network for Drug Allergy, ENDA), özgül bir anket formu hazırlamıştır (25,26).

Öyküde en önemli temel nokta, hastada oluşan reaksiyonun bilinen aşırı duyarlılık reaksiyonlarından hangisi ile uyumlu

olduğuna karar verilmesidir. Bunu belirledikten sonraki aşama ise tanı için yapılacak teste karar verilmesidir (3).

In vivo tanısız testler

Testin seçiminde reaksiyonun tipi ve ortaya çıkış süresi önemlidir. İlk bir saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlarda "prick" ve deri içi testler, bir saatten sonra ortaya çıkan reaksiyonlarda deri yama testi yapılmalıdır. Deri "prick" ve deri içi testler IgE aracılı erken reaksiyonları gösterirken, daha geç ortaya çıkan reaksiyonlarda deri yama test veya geç okunan deri içi testler ile T hücre aracılı gelişen reaksiyonlar saptanmaktadır (27). Testler reaksiyondan en erken dört-altı hafta sonra uygulanmalıdır. Test sırasında ilacın önerilen iritan olmayan dozları uygulanmalıdır. Pozitif deri testi kişinin IgE aracılı reaksiyonlar için risk altında olduğunu belirleyebilir, ancak negatif deri testi reaksiyon gelişme olasılığını dışlamaz (28).

İlaç uyarı testleri, şu an için ilaç alerjisi tanısında en duyarlı testlerdir. Deri testleri veya in vitro testler ile sonuca ulaşılamamışsa, ancak yoğun bakım olanaklarının olduğu merkezlerde uygulanmalıdır (29). Uyarı testleri ciddi anafilaksi, SJS ve TEN gibi ciddi deri lezyonlarının geliştiği hastalarda yapılmaktadır (30). Başlangıç dozu daha önce gelişen reaksiyonun şiddetine göre terapötik dozun 1:10 000 ile 1:10 arasında ve dozlar arası süre en az 30 dakika olmalıdır. Negatif test ilacın gelecekte sorunsuz tolere edileceği anlamına gelmediği gibi, pozitif deri testi de ömür boyu sürecek bir aşırı duyarlılığı göstermez (29).

In vitro tanısız testler

Erken tip reaksiyonların tespitinde deri testlerine bir seçenek olarak ilaca özgül IgE ölçümü yapılabilir. Penisilinler, insülin, kas gevşeticiler ve kinolonlar gibi sınırlı sayıda ilaç için bakılabilir. Duyarlılığı düşük olmakla birlikte son yayınlar daha çok öyküde anafilaksi olan olgularda pozitif olduğu yönündedir (31). İlacın sadece kendisinin değil, metabolitlerinin de alerjen olabilmesinden dolayı özgül IgE ölçümünün değeri azalmaktadır. Penisilin majör determinant (PPL) için bakılan penicilloyl-IgE için duyarlılığın, cilt testi ile karşılaştırıldığında %65-85; cilt testi ve ilaç uyarı testi birlikteliği ile karşılaştırıldığında %32-50 olduğu bildirilmiştir (31,32). Minor determinant penisilin IgE antikorları saptanamamaktadır.

Flow sitometri ile bazofil uyarı testi (FAST), bazofillerin aktive olduğunda yüzey markerları olan CD63, CD203c ve CD69 gibi belirleyicilerin ölçümü esasına dayanır. Flow sitometri ile bazofil uyarı testi, penisilin, aspirin/NSAI ve nöromusküler ilaç tanılarında incelenmiştir (33). İlaç alerjisi değerlendirmesinde duyarlılığı %36-97,7, özgüllüğü %90-95 olarak bildirilmiştir (34).

Hücrel alerjen uyarı testi (CAST), alerjenle uyarım sonrası bazofillerden salgılanan LTC4-LTD4-LTE4 ölçümü esasına dayanmaktadır. Hücrel alerjen uyarı testi, yönteminin duyarlılığı beta-laktam antibiyotikler için %43, özgüllüğü ise %79 olarak bildirilmiştir (35).

Akut alerjik durumlarda mast hücre veya bazofil aktivasyonunu düşündüren serum mast hücre β triptaz (>1ng/ml) veya plazma histamin (>10 nmol/L) düzeyi tespit edilebilir (36). Ancak hemodinamik değişiklikleri olmayan hafif tip anafilaksilerde yalnızca negatif olabilmektedir (37).

Geç tip ilaç reaksiyonlarının tespitinde ilaca özgül IgG, IgA ve IgM ölçümlerinin kullanımı önerilmez. Ancak Tip II immün mekanizma ile oluşan ilaç immünsitopenisinde bakılabilirler. Tip III reaksiyondan şüphelenildiğinde serum kompleman C3 ve C4 veya total hemolitik kompleman (CH50) bakılabilir. Tip IV reaksiyonlarda ise lenfosit transformasyon testi yapılabilmektedir. Bu testte, kuşku edilen ilacın toksik olmayan miktarı ile karşılaştırılan hasta lenfositlerinin çoğalması ölçülmekte, ilaca özgül T-hücre klonlarının çoğalmasındaki artış T-hücrelerinin o ilaca duyarlanması olarak yorumlanmaktadır (38). Beta-laktam antibiyotiklere geç tip reaksiyon öyküsü olan hastalarda yapılan çalışmada, testin duyarlılığı %78, özgüllüğü %85 olarak bulunmuştur (39). Son yıllarda sadece periferik kandan değil, cilt lezyonlarından alınan T-lenfositleri ile daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir (40,41).

Sonuç olarak; ilaç alerjisi tanısını koymada duyarlılığı %100 olan tam bir tanı yöntemi yoktur. Tanı koyma aşamasındaki bu zor süreçte aşağıda verilen akış şeması yardımcı olabilir (Şekil 1).

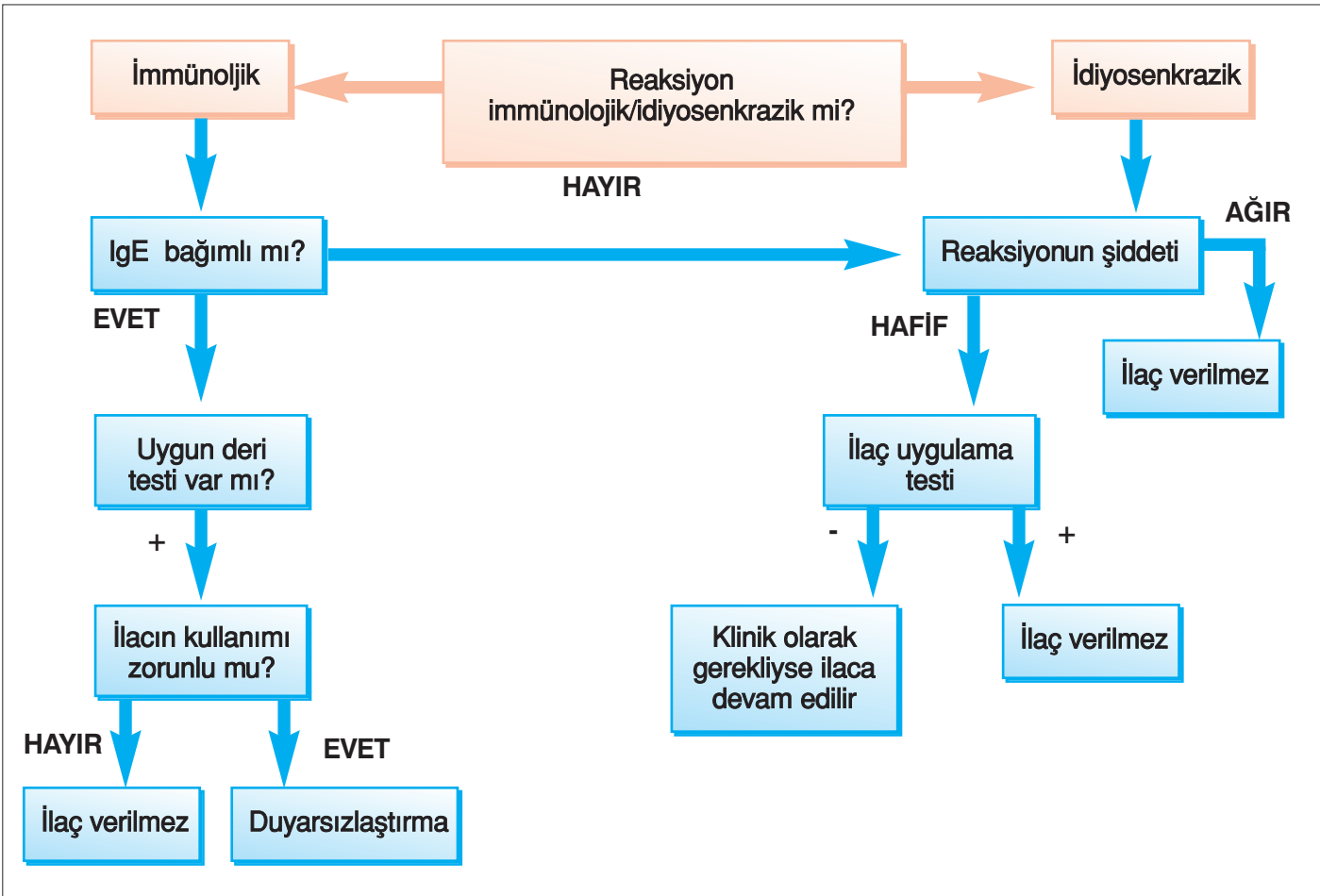
Tedavi

İlaç alerjilerinin akut tedavisi suçlanan ilacın kesilmesi ve aktif lezyonun durumuna göre gerekli medikal tedavi uygulanması şeklindedir. Ancak bu hastalarda uzun dönemli yaklaşım planı yapmak son derece önemlidir.

İlaç alerjisi olan hastalar akılcı ilaç kullanımı konusunda eğitilmesi gerekmektedir. Bu hastalara tıbbi alarm takıları önerilerek, reaksiyon tanımladığı ilaçla çapraz reaksiyona neden olabilecek ilaçların listesi hastaya verilmelidir. En önemli noktalardan biri de sağlık kuruluşuna her başvurduğunda ilaç alerjisinin olduğu bilgisini vermelidir.

Bu hastalara başka ilaç seçeneğinin sunulması gerekmektedir. Etkin ve güvenli olduğu bilinen, kimyasal yapısı reaksiyona neden olan ilaçtan farklı başka bir ilacın verilmesi, aşamalı uyarı şeklinde yapılmalıdır.

Bir ilaca karşı IgE kaynaklı duyarlılığı olduğu kanıtlanmış bir kişinin, reaksiyona neden olan ilacı mutlaka kullanması gerektiğinde, duyarlılığı ortadan kaldırmak için duyarsızlaştırma yoluna başvurulur. Bu süreçte geçici, ilacın kesilmesine kadar devam eden bir tolerans sağlanır (42). Duyarsızlaştırma da mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, mast hücre/bazofil



Şekil 1. İlaç alerjisi olan hastaya yaklaşım

yüzeyinde almaçların ilacın sık aralıklarla ve artan dozlarda verilmesiyle ilaca doyması sonucu sinyal ileti yollarının yok edilmesi şeklinde açıklanmaktadır (43). Duyarsızlaştırmaya tedavi edici dozun 1/100 000-1/10 000 dozlarında başlanarak 15 dakika aralarla doz iki katına çıkarılarak hedef doza ulaşılır. Bu doza ulaşıldıktan sonra tedaviye kesintisiz şekilde devam edilmelidir. İlacın kesilmesinden 24-48 saat sonra duyarsızlaşmanın ortadan kalkacağı unutulmamalıdır (42).

Kaynaklar

1. World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital. Geneva: The Organization, 1996.
2. Johansson SG, Bleber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
3. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis. Middleton's allergy: principles and practice: 7th Ed. China: Elsevier, 2009:1205-26.
4. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309-16.
5. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
6. Ghandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003;348:1556-64.
7. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in pediatric in/out patients: a systemic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77-83.
8. Orhan F, Karakaş T, Cakir M, et al. Parental-reported drug allergy in 6-to 9-yr old urban school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:82-5.
9. Fiwzenson-Albala F, Auzeur V, Mahhe E, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003;149:1018-22.
10. Coombs PR, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PR (ed). *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Oxford University Press, 1968:575-96.
11. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity drug reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683-93.
12. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:373-97.
13. Levine BB. Immunochemical mechanisms of drug allergy. *Annu Rev Med* 1966;17:23-38.
14. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:301-5.
15. Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, et al. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy* 1990;45:236-9.
16. Sullivan TJ, Ong RJ, Gilliam LK. Studies of the multiple drug allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:270.
17. Hagan JB. Anaphylactoid and adverse reactions to radiocontrast agents. *Immunol Clin North Am* 2004;24:507-19.
18. Volchok GW. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. *Immunol Clin North Am* 2004;24:357-71.
19. McKenna JK, Lieferman KM. Dermatologic drug reactions. *Immunol Clin North Am* 2004;24:399-423.
20. Thong BU, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:342-7.
21. Peyriere H, Dereure O, Breton H, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006;155:422-8.
22. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. International Rheumatic Fever Study Group. *Lancet* 1991;337:1308-10.
23. Demoly P, Lebel B, Messaad D, et al. Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy. *Allergy* 1999;54:500-6.
24. 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.
25. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54:999-1003.
26. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002;57 Suppl 72:37-40.
27. 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.
28. Ditto AM. Drug allergy. In: Grammer LC, Greenberg PA (eds). *Patterson's allergic diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2002:295-334.
29. Aberer W, Bircher A, Romano A, 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.
30. Greenberg PA. Drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:464-70.
31. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy* 2007;62:47-52.
32. 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.
33. Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, et al. Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy* 2006;61:1028-39.
34. Sanz ML, Gamboa PM, De Weck AL. Cellular tests in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008;14:803-8.
35. Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, Rongier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reaction. *Allergy* 2001;56:688-92.
36. Lin RY, Schwartz LB, Curry A, et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: an emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:65-71.
37. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, et al. Tryptase levels an indicator of mast cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987;36:1622-6.
38. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997;27:175-81.
39. Merk HF, Dorfmueller A, Sachs B, Baron JM. Delayed hypersensitivity reactions. Which test exist? What is the sensitivity and specificity of these tests? *ACI Int* 2002;14:194-8.
40. Hertl M, Merk HF. Lymphocyte activation in cutaneous drug reactions. *J Invest Dermatol* 1995;105(1 Suppl):95S-8S.
41. Friedmann PS, Lee MS, Friedmann AC, Barnetson RC. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy* 2003;33:861-72.
42. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:476-81.
43. Morales AR, Shah N, Castells M. Antigen-IgE desensitization in signal transducer and activator of transcription 6-deficient mast cells by suboptimal doses of antigen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:575-80.