

İlaç Alerjileri

Drug Allergies

Mehtap Kılıç, Fadıl Öztürk

Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Alerji Bilim Dalı,
Samsun, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Mehtap Kılıç
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Alerji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye
Tel.: +90 362 312 19 19-3630
Faks: +90 362 457 60 91
E-posta: mehtapkilic507@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 11.02.2009

Kabul Tarihi/Accepted: 22.05.2009

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

ÖZET

İstenmeyen ilaç reaksiyonları oldukça sık görüldüğü halde sadece %15 kadarı immünolojik mekanizmalarla oluşur. İlaç kullanımı artmaya devam ettikçe ilaç alerjisi insidansı da artmaya devam edecektir. İlaç alerjileri klinik uygulama, ilaç geliştirilmesi ve halk sağlığı açısından önemli etkiye sahiptir. Alerjik ilaç reaksiyonlarının önemli sonuçlarından biri olasılıkla daha az etkili, daha pahalı veya daha toksik ilaçların kullanımına neden olmaktadır. Belirtiler yaşamı tehdit edebilir. İlaç alerjilerinin tanısı klinik öykü, deri testleri ve onaylanmış birkaç in vitro teste dayanır. Hasta ve hekimin eğitimi tedavinin önemli bir parçasıdır. Bu makale ilaç alerjilerinin yeni anlaşılması mekanizmalarını, tanı yöntemlerini ve hasta tedavisini gözden geçirmektedir. (*Güncel Pediatri 2009; 7: 76-82*)

Anahtar kelimeler: İlaç alerjisi, patogenezi, tanı, yaklaşım

SUMMARY

Adverse drug reactions are common, but only 15% are immunologically mediated. As drug use continues to increase, the incidence of drug allergy will also continue to rise. Drug allergies have a significant impact on clinical practice, drug development and public health. One of the significant consequences of allergic drug reactions is causing the use of potentially less effective, more expensive or more toxic drugs in the future. The symptoms may be life threatening. The diagnosis of drug allergies relies on clinical histories, skin tests and a very few validated in-vitro tests. Education of the patient and primary care physician is an important component of management. This article reviews the current understanding in the mechanisms and recognizing methods of drug allergy and the management of patients. (*Journal of Current Pediatrics 2009; 7: 76-82*)

Key words: Drug allergy, pathogenesis, diagnosis, management

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre bir ilacın profilaksi, tanı veya tedavi amacı ile kullanımı sırasında oluşan istenmeyen etkileri ilaç ters etkisi olarak tanımlanır (1). Dünya Alerji Organizasyonu'nda bir ilaç reaksiyonunu, IgE veya T hücre aracılıklı hipersensitivite reaksiyonları ile oluşuyorsa ilaç alerjisi olarak tanımlamaktadır (2).

İlaç reaksiyonları yaşamı tehdit edebilecek durumlara neden olabilmesi, hastanede yatış süresini uzatabilmesi, tedavi maliyetini artırabilmesi nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur. İstenmeyen ilaç reaksiyonları hastanede yatan hastaların %10-20'sinde, genel popülasyonun ise %7'sinde oluşmaktadır. İstenmeyen ilaç reaksiyonlarının yalnızca %15 kadarı ilaç

alerjilerine bağlıdır (3). Türkiye'de yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre 6-9 yaş çocuklarda ailelerin bildirdiği ilaç alerjisi sıklığı ise %2,8 bulunmuştur (4).

Thong ve ark.'nın iki yıllık prospektif çalışmasına göre hastanede yatan hastaların %0,42'sinde alerjik ilaç reaksiyonu gözlemlenmiştir. İlaç alerjisine bağlı mortalite ise 1000 başvuruda 0,09 sıklıkta saptanmıştır (5). Günümüzde hastaneye başvuruların %0,3'ü, acil servise başvuruların %3'ü istenmeyen ilaç reaksiyonları nedeni ile olmaktadır (6). Zed ve ark.'nın çalışmasında acile başvuruların %12'si ilaçla ilişkili bulunmuştur, bunların da %40'ını istenmeyen ilaç reaksiyonları oluşturur (7). İngiltere'de 1992-2001 yılları arasında anafilaksiye bağlı ölümler incelendiğinde birinci sırayı %44 ile ilaçlar almaktadır (8).

Suçlanan ilaçlara baktığımızda hastanede yatan hastalarda %75 sıklıkla alerjik reaksiyona neden olan ilaçlar antibiyotik ve antiepileptiklerdir (9). Türkiye’de 6-9 yaş grubu çocuklarda yapılan bir çalışmada en sık ilaç alerjisi penisilin ve diğer beta laktam antibiyotiklere karşı bildirilmiştir (4).

Sınıflandırma

İstenmeyen ilaç reaksiyonlarının %80’i Tip A olarak tanımlanan ilacın farmakolojik etkisi ile ilişkili, doz bağımlı olan ve ilaç kesildiğinde kolayca geri dönen tipi oluşturur. Buna karşın Tip B olarak sınıflanan reaksiyonlar öngörülemez ve reaksiyonların %20’sini oluşturur. Daha az görülmesine karşın reaksiyon şiddetlerinin fazla olabilmesi ve hatta ölüme sonuçlanabilmesi nedeni ile bu reaksiyonlar oldukça önemlidir (10).

Tip B içerisinde incelenen ilaç alerjileri patogeneze göre tip 1’den 4’e kadar hipersensitivite reaksiyonları şeklinde sınıflanmaktadır. Tip 4 de dört farklı alt grup içinde değerlendirilmektedir.

Tüm istenmeyen ilaç reaksiyonları sınıflaması Tablo 1’de gösterilmiştir (11).

Risk Faktörleri

Tüm ilaçlar alerjik reaksiyona neden olabilir. İlaç, tedavi rejimi veya kişi ile ilgili faktörler alerjik reaksiyon olasılığını etkileyebilirler (3). İlacın moleküler büyüklüğünün fazla olması, saf olmaması riski artırır. Yine tek doz kullanıma göre uzun süreli yüksek doz ilaç kullanımları daha fazla alerjik reaksiyona neden olur. Uzun süreli kullanımlarda ilacın aralıklı ve tekrarlayan dozlarda verilmesi devamlı kullanımına göre daha fazla reaksiyona neden olur. En fazla reaksiyon lokal uygulamalarda izlenirken bunu parenteral ve oral uygulamalarda izlemektedir (3,12).

Kişisel faktörler değerlendirildiğinde daha az ilaçla karşılaştıklarından çocuklarda alerjik reaksiyonlar daha az görülür. Kadınlarda risk erkeklerden iki kat daha fazladır. İlaç metabolizmasında görev alan enzimler-

deki kişisel farklılıklar, ailesel genetik yatkınlık ve kişide aynı anda olan enfeksiyöz durumlar riski artırabilir. Ailede ilaç alerjisi varlığı riski 15 kat artırmaktadır (13). Bugün bazı HLA tipleri ile kesin ve güçlü ilişkisi belirlenmiş ilaç hipersensitiviteleri bilinmektedir. Yine genetik polimorfizmin ilaç alerjisi oluşumunda önemli bir rolü olduğu kabul edilmektedir (14). İlaç alerjisi ile ilişkisi tanımlanmış EBV, HIV gibi viral enfeksiyonlar da reaksiyon riskini artırmaktadır (15). Önemli bir bilgi de ilaca hipersensitivite gelişiminde kişinin atopik olmasının riski arttırmadığıdır (16).

Patogeneze

Moleküler ağırlığı 1000 D’den büyük ilaçlar direkt antijenik özellik gösterebilirken küçük moleküller için değişik hipotezler öne sürülmüştür. Hapten hipotezine göre ilaç proteinlere kovalan bağlarla bağlandıktan sonra immün sistemi uyarabilir. Birçok ilaç da direkt olarak proteinlere bağlanma özelliğine sahip değildir. Bunların metabolizmaları sonucu oluşan ürünler hücrel proteinlere bağlanarak prohapten özelliği gösterirler. P-i (pharmacological interaction) hipotezine göre ilaç immün reseptörlerle direkt farmakolojik etkileşime girer. T hücre reseptörüne (TCR) sunulan ilaç T hücreyi direkt uyarır ve immün yanıt oluşturur (Şekil 1). Bu yanıtta daha önceden aynı ilaç ile karşılaşmış olma gerekli değildir. Bu nedenle kimyasal olarak reaktif olmayan veya bilinen metabolizması olmayan (inert) ilaçlarla gelişen veya ilk karşılaşmada oluşan ani reaksiyonlar bu hipotezle açıklanabilir (10,17,18). Bu hipotez, spesifik MHC molekülü, TCR ve ilaç antijeni arasındaki etkileşim sonucu istenmeyen reaksiyonların oluştuğunu savunmaktadır.

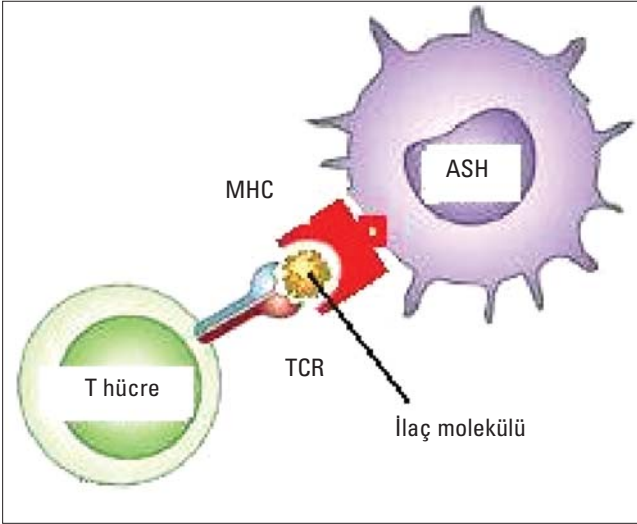
Matzinger’in 1998’te öne sürdüğü tehlike hipotezinde ise önemli olan antijenin vücuda yabancı olması değil, oluşturduğu tehlike sinyalleridir. Bu sinyallerin kaynağı kimyasal stres, ilacın veya reaktif metabolitin sitotoksik etkisiyle hasara uğrayan hücreler, nekrotik hücre ölümü veya ilaçtan bağımsız olarak eşlik eden enfeksiyon gibi başka bir kostimülatör olabilir (10). Normalde oluşmayan bir immün yanıt sayılan stres faktörlerinden herhangi biri varlığında tehlike sinyali oluşturup immün yanıtı başlatır (Şekil 2).

İlaçların biyoaktivasyonunu sağlayan faz 1 reaksiyonların, detoksifikasyonunu sağlayan faz 2 reaksiyonları aşması da hipersensitivite yanıtına neden olabilmektedir (19). Bu noktada metabolizmada yer alan bazı enzimlerin değişik nedenlerle azalması veya fonksiyon kaybı da immünojenik yanıtı neden olabilir (10,18).

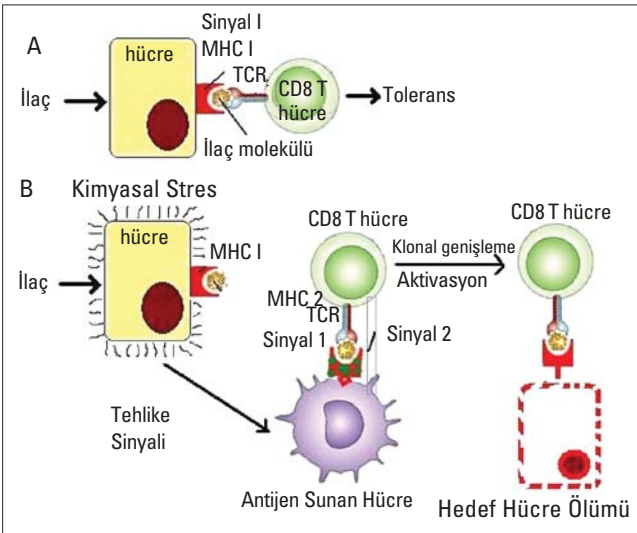
Tablo 1. İstenmeyen ilaç reaksiyonlarının sınıflandırılması (11)

TİP A Öngörülebilir	TİP B Öngörülemeyen
<ul style="list-style-type: none"> • Yan etkiler • İndirekt etkiler • İlaç etkileşimleri 	<ul style="list-style-type: none"> • İntolerans • İdyosinkrazi • Psödoalerjik reaksiyonlar • Alerjik reaksiyonlar

Alerjik reaksiyonlar Coombs ve Gell sınıflamasına göre dört tip hipersensitivite reaksiyonu şeklinde oluşabilir. Tip 1 reaksiyonlar IgE aracılı olarak ani gelişen belirtilere neden olurken tip 2 reaksiyonlarda hücre yüzeyinde bulunan antijenik özellik kazanmış protein-ilaç/metabolit yapısına karşı otoantikörler oluşmakta ve kompleman sistemi uyarılarak hücre lizisi gerçekleşmektedir. Tip 3 reaksiyon ise dolaşımda serbest olarak bulunan ilacın antijenik yapısı ile buna karşı oluşan Ig G/M yapısındaki antikörlerin birleşip immün-kompleks oluşturup postkapiller venüllerde birikmesi esasına dayalı oluşmaktadır (20).



Şekil 1. P-i (pharmacological interaction) hipotezi: İlaç molekülünün direkt olarak T hücreyi uyarması. (ASH: Antijen sunan hücre, TCR: T hücre reseptörü, MHC: Major histokompatibilite kompleksi)



Şekil 2. Tehlike hipotezi: İkincil uyarıcıların varlığında ilaç molekülünün immün yanıt oluşturmaya başlaması

Tip 4 reaksiyonlar için artık dört ayrı subtipten bahsedilmektedir. Tip 4a reaksiyonlarda Th1 hücreler uyarılmakta ve yoğun şekilde IFN gama ve TNF alfa salgılayarak makrofaj ve monositleri uyarmaktadır. Th 2 hücrelerin ana rol aldığı tip 4b reaksiyonda salgılanan IL5 ile eozinofilik inflamasyon oluşmaktadır. Tip 4c reaksiyonda ise CD 8 pozitif sitotoksik T hücreler perforin ve granzim B gibi enzimler salarak direk hücre lizisi yapmaktadır. Nötrofilik inflamasyonla kendini gösteren tip 4d reaksiyonda T hücrelerden salınan CXCL-8 nötrofillerin ömrünü artırırken GM-CSF ise nötrofil apoptozunu önleyerek inflamasyona katkıda bulunur (21). Aynı ilaç birden fazla immün yanıt mekanizması aracılığı ile hipersensitiviteye neden olabilir.

Alerjik ilaç ile aynı ortama konan hasta lenfositlerinin alerjik olmayan kişilerde görülmeyen şekilde proliferasyonu dikkat çekicidir. Birçok ilaç spesifik T hücre yanıtına neden olabilir. Endojen yolak kullanılıyor ise antijenik yapıdaki ilaç veya metaboliti hücre içine alınır veya hücre içinde oluşur ve MHC klas I ile sunulur. Reaktif olan ilaç veya metabolit eğer hücre dışında proteinle haptenezasyona uğramışsa klas 2 MHC ile sunulur (10). Uyarılan T hücrelerden salınan IL4, B hücrelerden IgE salgılamasına neden olurken, IL5 ise eozinofillerin olaya katılmasını sağlar (22). Az bir hücre grubu ise IFN gama üretimi ile olaya katılır. Hiç B hücresi olmayan agamaglobulinemili bir çocukta ilaca bağlı akut gelişen maküler döküntülerin patolojik incelemesinde mono nükleer hücrelerin gözlemlenmesi bu döküntülerin T hücre aracılı oluştuğunu desteklemektedir (23).

Klinik

İlaç alerjisi kendisini en fazla deri bulguları ile göstermektedir. Hastanede yatan hastalarda oluşan ilaç alerjilerinde hastaların yaklaşık %96'sında deride döküntü, %30'unda ise sistemik belirtiler görülmüştür. Ciddi ilaç reaksiyonları olarak sınıflanan Stevens-Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve eksfoliyatif dermatit ise hastaların %5,2'sinde gözlemlenmiştir (9).

İlaç alınımından sonra bir saat içerisinde gelişen hızlı reaksiyonlar kendini ürtiker, anjiödem, rinit, bronkospazm ve anafilaktik şok olarak gösterebilir. Hızlı olmayan reaksiyonlar ise ilaç alımının üzerinden 1 saatten daha fazla süre geçtiğinde meydana gelirler. Bu olgularda makülopapüler döküntüler ve geç oluşan ürtiker, anjiödem görülebilir. Daha az olarak fiks ilaç

erüpsiyonu, ekfoliyatif dermatit, akut jeneralize ekzantamatöz püstülozis (AGEP), eozinofili ve sistemik belirtilerin eşlik ettiği DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) sendromu, SJS ve TEN de görülebilir (21).

İlk olarak antiepileptik kullanımına bağlı bildirilen ilaçların indüklediği "hipersensitivite sendromu" kendisini ateş, döküntü, lenfadenopati ve başta karaciğer olmak üzere değişik organ tutulumları ile gösterir. Bu gün bu klinik tablonun çok değişik ilaçlarla oluşabileceği bilinmektedir (24).

Klinikte en çok korkulan durum ilaca bağlı anafilaksi ve ölüm oluşmasıdır. Aylık benzatin penisilin G kullanan 1790 hastanın prospektif olarak incelendiği bir çalışmada hastaların %3,2'sinde penisiline bağlı reaksiyon, %0,2'sinde anafilaksi, %0,05'inde ölüm ise izlenmiştir. Enjeksiyon sayılarına göre yapılan değerlendirmede 10 000 enjeksiyondan 19'unda reaksiyon, 10000 enjeksiyondan 1'inde anafilaksi, 100 000 enjeksiyondan 3'ünde de ölüm bildirilmiştir (25).

Anafilaksi dışında SJS (%5 mortalite), TEN (%30 mortalite), multisistem organ hipersensitivite sendromu ve organ spesifik tutulumların da ilaçla ilişkili ölüm neden olabileceği akılda tutulmalıdır (3).

Tanı

İlaç alerjilerinin tanınması çoğu kez altta yatan hastalığın klinik belirtileri ile ilacın oluşturduğu belirtilerin benzerliği, aynı anda birden fazla ilaç kullanımının olabilmesi nedeni ile zordur (6). Yapılan bir çalışmada ilaç alerjisi tanısı ile alerji kliniğine gönderilen hastaların sadece %23'ünde gerçek ilaç alerjisi saptanmıştır (26). Çocuklarda yapılan bir çalışmada ilaç reaksiyonu öyküsü veren hastalarda ileri değerlendirme yapılmış ve %94'ünün suçlanan ilacı tolere ettiği görülmüştür (27). İlaç alerjisi öyküsünün gerçek ilaç alerjisinden 10 kat daha fazla olduğu düşünülmektedir (28).

İlaçların hepsinin metabolizmasının ve immün reaktif ürünlerinin bilinmemesi de tanıda zorluklara neden olmaktadır.

Hasta önce öykü ile değerlendirilmelidir. Düzenli veya aralıklı alınan ilaçların ne dozda, ne kadar süre ile alındığı sorgulanmalıdır. Avrupa İlaç Alerjisi Çalışma Grubu (European Network for Drug Allergy, ENDA), ilaç alerjileri için spesifik bir anket formu hazırlamıştır (29,30).

Değerlendirmede ikinci basamak, uygulanabilir ilaçlar için deri testidir. Testin seçiminde reaksiyonun

hızlı veya geç oluşu önemlidir. Hızlı reaksiyonlarda önce deri prik testi tercih edilmelidir. Deri prik testi pozitif bulunursa tanıyı doğrulamak ve irritatif etkiyi dışlamak amacı ile normal olan 3 veya 5 kişide daha deri testi yapılmalı ve onlarda negatif sonuç elde edildikten sonra asıl test pozitif kabul edilmelidir (31). İlaç reaksiyonu sırasında deri prik testi anafilaktik reaksiyona neden olabileceğinden alerjik reaksiyonun üzerinden 4-6 hafta geçtikten sonra deri testi yapılmalıdır. Günümüzde deri prik testleri, özellikle beta laktam alerjisi tanısında önemini korumaktadır. Hem ENDA hem de Amerika Alerji Astım İmmünoloji Akademisi beta laktamlarla oluşan hızlı reaksiyonların tanısında penicilloyl-polylysine (PPL) ve minör determinant karışımı (MDM) ile deri prik testinin ilk sırada olduğunu belirtmektedirler (32). Deri prik testi sadece IgE aracılı reaksiyonları gösterdiğinden T hücre aracılı geç reaksiyonların değerlendirilmesi için deri yama testi yapılmalıdır (33).

IgE aracılı reaksiyonların gösterilmesinde invitro olarak bazofil aktivasyon testi veya ilaca spesifik IgE ölçümü yapılabilir. Spesifik IgE ölçümü hala hızlı ilaç reaksiyonlarının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan invitro yöntem olsa da beta laktamlar, kas gevşeticiler ve insülin gibi sınırlı sayıda ilaç için uygulaması mümkündür. Deri testlerine göre duyarlılığı düşük de olsa deri testi negatif iken spesifik IgE değerleri pozitif olan hastalar bildirildiğinden hızlı ciddi reaksiyon oluşmuş hastalarda provokasyon sonucu ortaya çıkabilecek riskten kaçınmak amacı ile yapılması yararlı olabilir. CAP-FEIA sistemi (Phadia; Uppsala, İsveç) ile özgüllük için %83,3'ten %100'e varan yüksek değerlere karşın, duyarlılık %0-%25 arasında bildirilmiştir. Radioallergosorbent test'in (RAST) özgüllüğü %66,7-%83,3, duyarlılığı %42,9-75 arasında bildirilmiştir. Anafilaktik şok yaşayan ve deri testi negatif olan hastalarda RAST'ın özgüllük ve duyarlılığı %75 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre beta laktam spesifik IgE ölçümlerinin özgüllüğü yüksek duyarlılığı düşüktür (34). İlacın sadece kendisinin değil metabolitlerinin de alerjen olabilmesi spesifik IgE ölçümünün değerini azaltmaktadır (31).

Bazofil aktivasyonunu göstermek amacı ile serum triptaz düzeyi ve bazofillerden histamin salınımının değerlendirilmesi, flow sitometri yöntemi ile bazofil uyarı testi (FAST), hücre sel alerjen uyarı testi (CAST) yapılabilir (35). Histaminin serumda hızla yıkıma uğraması nedeni ile yarılanma ömrü iki saat olan triptazın se-

rumda ölçümü daha çok tercih edilmektedir (36). Bazofiller aktive olduklarında yüzeylerindeki CD45, CD63, CD69, CD203C gibi belirleyiciler artar. Bu belirleyicilerin FAST ile ölçümü alerjinin tanınmasında güvenilir bir yöntemdir. İlaç alerjisi değerlendirilmesinde duyarlılığı %36-97,7, özgüllüğü %90-95 olarak bildirilmiştir (37,38). Alerjenle uyarım sonrası bazofillerden salgılanan LTC4-LTD4-LTE4 ölçümü esasına dayanan CAST yönteminin ilaç alerjilerini saptamada duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olduğu bildirilmiştir (35).

IgE aracılı olmayan ilaç alerjilerinin tanısında IgG ve IgM ölçümleri daha çok ilaçla karşılaşmış olmayı, kompleman aktivasyonu ölçümleri de alerjiden bağımsız tüm komplemanın aktif olduğu durumları gösterdiğinden ilaç alerjisi tanısında çok kıymetli değildir. İlaç alerjisi tanısında kullanılan lenfosit transformasyon testinde şüpheli ilacın toksik olmayan miktarı ile karşılaştırılan T hücre klonlarının proliferasyonundaki artış değerlendirilir ve testin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir (39). Bir çalışmada lenfosit transformasyon testi kinolon kullanımına bağlı egzantem veya AGEP bulguları olan hastaların hepsinde pozitif bulunurken, aynı hastaların sadece yarısında yama testi pozitif bulunmuştur (40). Son yapılan çalışmalardan birinde ilaç alerjilerini değerlendirmede lökosit migrasyon testinin lenfosit stimülasyon testine göre çok daha duyarlı olduğu belirtilmiştir (41).

Ciddi, istenmeyen ilaç reaksiyonlarının öngörüsünde kullanılabilecek yeterli özgüllük ve duyarlılığa sahip çok az sayıda gen veya belirteç de tanımlanmıştır (14,42).

Uygulaması hala tartışmalı olan tanı yöntemlerinden biri de şüpheli ilacın kendisi veya farmakolojik benzerinin çok düşük dozlardan başlanarak kontrollü olarak hastaya verilmesi ilkesine dayanan ilaç provokasyon testleridir (43). İlaç provokasyonu ilaç alerjisi tanısında altın standart olarak belirtilse de mutlaka risk-yarar oranı göz önüne alınarak yapılmalıdır (1). Bousquet ve ark. beta laktam alerjisi saptanmış 257 hastanın %69,3'üne deri testi ile %30,7'sine oral provokasyon testi ile tanı koymuşlar ve öyküde alerji tarifleyen hastaları sadece deri testi ile değerlendirmenin yeterli olmayabileceğine dikkat çekmişlerdir (44).

Tüm bu bilgiler ışığında henüz ilaç alerjisi tanısı koymada duyarlılığı %100 olan bir tanı yöntemi yoktur. Bazofil aktivasyon testleri veya lenfosit aktivasyon testleri gibi yeni tanı yaklaşımlarının geliştirilmesi ile ilaç provokasyon testine ihtiyaç azaltılabilir.

Tedavi

Çoğu ilaç alerjilerinde tedavi, suçlanan ilacın hızlı bir şekilde kesilmesi, semptomatik tedavi uygulanması ve çapraz reaksiyon olabilecek ilaçlardan sakınması ile sınırlıdır.

İlacın yavaş infüzyonunun, antihistaminik ve steroid kullanımının non-alerjik hipersensitivite reaksiyonlarında faydası olabilir ancak gerçek IgE aracılı oluşan reaksiyonlarda faydaları olmadığı bildirilmektedir (30).

Sıklıkla kullanılan yaklaşım hastaya etkin ve güvenli olduğu bilinen ve suçlanan ilaçla çapraz reaksiyon vermesi beklenmeyen başka bir ilacın kullanımınıdır. Bu tedavi olanağının olmadığı durumlarda benzer yapıları nedeni ile çapraz reaksiyon oluşturma riski olsa da böyle bir ilaç ile tedavi seçeneği denenebilir; ancak alerjik olay anafilaksi, TEN veya SJS gibi ciddi bir biçimde oluşmuşsa bu seçeneği kullanmak doğru olmaz (12).

Bazı ilaçlar için de desensitizasyon uygulanabilir (45). Desensitizasyon yöntemi, özellikle enfeksiyon nedeni ile mutlaka kullanılması gereken daha önce alerji gelişmiş antibiyotikler için hala popülerliğini korumaktadır. Oral yol ile desensitizasyon parenteral yola göre aynı etkinliğe sahip olması yanında daha kolay, daha güvenilir ve daha ucuz olması nedeni ile tercih edilmektedir (46). Hem IgE aracılı anaflaktik reaksiyonlar da, hem de direkt mast hücre ve bazofil, kompleman ve lökotrien metabolizması reaksiyonlarını etkileyen anaflaktoid reaksiyonlarda hızlı desensitizasyon protokolleri uygulanabilir (47). Tedavi için önerilen dozun 1/10 000-1/100 000'i ile başlanarak 15-30 dakikada bir doz iki katına çıkılarak tedavi edici doza ulaşılır. Devamlı düşük antijenik uyarı ile mast hücre desensitizasyonu amaçlanmaktadır. Desensitizasyonun mekanizmasını anlamak amacıyla düzenlenmiş bir hayvan modelinde immünkompleks içindeki IgE tüketimi, hapten inhibisyonu, mast hücre ve bazofillerden mediatör salınımı ve antijen spesifik mast hücre desensitizasyonu incelenmiştir. Sonuç olarak oral desensitizasyon sırasında sadece antijen spesifik mast hücre desensitizasyonunun olduğu diğer parametrelerle ilgili bir değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir (46). Desensitizasyonun antijene spesifik olduğu, hücrenin mediatör salılabileme kapasitesinde azalma olmadığı, geçici olup ilaç devamlı verildiği müddetçe sürdüğü, ilaç kesildiğinde belirli bir süre sonra eski duruma döneceği akıldan çıkarılmamalıdır (12,46).

Steven Johnson Sendromu ve TEN olan olgularda özellikle erken dönemde verilen IVIG tedavisinin iyileşmeyi hızlandırdığı ve mortaliteyi azalttığına dair olan çalışmalar giderek artmaktadır. IVIG tedavisinin, keratinosit apoptozuna işaret eden serum fas-L düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda daha faydalı olduğu düşünülmektedir (45).

Prognoz

İlaç hipersensitivite reaksiyonlarının doğal seyri hala iyi bilinmemektedir. Penisilin çalışmalarına göre T hücre aracılı oluşan reaksiyonlar yaşam boyu sürebilir. Buna karşın IgE aracılı oluşan reaksiyonlar ortadan kalkabilirler (48).

Kaynaklar

- World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital. Geneva: The Organization, 1966.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, 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.
- Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:309-16.
- Orhan F, Karakas T, Cakir M, Akkol N, Bahat E, Sonmez FM, Gedik Y. Parental-reported drug allergy in 6-to 9-year-old urban school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:82-5.
- Thong BY, 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.
- Michael E, Weiss MD. Recognising drug Allergy. *Mostgraduate Medicine*. Minneapolis 2005;117: 32.
- Zed PJ, Abu-Laban RB, Balen RM, Loewen PS, Hohl CM, Brubacher JR, et al. Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ* 2008;178:1563-9.
- Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:285-90.
- Thong BY, 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.
- Gruchalla RS. Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:475-88.
- Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM (ed). *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press, 1977:10.
- Adkinson NF. Drug allergy. In: Middleton E, Reed C, Ellis FE (eds.) *Allergy, Principle and Practise*. 5th edition. St. Louis: Mosby, 1998. p.1212-24.
- Attaway NJ, Jasin HM, Sullivan TJ. Familial drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:227.
- Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:317-23.
- Adkinson NF Jr, Essayan D, Gruchalla R, Haggerty H, Kawabata T, Sandler JD, et al. Task force report: future research needs for the prevention and management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:461-78.
- Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, Vervloet D. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy* 1990;45:236-9.
- Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions-new concepts. *Clin Exp Allergy* 2007;37:989-99.
- Sanderson JP, Naisbitt DJ, Park BK. Role of bioactivation in drug-induced hypersensitivity reactions. *AAPS J* 2006; 8:55-64.
- Pirmohamed M, Madden S, Park BK. Idiosyncratic drug reactions. Metabolic bioactivation as a pathogenic mechanism. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:215-30.
- 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. p.575-96.
- Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity drug reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683-93.
- Pichler WJ, Zanni M, von Greyerz S. High IL5 production by drug specific T-cell clones. *Int Arch Appl Allergy Immunol* 1997;113:117-80.
- Kudva Patel V, White E, Karnani E, Collins MH, Assa'ad AH. Drug reaction to ceftriaxone in a child with X-linked agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:888-9.
- MC Carroll, KA Yueng-Yue, NB Esterly, BA Drolet. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome in Pediatric Patients. *Pediatrics* 2001;108:485-492.
- International Rheumatic Fever Study Grup. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet* 1991;337:1308-10.
- Demoly P, Lebel B, Messaad D, Sahla H, Rongier M, Daurès JP. Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy. *Allergy* 1999;54:500-6.
- 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.
- Warrington R. The truth about drug allergies. *The Canadian Journal of CME* 2002;188-93.
- Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54:999-1003.
- Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002;57 Suppl 72:37-40.
- Weiss ME, Adkinson NF. Diagnostic test for drug hypersensitivity. In: Tilles SA (ed). *Drug hypersensitivity*. Immunol and Allergy Clin North Am. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998;18:731-44.
- Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.

33. 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.
34. Romano A, Demoly P. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:299-303.
35. Bavbek S. İlaç allerjilerinde in vitro tanısal testler. In: Bavbek S, Mısırlıgil Z (eds). *İlaç Alerjileri*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005. p.65-84.
36. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26: 51-63.
37. de Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Bienvenu J, Blanca M, Demoly P, Ebo DG, Mayorga L, Monneret G, Sainte-Laudy J. Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:177-89.
38. Sanz ML, Gamboa PM, De Weck AL. Cellular tests in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008;14:803-8.
39. Saito M, Yagi M, Uno K, Takanaka K. Comparative study of the usefulness of the drug-induced lymphocyte stimulation test and the leukocyte migration test in drug allergies. *Biol Pharm Bull* 2008;31:299-304.
40. Schmid DA, Depta JP, Pichler WJ. T cell-mediated hypersensitivity to quinolones: mechanisms and cross-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2006;36:59-69.
41. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers for prediction of severe adverse drug reactions. *N Engl J Med* 2008;358:637-9.
42. Ronaldson KJ, McNeil JJ. Improving drug safety by locating genetic markers for hypersensitivity reactions. *Med J Aust* 2009;190: 641-3.
43. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca 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.
44. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2008;38:185-90.
45. Bahna SL, Khalili B. New concepts in the management of adverse drug reactions. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:517-24.
46. Woo HY, Kim YS, Kang NI, Chung WC, Song CH, Choi IW, et al. Mechanism for acute oral desensitization to antibiotics. *Allergy* 2006;61:954-8.
47. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:476-81.
48. Demoly P, Pichler W, Pirmohamed M, Romano A. Important questions in Allergy: 1-drug allergy/hypersensitivity. *Allergy* 2008; 63:616-9.