



İnsülin Alerjisi ve İnsülin Alerjisi Gelişen Hastaya Yaklaşım Insulin allergy and the approach to a patient with insulin allergy

Elif Börekci¹

1 Department of Internal Medicine, Bozok University, School of Medicine, Yozgat, Turkey

OZET

Rekombinant insan insülin preparatlarının üretimi ile birlikte insülin alerjisi görülme sıklığı giderek azalmıştır. Ancak bazı vakalarda halen hayatı tehdit edici ciddi durumlara yol açabilmektedir. Değerlendirme, endokrinoloji ve alerji uzmanları ile yakın işbirliğini gerektirir. Bu makaleyi yazmaktaki amacımız insüline karşı gelişen alerjik reaksiyonları güncel bilgiler ışığında tanımlayabilmek ve insülin alerjisi gelişen hastalara yaklaşım ve tedaviyi gözden geçirmektir.

Anahtar Kelimeler: insülin, alerjik reaksiyonlar, diyabet

ABSTRACT

With the production of recombinant human insulin preparation, insulin allergy incidence has declined steadily. However, in some cases still it can lead to serious life-threatening condition. Evaluation requires close collaboration with endocrinology and allergy experts. Our purpose in writing this article is to describe the allergic reactions to insulin with the current knowledge and to review the approach and treatment of patients with insulin allergy.

Key words: insulin, allergic reactions, diabetes

Corresponding Author: Elif Börekci, MD
Address: Bozok University, School of Medicine, Department of Internal Medicine
Yozgat/Turkey

E-mail: elifborekci@mynet.com
Phone: +90 505 643 11 72

Başvuru Tarihi/Received: 28-02-2016
Kabul Tarihi/Accepted: 27-05-2016





GİRİŞ

İnsülin preparatlarına karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının birçok çeşidi tarif edilmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle insülin preparatı içindeki çinko, protamin, meta-krezol gibi katkı maddelerine karşı veya daha az bir kısmı ise insülinin kendine karşı gelişebilmektedir (1). Kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar olmamasına rağmen günümüzde, kullanılan insan insülinleri ve insülin analoglarına karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir (2). İnsüline karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları tüm yaş gruplarında ve tip 1 ya da tip 2 diyabetli tüm hastalarda ortaya çıkabilir. Görülme sıklığı %0.1-3 olarak tahmin edilmektedir (1, 2). İnsülin aşırı duyarlılığı, domuz ve sığır insülinleri yaygın olarak kullanıldığı zamanlarda nispeten daha yaygındı. 1980'lerde başlayan saflaştırma teknikleri ve yüksek saflaştırılmış analog insülinlerin ve insan insülinlerinin kullanımı insüline karşı gelişen lokal ve sistemik alerjik reaksiyonların azalmasına katkıda bulunmuştur (2). Ancak, halen gelişen bu reaksiyonların bazıları hayatı tehdit eden ciddi reaksiyonlardır ve hastanın diyabet tedavisi üzerinde önemli olumsuz etkileri olabilir (3). Alerjik durumun değerlendirilmesi endokrinoloji ve alerji uzmanları ile yakın işbirliğini gerektirir.

Bu makaleyi yazmaktaki amacımız insüline karşı gelişen alerjik reaksiyonları güncel bilgiler ışığında tanımlayabilmek ve insülin alerjisi gelişen hastalara yaklaşım ve tedaviye gözden geçirmektir.

İNSÜLİN ALERJİSİ GELİŞEN HASTAYA YAKLAŞIM

Muhtemel insülin hipersensitivitesi olan hastaya ilk yaklaşımda, hastanın anamnezi çok önemlidir. Enjeksiyon sonrasında gelişen

belirti ve bulguların zamanı, sistemik semptomların olup olmadığı, semptomların zaman içinde kötüleşip kötüleşmediği; reaksiyonun erken tip reaksiyon mu, gecikmiş tip reaksiyon mu olduğunun ayırımı ve durumun ciddiyetini belirleyebilmek açısından önemlidir. Hastanın geçmişte farklı insülinler kullanıp kullanmadığı veya hangi insülinlerin şikayete yol açmadığı mutlaka sorgulanmalıdır. Cilde sınırlı belirti ve bulgular çoğu zaman insülin alerjisinden değil, enjeksiyon bölgesinde iritasyon, atopik dermatit vb. diğer dermatolojik hadiselerden dolayıdır (4-6).

Eğer diğer dermatolojik durumlar dışlandı ise klinisyen gelişen reaksiyonu kategorize etmeye çalışmalıdır.

Enjeksiyon bölgesinde iritasyon:

Çoğu zaman, enjeksiyon bölgelerindeki lokal semptomlar enjeksiyon tekniğinin değiştirilmesi gibi basit önlemler ile kontrol edilebilir. Bu reaksiyonların çoğu enjeksiyon bölgesindeki tahrişten kaynaklanır. Hastanın enjeksiyon tekniğini gözlemlemek teşhis için bilgilendirici olabilir. Enjeksiyon bölgelerini alkolle veya diğer rahatsız edici temizlik malzemeleri ile temizlemekten vazgeçilmeli, enjeksiyon bölgeleri düzenli değiştirilmelidir (6). Sakin bir ortamda doğru bir teknikle enjeksiyon yapılmasına rağmen durum düzelmiyorsa, daha ileri değerlendirme uygundur.

HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARININ TİPLERİ

İnsüline karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonları erken tip reaksiyonlar ve gecikmiş tip reaksiyonlar olarak ikiye



ayrılabilir. Ancak bu ayrımı yapabilmek her zaman mümkün olmayabilir.

Erken tip reaksiyonlar; insülin veya insülin preparatı içindeki katkı maddelerine karşı, genellikle enjeksiyondan sonraki ilk bir saat içinde gelişir (7). Klinik; enjeksiyon bölgesinde görülen eritem, kaşıntı gibi lokal belirtilerden, yaygın kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem hipotansiyon ve anafilaksiye kadar değişebilen ciddiyette olabilir. Erken anafilaktik reaksiyonlar nadirdir ancak, hızlı müdahale ve hastanın monitörizasyonunu gerektirir (8, 9).

Gecikmiş tip reaksiyonlar; genellikle enjeksiyondan sonraki 8-12. saatler arasında görülür, görülme süresi 4-7 güne kadar uzayabilir. Genellikle enjeksiyon bölgesinde egzematöz deri değişiklikleri, indurasyon ve nodüller şeklinde prezente olur (10).

1- ERKEN TİP REAKSİYONLAR

Genellikle enjeksiyondan sonra saniyeler içinde gözlenen, lokal reaksiyonlardan anafilaksi ve ölüme kadar gidebilen bir klinikle prezente olabilen reaksiyonlardır. İnsüline karşı gelişen alerjik reaksiyonların en yaygın tipidir (2, 3, 10).

Erken tip reaksiyonlar immünglobulin E (Ig E) aracılı, insülin veya katkı maddelerine karşı gelişen tip 1 immünolojik reaksiyonlardır (2). Tip 1 reaksiyonda alerji gelişmeden önce duyarlı kişilerde antijen ile sensitizasyon olur. Sensitizasyon ilaca özgü IgE moleküllerinin oluşumu ve mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine, bu moleküllerin bağlanması anlamına gelir. Ancak, insan insülini ile tedavi edilen hastalarda alerjik semptomlar olmadan tedavinin ilk birkaç ayı içinde insülin spesifik IgE antikorları gelişebilir (11).

Duyarlılaşma bir kez olduktan sonra, insülin ile tekrarlayan maruziyetler mast hücreleri ve bazofillerin üzerine Ig E' nin çapraz

bağlanmasına ve histamin ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin salınımına neden olur. İnsülin tedavisindeki kesintilerin erken tip reaksiyon gelişim riskini artırdığı düşünülmektedir (12).

Alerjik semptomların başlangıcı tipik olarak insülin preparatına başladıktan aylar veya yıllar sonradır. Bununla birlikte vaka sunumları şeklinde ilk birkaç enjeksiyondan sonra gelişen veya hastanın daha önce insülin maruziyetini bilmediği alerjik durumlar da bulunmaktadır (13-15). Bu alışılmadık durumlarda, suçlu antijenin hastanın daha önceden maruz kaldığı endojen insülin veya başka bir insülin preparatının determinantı olması muhtemeldir. Bazen de gözlenen lokal semptomlar günler ve haftalar içinde giderek artarak sistemik reaksiyonlara ve anafilaksiye ilerleyebilir (16).

ERKEN TİP REAKSİYONLARDA İLK MÜDAHALE

İnsüline erken tip reaksiyon gelişen hastaya ilk yaklaşım; insülin tedavisini kesmek, semptomatik tedavi, alerji hekimi ile konsülte etmek ve insülin preparatını değiştirmek olmalıdır (17).

Ürtiker veya anjiyoödem gibi durumlarda oral antihistaminikler faydalı olabilir, bazı vakalarda ise sistemik glukokortikoidler gerekebilir (18). Ancak sistemik glukokortikoid kullanımı durumlarında kan şekeri regülasyonunda bozulmalar yaşanabilir. Anafilaksi gelişen hasta ise acilen hospitalize edilmeli ve multidisipliner bir yaklaşım uygulanmalıdır.

İnsülin tedavisine devam edilmesi gereken hastalarda klinisyen farklı bir insülin preparatı veya insülin analogu tercih edebilir. İnsülin analogları insan insülinine alerjik hastalar için bir seçenektir. Örneğin; regüler insüline alerjik iken lispro insülinin ya da kısa ve orta etkili insüline alerjik iken uzun etkili insülinin tolere edilebildiği gösterilmiştir (19). Ancak



hem insan insülini hem de analog insülin preparatları içinde kullanılabilen ortak katkı maddelerine dikkat edilmelidir (20-22). Hastanın daha önce maruz kaldığı insülinler ve kullandığı preparat ayrıntılı bir şekilde irdelenmeli ve suçlu antijeni saptamaya yönelik insülin ve katkı maddeleri ile cilt testleri yapılmalıdır.

Tablo-1: Sık kullanılan insülin preparatları ve içerdikleri yardımcı maddeler

preparat	İnsülin tipi	çinko	protamin	krezol	diğer
Humulin R	İnsan			x	gliserol
Humulin N (NPH)	insan	x	x	x	fenol, gliserol
Humulin M 70/30	insan	X	X	X	fenol, gliserol
Actrapid	insan	x		x	gliserol
Lantus	Analog (glargin)	x		x	gliserol
Levemir	İnsülin detemir	x		x	Fenol, gliserol
Apidra	Analog (glulisin)			x	trometamol
Novorapid	r-DNA insülin aspart	x		x	fenol, gliserol
Humalog	Analog (lispro)	x		x	gliserol
Humalog mix	Analog (lispro)	x	x	x	fenol, gliserol
Novomix 30	İnsülin aspart-protamin kristalleri	x	x	x	fenol

Protamin sülfat balık sperminden elde edilen absorpsiyonu geciktirmek amaçlı insülinle kombine edilebilen bir proteindir. Protamin uzun etkili insülin preparatlarına eklenir ve alerjik reaksiyona sebebiyet verebilir. Önceki protamin maruziyetleri protamin alerjisi için bir risk faktörüdür (24). Protamine erken tip reaksiyonun IgE aracılı veya kompleman aracılı olduğu düşünülmektedir (25, 26). Protamine duyarlı hastalarda cilt testleri protamin alerjisini teşhiste çok başarılıdır (27). Prick cilt testinde protamin sülfat 30 kat yani 333mikrogram/ml ye kadar dilüe edilirken intradermal test için prick testinden 10-100 kata kadar daha fazla dilüe edilmektedir. Çünkü, anafilaksi gelişen bir hastada aşırı hassasiyet mevcuttur, bir

İnsülin preparatları içindeki alerjenler:

Ülkemizde sık olarak kullanılan insülin preparatları ve içindeki katkı maddeleri tablo-1 de gösterilmiştir. İnsan insülinleri(nötral protamin Hagedorn (NPH) ve regüler insülin) ve analog insülinlerin hepsi alerjik reaksiyonlara yol açabilir (5, 23).

vakada 0.03 nanogram / protamin mL doz ile pozitif intradermal test bildirilmiştir (28).

Koruyucu olarak kullanılan krezol, çinko ve insülin enjektörlerinde bulunabilen lateks bir çok insülin preparatında kullanılan ve alerjik reaksiyona yol açabilen diğer katkı maddelerindedir (18, 29).

TEŞHİS

İnsülin alerjisinden şüphelenilen bir durumda insülin veya katkı maddelerine karşı duyarlılığın cilt testleri (prick veya intradermal) veya Ig E bakılarak gösterilmesi ile teşhis konabilir. Ancak teşhis koyarken cilt hastalıkları veya diğer alerjiler gibi durumların mutlaka dışlanması gerekir, çünkü insülin ile



yapılan cilt testlerinin yanlış pozitif sonuçlar verebilmesi muhtemeldir (28, 30). (Figür-1)

ALERJİ TESTLERİ

Ig E ilişkili alerji testleri prick cilt testi, intradermal test ve in vitro testi kapsar.

Cilt testleri (prick test ve intradermal test)

Gelişen erken tip alerjik reaksiyonlarda cilt testlerinin yapılabilmesi için hastanın test öncesi yaklaşık 7 gün kadar bir süre için antihistaminik vb. antialerjik tedaviyi bırakması gerekir. Prick test klinisyenin belirleyeceği şekilde; şüpheli insülin preparatı, diğer tüm insülin preparatları ve katkı maddeleri (krezol, lateks, protamin vb.) kullanılarak yapılabilir. Uygulamada pozitif (10 mg/ml histamin) ve negatif (serum fizyolojik) kontrol kullanılır. Prick testte insülinler dilue edilmeden kullanılır (100 ünite/ml), eğer testin ilk okuması negatif gelirse, intradermal teste geçilir ve insülin 1/100 oranında serum fizyolojik ile seyreltilerek (1 ünite/ml) intradermal testte kullanılır (31).

Prick test ve intradermal test uygulamadan 15 dakika sonra okunur, eğer oluşan kabarıklığın çapı ≥ 3 mm ise reaksiyon pozitif kabul edilir (31).

Bazı durumlarda hastanın öyküsünden ve muayenesinden gelişen reaksiyonun erken tip mi veya geç tip mi olduğu anlaşılabilir. Bu gibi durumlar nedeniyle rutin bir uygulama olmasa da bazı klinisyenler testin 24. ve 48.saatinde de testi okumayı gecikmiş tip alerjik reaksiyonların teşhisinde yararlı görmektedirler (6, 28).

İn vitro alerji testi

Bazı klinisyenler erken tip alerjik reaksiyonun teşhisinde total Ig E, insülin spesifik Ig E, protamin spesifik Ig E, lateks spesifik Ig E düzeylerinin bakılmasını tercih etmektedir (32).

ERKEN TİP İNSÜLİN ALERJİSİ TEDAVİ YÖNETİMİ

Bir insülin preparatına karşı gelişen alerjik reaksiyonda durum dökümanente edilir ve hastaya durum hakkında bilgi verilir. Hastaların eğitimi ve bilgilendirilmesi çok önemlidir. Hastanın kullanmakta olduğu insülin preparatı bırakılarak hastaya uygun olan farklı bir insülin preparatına geçilir. Farklı bir preparata geçilemez veya geçilen yeni preparatla yeterli kan şekeri kontrolü sağlanamaz ise “insüline duyarsızlaştırma” denenebilir. Komplike vakalarda, olgu sunumları şeklinde anti-IgE tedavisi, pankreas nakli veya immünesupresan tedavi denemeleri olduğunu belirten yayınlar vardır (33-35).

İNSÜLİNE DUYARSIZLAŞTIRMA (DESENSİTİZASYON)

Hastaya alerjen ilacın düşük dozdan başlanıp belirli aralıklarla yavaş yavaş artırılarak verilmesine ve böylece efektör hücrelerin dah az reaktif hale getirilip sonuçta hastanın bu ilacı tolere edebiliyor olması işlemine “desensitizasyon” denir (36).

İnsülin preparatını değiştirmek mümkün değilse veya geçilen yeni preparatla kan şekeri regülasyonu sağlanamıyorsa insülin desensitizasyonu düşünülmelidir (37, 38). Desensitizasyonun mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, spesifik T hücrelerinin baskılanması ve anerji gelişimi olduğu düşünülmektedir. Desensitizasyonda muhtemelen insülin spesifik IgE titreleri azalmakta, IgG titreleri artmaktadır (39, 40). İnsülin pompası yoluyla subkutanöz insülin infüzyonu kullanılan desensitizasyon protokolleri yayınlandığı gibi, seri halinde giderek artan dozlarda subkutan insülin uygulamalarını içeren desensitizasyon protokolleri de mevcuttur (38, 41-43).



Literatürde intravenöz insülin ile desensitizasyon yapılan vakalar da vardır (43). Desensitizasyonların çoğu insan insülini ile yapılmakla birlikte, insülin analogları kullanılarak da yapılan desensitizasyonlar bildirilmiştir (44).

Desensitizasyon işleminde başlangıç dozu alerjik semptomların şiddetine göre belirlenir. Genellikle 0,00001 ünite dozda başlanır 1 ünite doza ulaşana kadar her 30 dakikada bir doz 10 kat artırılır. Sonra 2,4,8,12,16,20 ünite dozlar sırasıyla tedavi edici doza ulaşılana kadar uygulanır (3). Bu sırada yakın kan şekeri takibi yapılır. Eğer desensitizasyon sırasında lokal reaksiyon meydana geldi ise beklenir veya reaksiyonun şiddetine göre antihistaminik vb. tedavi uygulanır, semptom ortadan kalkınca aynı dozda tekrar işleme devam edilir. Eğer sistemik reaksiyon gelişir ise işleme ara verilip semptomlar tedavi edilir, semptomlar ortadan kalkınca semptomu neden olan dozun yarısı ile tekrar protokole devam edilir (3).

Desensitizasyon işlemlerinin çoğu başarılıdır. Ancak başarısızlıklar ve etkinin kısa süreli olduğu durumlar da rapor edilmiştir (8, 45). Ağır vakalarda desensitizasyon, prednizolon ile birlikte protokol uygulanarak sağlanabilmiştir (37, 46).

Genel olarak desensitizasyon riskli bir işlem olduğundan ve desensitizasyon sırasında hastada sistemik veya lokal reaksiyon gelişebileceğinden dolayı desensitizasyon işlemi anafilaksi konusunda deneyimli bir ekibin ve ünitenin bulunduğu ortamlarda yapılmalıdır (36).

İNSÜLİN ALERJİSİNDE DİĞER TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Seçilmiş vakalarda ve desensitizasyon işleminin etkisiz olduğu bazı vakalarda her zaman etkili olmasa da omalizumab (anti-Ig E)

ile tedavi bir alternatif olabilir (33). Desensitizasyona dirençli bir vakada mikofenolat mofetil ve omalizumab kullanımını takiben rituximab kullanıldığı rapor edilmiştir (47). Nadiren tercih edilebilecek bir diğer yaklaşım ise pankreas nakli ve immünsupresyon veya adacık hücre naklidir (34, 35).

2- GECİKMİŞ TIP REAKSİYONLAR

Erken tip reaksiyonlar insülin enjeksiyonundan sonraki ilk 1 saat içinde gelişirken, gecikmiş tip reaksiyonlar insülin enjeksiyonundan saatler sonra (6-24 saat) başlayan reaksiyonlardır (3).

En az iki tip gecikmiş tip reaksiyon tanımlanmıştır. Endurasyon ve deri altı nodüller genellikle immün kompleks aracılı tip 3 reaksiyonla ilişkiliyken, egzamatöz cilt değişiklikleri ise tip 4 reaksiyonla ilişkilidir. Hastada gelişen reaksiyonun erken veya gecikmiş tip olduğunun ayırımı yapılamıyorsa cilt testleri yapılarak uzun dönemde okunabilir. Enjeksiyondan sonra 60 dakika içinde gözlenen lezyon erken tip reaksiyonu işaret ederken, 2-24 saat arasında gözlenen reaksiyon gecikmiş tip reaksiyonu işaret eder (3, 48). Etkilenen cilt bölgesinden alınan biyopsi kesin teşhis açısından faydalı olabilir. Bir vakada sistemik glukokortikoid tedavisine yanıt veren bir lökositoklastik vaskülit saptanmıştır (49). Ayrıca granülomatöz reaksiyonlar ve insüline karşı gelişen IgG antikoru ile oluşan immünkomplekslerin dokularda çökmesine bağlı Arthus reaksiyonları da tanımlanmıştır (10, 50).

Enjeksiyon yapılan bölgede gelişen gecikmiş tip reaksiyonlar geçicidir. İnsülin tedavisi devam ettikçe birkaç hafta içinde kendiliğinden kaybolur, ancak 2 aydan uzun süren reaksiyonlarda ayırıcı tanı için cilt biyopsisi gerekebilir (51). Reaksiyon devam eder ve reaksiyona sebep olan spesifik antijen



saptanabilirse bu alerjen maddeyi içermeyen insülin preparatları hastada kullanılmalıdır.

AYIRICI TANI

Erken tip insülin alerjisi ile en sık karışan hastalık akut veya kronik ürtikerdir (6). Ayırıcı tanı için hasta dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır. Mevcut durumun aralıklı epizodlar halinde mi tekrarladığı, yalnızca insülin uygulamalarından sonra mı geliştiği mutlaka sorulmalıdır. Hastalar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, beslenme faktörleri, ya da fiziksel faktörlerin alımı gibi ürtikeri tetikleyen faktörler açısından da sorgulanmalıdır. Şüpheli insülin alerjisi olan 22 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada hastalarının yüzde 59' unda semptomların bir alerjik nedene bağlı olmadığı belirlenmiştir (6).

Gecikmiş tip insülin aşırı duyarlılığı ise prurigo nodularis simpleks subakuta, atopik dermatit alevlenmesi, sedef alevlenmesi, kontakt dermatit vb. gibi pek çok dermatolojik hastalıkla karışabilmektedir (6).

TARTIŞMA

İnsülin alerjisi; insan insülin preparatlarının üretiminden sonra, günümüzde nadir görüle de diyabet tedavi yönetimi açısından halen büyük bir problemdir. Geliştiğinde endokrinolog ve alerji uzmanlarının ortak çalışmasını gerektirir. İnsüline bağlı alerjik reaksiyonların en yaygın görülen şekli Ig E aracılı tip 1 alerjik reaksiyon iken , tip 3 ve tip 4 gecikmiş tip alerjik reaksiyonlar da görülebilmektedir. Farklı insülin preparatlarının denenmesi ile gelişen alerjik reaksiyon ortadan kalkabilir veya insülin preparatına karşı gelişen tip 1 alerjik reaksiyonda, desensitizasyon tedavisi lüzumlu

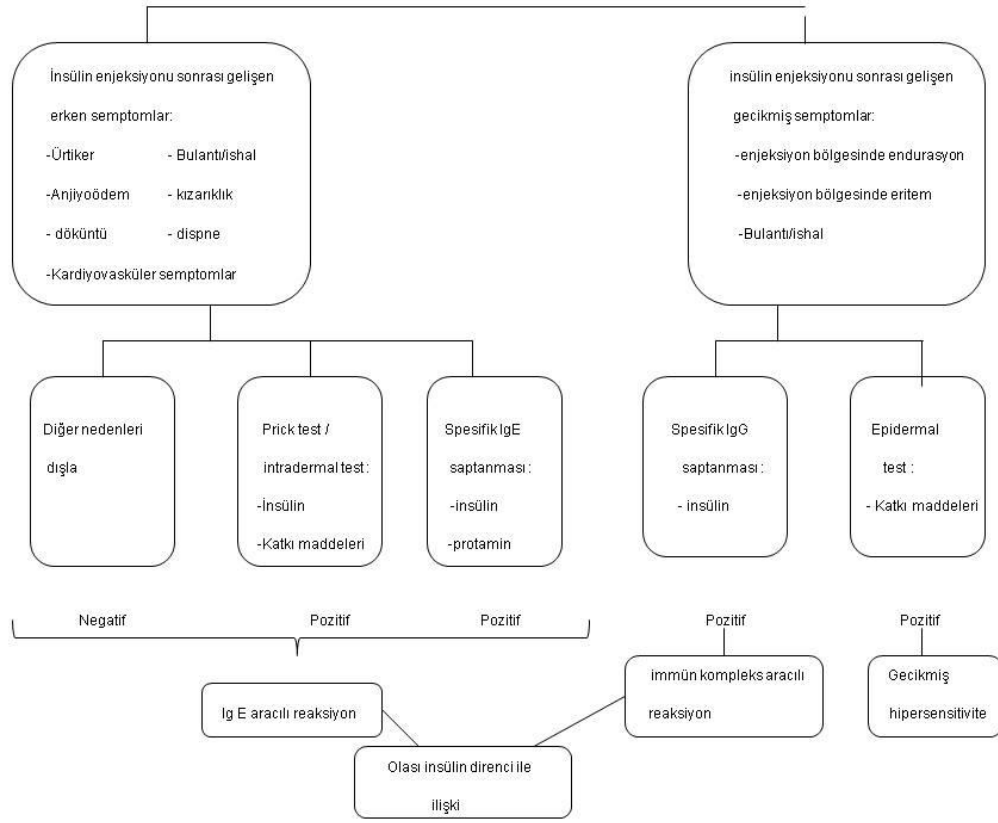
hallerde uygulanabilir. Diğer tedavi seçenekleri arasında antihistaminikler, lokal veya sistemik kullanılan steroidler, immünsupresif ajanlar, hatta pankreas veya adacık hücre nakli yer almaktadır. Ancak akılda tutulması gereken bir diğer konu; pek çok dermatolojik hastalığın erken veya gecikmiş tip insülin hipersensitivitesini taklit edebileceği ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğidir.

KAYNAKLAR

1. Ghazavi MK, Johnston GA. Insulin allergy. Clinics in dermatology. 2011;29(3):300-5.
2. Fernandez L, Duque S, Montalban C, Bartolome B. Allergy to human insulin. Allergy. 2003;58(12):1317-.
3. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. Allergy. 2008;63(2):148-55.
4. Akinci B, Yener S, Bayraktar F, Yesil S. Allergic reactions to human insulin: a review of current knowledge and treatment options. Endocrine. 2010 Feb;37(1):33-9. PubMed PMID: 19876775. Epub 2009/10/31. eng.
5. Grammer L. Insulin allergy. Clinical reviews in allergy. 1986;4(2):189-200.
6. Bodtger U, Wittrup M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases. Diabetic medicine. 2005;22(1):102-6.
7. Hasselmann C, Pecquet C, Bismuth E, Raverdy C, Sola-Gazagnes A, Lobut J-B, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion allows tolerance induction and diabetes treatment in a type 1 diabetic child with insulin allergy. Diabetes & metabolism. 2013;39(2):174-7.
8. Chng H, Leong K, Loh K. Primary systemic allergy to human insulin: recurrence of generalized urticaria after successful desensitization. Allergy. 1995;50(12):984-7.
9. Gonzalo M, Argila D, Revenga F, Garcia J, Diaz J, Morales F. Cutaneous allergy to human (recombinant DNA) insulin. Allergy. 1998;53(1):106-7.
10. Radermecker R, Scheen A. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. Diabetes/metabolism research and reviews. 2007;23(5):348-55.
11. Velcovsky H, Federlin K. Insulin-specific IgG and IgE antibody response in type I diabetic subjects exclusively treated with human insulin (recombinant DNA). Diabetes Care. 1982;5(Supplement 2):126-8.
12. Grammer L. Immunologic reactions to high-molecular weight therapeutic agents. Patterson's Allergic Diseases Baltimore, MD: Lippincot, Williams and Wilkins. 2009:304-6.
13. Kaya A, Gungor K, Karakose S. Severe anaphylactic reaction to human insulin in a diabetic patient. Journal of diabetes and its complications. 2007;21(2):124-7.
14. Patterson R, Lucena G, Metz R, Roberts M. Reaginic antibody against insulin: demonstration of antigenic distinction between native and extracted insulin. The Journal of Immunology. 1969;103(5):1061-71.
15. Alvarez-Thull L, Rosenwasser LJ, Brodie TD. Systemic allergy to endogenous insulin during therapy with recombinant DNA (rDNA) insulin. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 1996;76(3):253-6.
16. Pichler W. Drug hypersensitivity reactions: classification and relationship to T-cell activation. 2007.



17. Rajpar S, Foulds I, Abdullah A, Maheshwari M. Severe adverse cutaneous reaction to insulin due to cresol sensitivity. *Contact Dermatitis*. 2006;55(2):119-20.
18. Wheeler BJ, Taylor BJ. Successful management of allergy to the insulin excipient metacresol in a child with type 1 diabetes: a case report. *Journal of medical case reports*. 2012;6(1):1-4.
19. Blanco C, Castillo R, Quiralte J, Delgado J, Garcia I, de Pablos P, et al. Anaphylaxis to subcutaneous neutral protamine Hagedorn insulin with simultaneous sensitization to protamine and insulin. *Allergy*. 1996 Jun;51(6):421-4. PubMed PMID: 8837667. Epub 1996/06/01. eng.
20. Kumar D. Lispro analog for treatment of generalized allergy to human insulin. *Diabetes care*. 1997;20(9):1357-9.
21. Airaghi L, Lorini M, Tedeschi A. The insulin analog aspart: a safe alternative in insulin allergy. *Diabetes Care*. 2001;24(11):2000-.
22. Moriyama H, Nagata M, Fujihira K, Yamada K, Chowdhury SA, Chakrabarty S, et al. Treatment with human analog (GlyA21, ArgB31, ArgB32) insulin glargine (HOE901) resolves a generalized allergy to human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(2):411-2.
23. Scherthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes care*. 1993;16(Supplement 3):155-65.
24. Chu Y-Q, Cai L-J, Jiang D-C, Jia D, Yan S-Y, Wang Y-Q. Allergic shock and death associated with protamine administration in a diabetic patient. *Clinical therapeutics*. 2010;32(10):1729-32.
25. Porsche R, Brenner ZR. Allergy to protamine sulfate. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 1999;28(6):418-28.
26. Sharath MD, Metzger W, Richerson H, Scupham R, Meng R, Ginsberg B, et al. Protamine-induced fatal anaphylaxis. Prevalence of antiprotamine immunoglobulin E antibody. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1985;90(1):86-90.
27. Weiss M, Chatham F, KAGEY-SOBOTKA A, Adkinson N. Serial immunological investigations in a patient who had a life-threatening reaction to intravenous protamine. *Clinical & Experimental Allergy*. 1990;20(6):713-20.
28. Nowon-gu S. Insulin-induced drug eruptions and reliability of skin tests. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:114-7.
29. Roest M, Shaw S, Orton D. Insulin-injection-site reactions associated with type I latex allergy. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(3):265-6.
30. Jaeger C, Eckhard M, Brendel M, Bretzel R. Diagnostic algorithm and management of immune-mediated complications associated with subcutaneous insulin therapy. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2004;112(8):416-21.
31. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test-European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):3.
32. DeShazo RD, Mather P, Grant W, Carrington D, Frenzt JM, Lueg M, et al. Evaluation of patients with local reactions to insulin with skin tests and in vitro techniques. *Diabetes Care*. 1987;10(3):330-6.
33. Cavelti-Weder C, Muggli B, Keller C, Babians-Brunner A, Biason-Laubert A, Donath MY, et al. Successful use of omalizumab in an inadequately controlled type 2 diabetic patient with severe insulin allergy. *Diabetes care*. 2012;35(6):e41-e.
34. Léonet J, Malaise J, Goffin E, Lefebvre C, Tennstedt D, Vandeleene B, et al. Solitary pancreas transplantation for life-threatening allergy to human insulin*. *Transplant international*. 2006;19(6):474-7.
35. Léonet J, Malaise J, Squifflet JP. Refractory insulin allergy: pancreas transplantation or immunosuppressive therapy alone? *Transplant International*. 2010;23(7):e39-e40.
36. American Academy of Allergy A, American College of Allergy A, Joint Council of Allergy A, Parameters JTFoP. Drug allergy: an updated practice parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2010;105(4):259.
37. Yokoyama H, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Kitagawa Y, Nishizawa Y. Insulin allergy; desensitization with crystalline zinc-insulin and steroid tapering. *Diabetes research and clinical practice*. 2003;61(3):161-6.
38. Moyes V, Driver R, Croom A, Mirakian R, Chowdhury T. Insulin allergy in a patient with Type 2 diabetes successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic medicine*. 2006;23(2):204-6.
39. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *European journal of immunology*. 2003;33(5):1205-14.
40. Mattson JR, Patterson R, Roberts M. Insulin therapy in patients with systemic insulin allergy. *Archives of internal medicine*. 1975;135(6):818-21.
41. Pratt E, Miles P, Kerr D. Localized insulin allergy treated with continuous subcutaneous insulin. *Diabetic Medicine*. 2001;18(6):515-6.
42. Sola-Gazagnes A, Pecquet C, Radermecker R, Piétri L, Elgrably F, Slama G, et al. Successful treatment of insulin allergy in a type 1 diabetic patient by means of constant subcutaneous pump infusion of insulin. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2961-2.
43. Asai M, Yoshida M, Miura Y. Immunologic tolerance to intravenously injected insulin. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(3):307-9.
44. Wu P, Ji C, Wang M, Zou S, Ge W, editors. Desensitization of allergy to human insulin and its analogs by administering insulin aspart and insulin glargine. *Annales d'endocrinologie*; 2013: Elsevier.
45. Frigerio C, Aubry M, Gomez F, Graf I, Dayer E, Kalbermatten Nd, et al. Desensitization-resistant insulin allergy. *Allergy*. 1997;52(2):238-9.
46. Grant W, DeShazo RD, Frenzt J. Use of low-dose continuous corticosteroid infusion to facilitate insulin pump use in local insulin hypersensitivity. *Diabetes care*. 1986;9(3):318-9.
47. Yong PF, Malik R, Arif S, Peakman M, Amiel S, Ibrahim MA, et al. Rituximab and omalizumab in severe, refractory insulin allergy. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(10):1045-7.
48. deShazo RD, Boehm TM, Kumar D, Galloway JA, Dvorak HF. Dermal hypersensitivity reactions to insulin: correlations of three patterns to their histopathology. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1982 Feb;69(2):229-37. PubMed PMID: 7035526. Epub 1982/02/01. eng.
49. Mandrup-Poulsen T, Molvig J, Pildal J, Rasmussen AA, Andersen L, Skov BG, et al. Leukocytoclastic vasculitis induced by subcutaneous injection of human insulin in a patient with type 1 diabetes and essential thrombocytemia. *Diabetes Care*. 2002 Jan;25(1):242-3. PubMed PMID: 11772924. Epub 2002/01/05. eng.
50. Hulshof MM, Faber WR, Kniestedt WF, Boeree MJ, Kreek P. Granulomatous hypersensitivity to protamine as a complication of insulin therapy. *The British journal of dermatology*. 1992 Sep;127(3):286-8. PubMed PMID: 1390174. Epub 1992/09/01. eng.
51. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy. *American journal of clinical dermatology*. 2003;4(10):661-7.



Figür-1: İnsülin alerjisi şüphesine tanısal yaklaşım