



İLAÇ REAKSİYONLARI VE ALLERJİLERİ

Dr. Füsün Erdenen¹, Dr. Müjdat Batur Canöz²

¹ SB İstanbul Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

² Başkent Üniversitesi, İç Hastalıkları Kliniği

ÖZET

İlaçlara bağlı istenmeyen reaksiyonlara pratikte sıklıkla rastlanır. İlaç allerjileri ilaca karşı antikor veya duyarlı T hücrelerinin oluşması sonucunda gelişir. Klinik belirtiler nonspesifik olup bir ya da birden fazla sistemi ilgilendirebilir. Tanı, esas olarak klinik bulgulara dayanır. Deri testleri sınırlı sayıda ilaç için prik, intradermal ve yama testi şeklinde yapılır. Laboratuvar değerlendirmeleri ise pahalı ve zaman alıcı olup seri ölçümlerle anlamlıdır. Uygun koşullar sağlanarak yapılan provokasyon

testleri tanı için değerlidir. İlaç reaksiyonlarının önlenmesi çok önemlidir. Bunun için ilaçlar mutlak ihtiyaç olmadıkça kullanılmamalıdır. Allerji öyküsü olan ilaçlar için alternatif gruplar seçilmelidir. Bazı ilaçların kullanılmasından önce premedikasyon yarar sağlar. Allerjik hastaya gereken ilacın alternatifi yoksa desensitizasyon yapılabilir. Tüm bu tedbirlere rağmen reaksiyon gelişirse lokal veya sistemik belirtilerin uygun tedavisi yapılmalıdır.

• **Anahtar Kelimeler:** İlaç allerjisi, ilaç reaksiyonları. Nobel Med 2007; 3 (3): 4-15

ABSTRACT

DRUG REACTIONS AND ALLERGIES

Adverse effects of drugs are frequently encountered in clinical practice. Drug allergies occur due to the development of drug specific antibody's or sensitized T cells. Symptoms are nonspecific and may involve one or more organ systems. Diagnosis is based on the clinical findings. Skin tests are only available for limited number of drugs. These are performed as prick, intradermal or patch tests. Laboratory evaluation is expensive, time consuming and only meaningful after serial measurements. Application of

provocation tests under appropriate conditions give valuable information for diagnosis of drug allergies. Prevention of drug reactions is very important. Drugs must be used for absolute indication. Alternative therapy medications should be chosen for patients with known drugs allergy history. Premedication may be useful for some drugs. If there is not an available alternative for the drug that the allergic patient needs, desensitization may be practised. If a reaction develops in spite of all the precautions, local and systemic reactions must be treated properly.

• **Key Words:** Drug allergy, adverse drug reactions. Nobel Med 2007; 3(3): 4-15

İlaçlara bağlı istenmeyen etkiler, iyatrojenik hastalıkların başında gelir. ABD'de yapılan bir metaanaliz sonucuna göre bu reaksiyonlar, hastaneye yatırılan hastaların %6,7'sinde gözlenmiş; bunların %0,32'sinin fatal seyrettiği bildirilmiştir. Erişkinlerin %6-7'sinde ilaç allerjisi öyküsü vardır. Ancak bunların gerçek prevalansı belli değildir. Önemli bir sağlık sorunu olan ilaç reaksiyonları ya olduğundan az, ya da gerçekte görüldüğünden daha fazla rapor edilmektedir. Çünkü bu konuda yapılan epidemiyolojik çalışmalar azdır. Reaksiyonlar başka bir hastalığı taklit edebilir, toplumda reçetesiz ilaç kullanımı yaygındır ve çoğu zaman hastalar birden fazla ilacı aynı anda kullanmaktadırlar. İlaç reaksiyonlarının %10 kadarı allerjik olmakla birlikte kişiler, bunların tümünü allerjiye bağlama eğilimindedirler.¹⁻¹⁰ İlaç reaksiyonları öncelikle ikiye ayrılır:

1) İlaçla ilgisiz:

a) Psikojenik: Vazovagal reaksiyonlar, anksiyete, bulantı, senkop

b) Rastlantısal: Hastalığa bağlı olduğu halde yanlışlıkla ilaca bağlanan döküntü gibi belirtilerdir.

2) İlaçla ilgili:

a) Herkeste görülebilen (beklenen): Doz fazlalığı, yan etkiler, sekonder etkiler, ilaç etkileşimleri

b) Hassas kişilerde görülen (beklenmeyen):

İntolerans: İlacın beklenen farmakolojik etkilerinin çok küçük dozlarda dahi ortaya çıkmasıdır.

İdiyosenkrazi: Çok küçük dozlarda, immunolojik olmayan mekanizmalarla ortaya çıkan ve ilacın beklenen farmakolojik etkilerinden farklı reaksiyonlardır.

Allerji: Duyarlı kişilerde ilaca karşı oluşmuş antikorlar veya duyarlılaşmış lenfositler aracılığı ile meydana gelen, ilaç ya da metabolitlerine karşı oluşan reaksiyonlardır.

İlaç allerjileri toplumun küçük bir kısmında görülür. Genellikle ilk kullanımda reaksiyon olmaz. İlacın rahatlıkla kullanılabilirdiği latent bir dönem olup bu süre sıklıkla bir haftadan uzundur. Reaksiyonlar bu grubun beklenen farmakolojik etkilerinden farklıdır ve allerjik hastalık semptomları vardır. Reaksiyon şüpheli ilaç veya onunla çapraz reaktivite gösteren bir benzerinin verilmesiyle uyarılabilir. İn vivo ve in vitro yöntemlerle, ilaca karşı antikorlar veya hassaslaşmış T Lenfositler gösterilebilir. İlacın yeniden alınmasıyla hassas kişide reaksiyonlar ortaya çıkar; kesilmesiyle 3-5 günde geriler. Pseudoallerjik reaksiyonlar ise allerji kliniğini taklit eden, beklenmeyen tablolardır. Ancak spesifik antikorlar veya T lenfositlerinin rol oynadığı gösterilemez.^{1,3,5,6,8}

İLAÇ ALLERJİLERİNİN MEKANİZMASI

İlaçların çoğu immunojenik olmayıp bir makromolekülle birleşerek antijenik nitelik kazanır (penisilin, halotan, asetaminofen, proktolol, vb.). Ayrıca gerek reaktif me-

tabolitlere, gerek kontaminantlara (aspirinin infeksiyon sırasında haptetik özellik kazanması gibi), nadiren de dokulardaki nükleer komponentlere karşı immün cevap uyarılması ile reaksiyonlar ortaya çıkar.⁶ İlacın taşıyıcı bir proteine bağlanması haptenasyon adımı alır. Bir molekülün haptenasyon ve dehaptenasyonu arasındaki denge o ilacın allerjenik özelliği açısından önem taşır. İnsülin, kimopapain gibi bazı ilaçlar büyük molekülü olup kendileri antijen sunan hücre tarafından işlenir. İlaç veya metabolitleri haptenasyon yolu ile reaksiyonları uyarabilir. Haptent taşıyıcı kompleksi neoantijen olarak işlenebilir. Bazen taşıyıcı protein kendisi antijen olarak etki ederek otoantikorların oluşmasına neden olur. İlaç allerjilerinin ortaya çıkmasında 4 tip immunolojik mekanizma da rol oynar.^{1,2,5,6,8}

Tip 1 reaksiyonlar (Ig E yoluyla): Anafilaksi, ürtiker, anjiyoödem, bronkospazm kliniği ile ilaç alımından kısa süre sonra meydana gelir. Anafilaktoid reaksiyonlar ise nonimmunolojik mekanizmalarla ve anafilaksi kliniği ile karşımıza çıkan reaksiyonlardır.

Tip 2 reaksiyonlar (komplemana bağlı sitotoksikite ile): İlaça bağlı hemolitik anemiler, agranülositozlar, interstisyel nefritler, vb.

Tip 3 reaksiyonlar (İmmün kompleks yolu ile): Tetanoz serumu ve penisilin kullanılmasından 2-3 hafta sonra ateş, artralji, vaskülit ve lenfadenomegali ile karakterize serum hastalığı, hidralazin ve prokainamide bağlı lupus, sülfonamidlere bağlı vaskülitler vs.

Tip 4 reaksiyonlar (Geç tip hücresel duyarlılık yolu ile): İlacın kendisi veya koruyucu katkı maddelerine karşı ortaya çıkan kontakt dermatitler bu tip reaksiyona örnektir. Bazen ilaç, güneş ışığı ile karşılaşma sonucu antijenik hale gelir (fotosensitivite). Bazı ilaçların alınması sonunda 4. tip immün mekanizma ile organ hasarları ortaya çıkabilir.

Antimikrobikler, antikonvülsanlar, kemoterapötikler, heparin, insülin, protamin gibi bazı gruplar diğerlerine göre daha fazla immün cevaba neden olur. Uzun süre ve yüksek doz kullanılan ilaçlar daha çok reaksiyon yapar. Sık kullanma ve topikal uygulama riski artırır. Asetillenmenin yavaş olduğu kişilerde, sık ilaç kullanması gereken HIV (+) vakalarda ve kistik fibrozularda reaksiyonlar sıktır. İlaç reaksiyonları ilaçtan sonra dakikalar içinde başlayabileceği gibi haftalar sonra da gelişebilir.^{1-3,8}

İLAÇ ALLERJİLERİNİN KLİNİĞİ

İlaç allerjilerinde görülen klinik belirtiler tanı açısından önemli olmakla birlikte nonspesifiktir. Çünkü bulguların tümü, ilaç dışı antijenlerle ve nonimmünolojik →

mekanizmalarla da ortaya çıkabilir. Hayatı tehdit eden klinik tablolara neden olabilen ilaç reaksiyonlarının cinsi ve yaygınlığı, kişinin immun durumu ve ilacın kullanılmasına neden olan hastalık ile yakından ilgilidir. Klinik tablo birden fazla sistemi ilgilendiren anafilaksi tarzında gelişebileceği gibi, tek bir organ sistemine yönelik olarak da ortaya çıkabilir. Ancak bunları ilacı kullanmadan önce tahmin etmeyi sağlayan bir yöntem mevcut değildir. ^{1-4,11}

İLACA BAĞLI MULTİSİSTEMİK REAKSİYONLAR:

Anafilaksi: İlaç, besin, inhaler ve oral allerjenlerle ortaya çıkabilen anafilaksi, Tip1 immünolojik reaksiyonla oluşur. 2700 hastane hastasından birinde, anafilaksi gelişebilir. Eğer klinik tablo 30 dakikadan daha sonra ortaya çıkarsa ve ilaç oral yolla alınmışsa, geç veya tekrarlayıcı anafilaksi riski yüksektir. Bu vakaların, iki gün kadar izlenmesi uygun olur. Bazı vakalarda fatal anafilaksi, antijenle karşılaşmadan saatler sonra ortaya çıkabilir. Anafilaksi vakaların yarısında erken, %40 kadarında da geç reaksiyon şeklinde gözlenmektedir. Bifazik reaksiyon görülenlerde, 30-60 dakika sonra semptomlarda tekrarlanma olabilir. Anafilaksinın başlangıcında sıcaklık basması, ölüm hissi, yumuşak damakta ve ağız mukozasında kaşıntı, solunum yolu obstrüksiyonu, hipotansiyon, ürtiker ve anjiödem ortaya çıkar. Diyare, karın ağrısı, bulantı, uterusu kramplar ve idrar sıkışıklığı görülebilir. Anafilaksi, vazovagal reaksiyon, globus histerikus, ANÖ (anjyonörotik ödem), mastositoz, karsinoid sendrom ve skombroid sendromdan ayırdedilmelidir. ^{1-3,9,12-14}

Anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyon yaratan madde örnekleri Tablo 1'de gösterilmiştir. ^{1-3,6,13-16}

Tablo 1: Anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyon nedenleri	
Allerjenler	Deri testi ve immunoterapi ekstreleri
Antibiyotikler	Penisilin, streptomisin, vankomisin, sefalosporin, kloramfenikol, polimiksin B, nitrofurantoin, neomisin, amfoterisin B
Heterolog serumlar	Yılan, kuduz serumu, antilenfosit serum
Hormonlar	İnsülin, parathormon, ACTH, estradiol, pitresin
Enzimler	Kimopapain, penisilinaz, kimotripsin, asparaginaz
Terapötik ajanlar	Vitaminler, aşular, toksoidler, streptokinaz, lokal anesteziçiler, kas gevşeticiler, hidrokortizon, asetil sistein
Tanı araçları	Bromsülfofitalein
Katkı maddeleri	Sülfat, benzoat
Kan, kan ürünleri	Plazma, immunglobulin, kriyopresipitat
Araşidonik asit serbestleştiriciler	Aspirin, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, tartrazin
Histamin serbestleştiriciler	Radyokontrast maddeler
Lateks	Eldiven, sonda, kateter, turnike
Besinler	Yerfıstığı, kabuklu deniz ürünleri, balık, süt, yumurta
Diğerleri	Arı, yılan zehiri, serum albumin, Faktör VIII, kemoterapötikler

Serum hastalığı: İlaç ve antiserum verilmesinden 6-20 gün sonra artralji, ateş, deri döküntüleri, lenfadenomegali, nöropati, glomerulonefrit tablosu ile ortaya çıkar. Deri döküntüleri yoksa tanı şüphe ile karşılanmalıdır. Serum hastalığı periferik kanda plazma hücrelerinin bulunabildiği ender hastalıklardan biridir. Test ile serum hastalığı gelişeceği öngörülemez. ^{1,6}

Serum hastalığına neden olabilen ilaçlar: Yabancı serumlar, hormonlar, dekstran, heparin, aşular, tetrasiklin, paraaminosalisilik asit (PAS), sefalosporin, linkomisin, propiltiourasil, fenilbutazon, kinin, penisilin, tiyazid, sülfonamid, nitrofurantoin, hidantoin, barbitürat, hidralazin, kolesistografi ilaçlarıdır. ^{1,6}

Ateş: İlaç allerjilerinde, tek belirti olarak görülebilir. Genellikle ilacın kesilmesinden iki gün sonra düşer. Penisilin, sülfonamid, barbitürat, fenitoin, fenolfitalein ve kininle görülebilir.

Lupus benzeri sendrom: Hidralazin, prokainamid, fenitoin, İNH (izoniazid), praktolol, kinidinle ortaya çıkar. İlaça bağlı olarak ANA (antinükleer antikor) gelişen hastalarda, semptom yoksa ilacın kesilmesi gerekmez. İlaça bağlı otoimmünitede genel olarak klinik daha hafif olup dsDNA (çift sarmal DNA) negatiftir. Antikorlar histonlara bağlı olarak aylar hatta yıllar boyunca kanda bulunabilir.

Vaskülit: İlaça bağlı vaskülitler, kütanöz veya sistemik vaskülit şeklindedir. Aspirin, penisilin, sülfonamid, yabancı proteinler ve iyot ile görülebilen kütanöz vaskülitte esas lezyon palpabl purpuradır. ^{1,6}

İLACA BAĞLI HEMATOLOJİK REAKSİYONLAR

İlaçlara bağlı olarak eozinofili, anemi (aplastik, hemolitik), lökopeni, agranülositoz, trombopeni görülebilir. Kan hücrelerinin hasarı, Tip 2 immün mekanizma ile ortaya çıkar (Tablo 2-3). Eozinofili, ilaç reaksiyonunun tek belirtisi olabilir. Yalnızca eozinofili olduğunda ilacı kesmemeli, ancak eozinofil sayısı sürekli olarak yükseliyorsa kesmelidir. Streptomisin, kanamisin, altun ve dijitalle eozinofili oluşabilir. Nötropenilerde ise ateş, miyalji, boğaz kuruluğu ve infeksiyonlar görülür. ^{1,6,17,18}

Hollanda'da 20 yıllık bir çalışma sonunda, ilaca bağlı 452 agranülositoz tespit edilmiş; bu klinik duruma en çok mianserin, dipiron, sülfosalazin, fenilbutazon, propiltiourasil, sülfametoksazol-trimetoprim ve penisilaminin neden olduğu bildirilmiştir. ¹⁸

İlaça bağlı nötropenilerin bir kısmı, doza bağlı olup ilacın hücre replikasyonu ve protein sentezi ile etkileşimi sonucunda ortaya çıkar. Birden fazla ilaç alan,

Tablo 2: Nötropeni yapan ilaçlar	
Analjezik, antiinflamatuvarlar	İndometasin, altın tuzları, asetaminofen, aminopirin, fenilbutazon, sülfosalazin, dipiron
Antibiyotikler	Kloramfenikol, sefalosporin, klindamisin, streptomisin, rifampisin, sülfonamid, İNH, trimetoprim, tetrasiklin, gentamisin, PAS
Antikonvülsifler	Karbamazepin, fenitoin
Antidepresanlar	Amitriptilin, imipramin
Antihistaminikler	Simetidin, ranitidin
Hipnotik ve sedatifler	Meprobromat, benzodiazepin, fenotiazin
Antimalaryalar	Kinin, klorokin, dapson
Antitiroidler	Propiltiourasil, metimazol, karbimazol
Kardiyovasküler ilaçlar	Kaptopril, disopramid, hidralazin, kinidin, alfametilidopa, prokainamid, propranolol
Diüretikler	Asetazolamid, klortalidon, klorotiazid
Oral antidiabetikler	Klorpropamid, tolbutamid
Diğerleri	Levamisol, allopurinol, klozapin, tiklopidin

Tablo 3: Hemolitik anemi yapan başlıca ilaçlar	
Mekanizma	İlaç
Yüksek afiniteli haptan mekanizması	Penisilin, sefalosporin, tetrasiklin, tolbutamid
Ternary kompleks yolu	Kinin, doksepin, sefalosporin, klorpropamid, antazolin, tolmetin, diklofenak, rifampisin
Otoantikör oluşturarak	Alfametilidopa, L-dopa, diklofenak, prokainamid, mefenamik asit
Nonimmünolojik protein absorpsiyonu	Sefalosporin, sisplatin
Bilinmeyen mekanizmalar	Fenasetin, klorpromazin, omeprazol, İNH 5 fluorourasil, nalidiksik asit, triamteren, tiazid

Tablo 4: Karaciğer hasarı yapan ilaçlar	
Hepatosellüler hasar yapanlar	Kolestaz yapanlar
PAS, amfoterisin B, etakrinik asit, furosemid, altın, rifampisin, sülfonamid, kinidin, pirazinamid, propiltiourasil, MAO inhibitörleri, furantoin, oksifenbutazon, fenotiazin	Eritromisin, klorzoksazon, etilolvinol, imipramin, nalidiksik asit, furadantin, fenotiazin, sulfametoksazol, troleandomisin, sulfonilüreler

ilaç metabolizması eşlik eden hastalıkları nedeniyle yavaşlamış olan hastalarda, bu yolla nonselektif reaksiyonlar olur. İlacın kesilmesinden 4-7 gün sonra, nötrofiller kanda belirir. Monositlerin artışı, iyileşme işaretidir. Kemik iliğinin daha şiddetle süprese olduğu durumlarda düzelme daha uzun süre gerektirir. İlaçla ilişkili cilt reaksiyonları ve eritrosit hasarı gibi immünolojik kaynaklı reaksiyonlar ise doza bağlı olmayıp kadınlarda daha fazla görülebilir.

İlaça bağlı eritrosit hasarları: İlaça bağlı aplastik anemiler, toksik veya idiyosenkrazi mekanizmaları ile kemik iliği depresyonu oluşması sonucu ortaya çıkabilir.¹⁹

Trombopeni oluşturan ilaçlar: İlaç alınmasından

sonra dakikalar içinde, genellikle ilaca bağlı antiplatelet antikorları nedeniyle trombositlerin parçalanması sonucu ortaya çıkar. Tanı, ilacın kesilmesiyle tablonun birkaç günde düzelmesi ve yeniden alınmasıyla tablonun tekrar oluşmasına dayanır. Altına bağlı trombopeni, aylarca sürebilir. Diğer ilaçlarla oluşanlar da, genellikle ilacın kesilmesi ile düzelir. Yeniden uygulandığında ise saatler içinde trombopeni gelişebilir. Klinik peteşi, mukoz membran kanamaları ve ekimozlarla seyreder. Asetaminofen, asetilsalisilik asit, sefalotin, İNH, hidantoin, heparin, dijital, metildopa, fenasetin, kinin, kinidin, rifampisin, sülfonamid ve tiazidlerle trombopeni ortaya çıkabilir. Tonikler içinde bulunan kinin de akla getirilmelidir. Tedavide steroidler, kapiller permeabilite üzerine olan etkileri ile fayda sağlanabilir.²⁰

İlaça bağlı lenfoid sistem etkilenmesi örnekleri; fenitoinle gelişen psödolenfoma, Hodgkin, malign lenfoma ve anjiyoimmünoblastik lenfadenopati tablolarıdır.⁶

KARACİĞER REAKSIYONLARI

İlaçlara bağlı karaciğer hasarı idiyosenkrazi veya allerjik mekanizmalarla oluşur. Birinci tip reaksiyonlar doza bağlıdır. İkinci tip reaksiyonlar için 1-4 haftalık bir dönem gereklidir. Ateş, ağrılı hassas hepatomegali ve deri döküntüsü, eozinofili ile birlikte görüldüğünde ilaç reaksiyonu düşünülmelidir. İlaça bağlı karaciğer hasarı kolestatik, hepatosellüler veya karışık tipte olabilir (Tablo 4). İlaçlarla karaciğerde vasküler lezyonlar ve tümörler de görülebilir.

Eğer ilaç başlandıktan 5-90 gün içinde karaciğer bozukluğu görülmüşse veya tekrar verildiğinde 1-15 gün içinde (kolestaz için 1-90 gün) yeniden enzim yükselmesi oluyorsa ilaca bağlı hasar düşünülmelidir. Çok yavaş metabolize olanlar dışında, kesildikten 15 gün, kolestaz için 1 ay sonra ortaya çıkan hasar ilaca bağlanmamalıdır. Kuşkulu ilacın kesilmesiyle bir hafta içinde %50 civarında düşen; bir ay içinde tamamen normale dönen enzim değişiklikleri olmalıdır. Kolestaz gelişmişse düzelme daha yavaştır. Karaciğer hasarında membranların fiziksel özelliklerinin değişmesi, enzim inhibisyonu, alım (uptake) fonksiyonlarının bozulması, reaktif metabolitler, safrada çözünmeyen metabolitlerin oluşumu ve hücre çatısının bozulması gibi mekanizmalar söz konusudur. Bazı hepatotoksik ajanlar dozla ilişkili hasar yaparken, bazılarında bu etki doza bağlı değildir. İmmünolojik mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlarda eozinofili, ürtiker, döküntü ve bazı otoantikörlerin tespit edilmesi tanıya yardımcı olabilir.^{6,21,22}

SOLUNUM SİSTEMİ REAKSIYONLARI

Astım: İlaça bağlı respiratuvar reaksiyonların en önemlisidir. Astımlıların anamnezinde nonsteroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlara bağlı duyarlılık %2-6 iken, oral uyarı ile bu oran %8-34'e kadar ulaşır. Nazal polip ve sinüzitlilerde ise oranlar %30-40 kadardır. Mekanizma, siklooksijenaz yolunun bloke edilmesi ile lipoksijenaz yoluna bağlı mediatörlerin yani lökotrienlerin artmasıdır. Özellikle aerosol şeklinde uygulanan ilaçlar, enzimler, hipofiz hormonları ve östrojen, astım atağını başlatabilir. Aspirin, NSAİ ilaçlar, kinin ve kinidin, beta blokerler, anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri ve dipiridamol astımı ağırlaştırabilir. Nitrofurantoin ile plevral sıvı ve her türlü akciğer infiltrasyonu görülebilir. İlacın kesilmesi ile lezyonlar 48 saatte geriler. Kronik infiltrasyonlar ise nitrofurantoin veya antineoplastik ilaçlara bağlı olabilir. Amiodaron, fatal sonuçlara yol açabilen akciğer infiltrasyonları meydana getirebilir. Tokainid, flekainid, hidroklorotiazid, altın ve penisilamin ile interstisyel pnömoni meydana gelebilir. Penisilamin ile lupus, Good-Pasture sendromu ve bronşiolitis obliterans vakaları bildirilmiştir. Opioidlerle erişkinin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) görülebilir. Anorektikler pulmoner hipertansiyona, fenotiazin ve butirofenon pulmoner ödeme, metiserjid fibrotik lezyonlar ve kronik plevral efüzyona neden olabilir.^{6,23}

BÖBREK REAKSIYONLARI

İlaçlara bağlı olarak glomerulonefrit, akut ve kronik interstisyel nefrit, nefrotik sendrom tabloları ortaya çıkabilir. Böbrek hasarında hem humoral hem de hücrel immun mekanizmalar rol oynar. İlaça bağlı interstisyel nefritte deri döküntüleri, eozinofili, hematüri, proteinüri, azotemi, piyüri, ateş, raş, artralji ve akut böbrek yetersizliği görülebilir. Penisilin, sefalosporin, vankomisin, tetrasiklin, kinolon, rifampisin, etambutol, sülfonamid, antiviral ajanlar, radyokontrast maddeler, NSAİ ilaçlar, tiazidler, kıvrım diüretikleri, analjezikler, antikonvulsifler, antineoplastikler, sedatifler ve kaptopril immunolojik mekanizmalarla akut interstisyel nefrit yapabilirler. Tanı için kan ve idrarda eozinofillerin artışı, İgE düzeyinin yüksekliği ve galyum sintigrafisinde pozitif tutulum yararlı olabilir.

Akut renal yetmezliklerin %8'i, ilaca bağlı interstisyel nefritlerden kaynaklanır. Radyokontrast maddeler, siklosporin, sisplatin, etilen glikol ve aminoglikozidler akut tubuler nekroza yol açabilir. Bazen hızlı ilerleyen glomerulonefritler ortaya çıkar.

Kronik interstisyel nefrit yapan ilaçlar analjezikler, sisplatin, siklosporin, lityum, ağır metaller, nitrosürel, aminoglikozidler, sefalosporinler, sülfonamidler, tetra-

siklin, vankomisin, pentamidine, amphoteresin B, NSAİ ilaçlar, siklosporin, radyokontrast maddeler, ACE inhibitörleri, D-penisilamin, metofluran, antineoplastiklerdir.^{1,6,24,25} İlaça bağlı nörolojik tablolara örnek olarak, aşılardan sonra gelişen ansefalomiyelitler gösterilebilir.^{1,6}

CİLT REAKSIYONLARI

Cilt reaksiyonları, ilaçlara karşı gelişen reaksiyonlar içinde en çok gözlenenlerdir. Hastanelere yatan hastaların %0,1'inde ilaçlara bağlı olarak ciddi, potansiyel olarak fatal seyredebilen cilt reaksiyonları gözlenir.

Cilt reaksiyonları Coombs Gel sınıflamasına göre şu şekilde sınıflandırılır:

Tip I: Maküler ve ürtikeryal eksantemler

Tip II: Trombositopenik purpura

Tip III: Lökositoklastik vaskülit, hemorajik büllöz eksantemler, serum hastalığı

Tip IV: Diffüz eksantemler, liken, fiks erupsiyonlar, eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz, kronik purpurik reaksiyonlar, psödolenfoma reaksiyonları şeklinde ortaya çıkabilir.

Reaksiyonlar ayrıca toksik veya psödo allerjik mekanizmalarla ortaya çıkabildiği gibi mevcut latent reaksiyonun alevlenmesi şeklinde de görülebilir.^{1-4,6,26-28}

İlaçlara bağlı olarak en sık rastlanan cilt reaksiyonları şunlardır:^{6,27,28}

Morbiliform veya makülopapüler erupsiyonlar: Bu lezyonlar, ilacın başlandığı hafta ortaya çıkıp 1-2 hafta sürer. Sıklıkla ilacın kullanılmasına neden olan infeksiyon hastalığının deri lezyonlarından ayırt edilmesi gerekir. Genellikle gövdede dağılım gösteren bu lezyonların kaybolması için ilacın kesilmesi gerekirse de bazen ilacın kullanılmasına rağmen azalabilir. Ampisilin, amoksisilin, barbitüat, sülfonamid, eritromisin, civalı diüretikler, gentamisin ve altın tuzları bu tip reaksiyonlar meydana getirebilir. Bu lezyonların ortaya çıkmasında, sitotoksik T hücrelerinin rol oynadığı gösterilmiştir.

Ürtiker yüzeysel dermis tabakalarını tutan, sınırları belirli, ciltten kabarık, eritemli, basmakla solan, kaşıntılı deri lezyonlarıdır. Anjiyoödem ise derminin derin tabakalarını ve cilt altını tutan bir ödemdir. Ekstremitelerde, dilde, dudaklarda, iç organlarda ve genital bölgede gelip geçici asimetric lezyonlar şeklinde görülür. Ürtiker ve anjiyoödem aspirin, sülfonamidler, insülin, aşılardan, allerjen ekstreleri, kan ve kan ürünleri, kontrast maddeler, mor-

fin, kodein ve NSAİ ilaçlarla ortaya çıkabilir. Bu reaksiyonlar da, immünolojik veya nonimmünolojik kaynaklı olabilir.

Sabit ilaç döküntüleri: Soliter veya birkaç adet oval, kırmızı kahverengi, keskin sınırlı lezyonlardır. İlacın yeniden alınmasıyla aynı yerde tekrar ortaya çıkar. Tetrasiklin, fenolfitalein, penisilin, antipirin, barbitürat ve iyodürlerle görülür.

Eksfoliatif dermatit: Yaygın kaşıntılı, ciltte soyulma ile giden lezyonlardır. Allopurinol, aminofilin, trimetadion, iyot, altın tuzları ve fenotiazinle görülebilir. Kontakt dermatit yapmış bir ilacın, sistemik yolla uygulanması eksfoliatif dermatite yol açabilir.

Toksik epidermal nekroliz: Epidermin yaygın kaybı ile birlikte, ağır sıvı ve elektrolit denge bozukluğuna sebep olup infeksiyonların katılımıyla fatal seyredebilen bir tablodur. Bu klinik duruma en fazla neden olan ilaçlar NSAİ ilaçlar, sülfonamid, penisilin, antikonvülsan ve salisilatlardır.

Eritema multiforme cilt ve mukoz membranların katılımı ile seyrederek, birlikte boğaz ağrısı ve halsizlik görülür. Sıklıkla herpes gibi bir infeksiyona bağlıdır. Penisilin, sülfonamidler, fenitoin ve fenilbutazon ile de ortaya çıkabilir. Mavi, kırmızı makülopapüler lezyonlar ardından hemoraji, vezikül ve büller görülür.

Stevens-Johnson Sendromu: Çocuklarda infeksiyonlarla ilişkili olabildiği halde erişkinlerde hemen daima ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkar. Eritema multiformenin konjonktiva ve mukozaların da tutulmasıyla seyreden büllöz bir formudur.

Eritema nodozum: Ateş ve artralji ile ekstremitelerin dorsal yüzünde ağrılı kırmızı, mor nodüllerle seyrederek. İyot, bromür, oral kontraseptifler ve sülfonamidlere bağlı olabilir.

Purpura: Sülfonamid, barbitürat ve antihistaminiklerle oluşabilir.

Fotosensitivite reaksiyonları: Cildin ultraviyole ışınlarına maruz kalan yerlerinde ortaya çıkar. Fototoksik veya fotoallerjik mekanizmalarla olur. Fotoallerjik reaksiyonlar tip 4 immünolojik reaksiyonla ortaya çıkar. Fototoksik olanlar nonimmünolojiktir. Antifungal, antihistaminik, suni tatlandırıcı, tiazid, kontraseptif, tolbutamid, güneş koruyucuları, NSAİ ve PABA (para amino benzoik asit) ile görülür.

Likenoid ilaç reaksiyonları altın, antimalaryal, NSAİ, diüretikler, oral antidiyabetikler, beta bloker ve ACE inhibitörleri ile gözlenir. Liken planus benzeri kırmızı,

mor papül ve plaklarla seyrederek.

Kontakt dermatit, cilde temas eden maddelere bağlı olarak gelişen dermatit şeklidir. Kimyasal veya fototoksik ajanlar, hava yolu ile irritasyon oluşturan maddeler, ultraviyole, X ışınları, sıcak, soğuk gibi fiziksel etkenler ile karşılaşma sonucunda; allerjik veya irritan mekanizmalarla ortaya çıkar. Akut dönemde eritem, ödem, papül ve veziküllü, şiddetli kaşıntılı lezyonlar vardır. Etkenle temas sürdükçe, eritemli, kuru bir ciltte krut ve skuamalar gözlenir. Göz kapakları ve yüz gibi derinin ince olduğu yerler daha hassastır. En çok topikal kullanılan neomisin, basitrasin gibi antibakteriyeller, lokal anestezipler, lanolin, güneşten koruyucular ve kortikosteroidler ile görülür.^{6,29}

İlaç alan bir kişide cilt lezyonları görüldüğünde bunların ilaçla ilişkili olabileceği düşünülmelidir. En çok cilt reaksiyonu yapan gruplar antibiyotikler, antikonvülsanlar ve NSAİ ilaçlardır. İlaça bağlı bu reaksiyonlar altta yatan bir hastalığın belirtisi de olabilir. Özellikle lenfoproliferatif hastalıklar ve AIDS bu açıdan önemlidir.³⁰

İLAÇ ALLERJİLERİNDE TANI VE TEDAVİ

İlaç allerjilerinin tanısında ayrıntılı bir anamnez çok önemlidir. Daha önceden reaksiyon yapmış olsun veya olmasın hastanın aldığı tüm ilaçlar gözden geçirilmelidir. Klinik belirtilerin tipi, özellikleri, ilacın başlanması ile reaksiyonların çıkması arasındaki zaman, ilacın kesilmesi ile belirtilerin kaybolup kaybolmadığı sorgulanmalıdır. İlacın veriliş yolu, tedavi süresi, dozu ve daha önceki uygulamalarda karşılaşılan reaksiyonlar, kişisel ve ailevi allerji hikayesi ve ilacın verilmesini gerektiren hastalık hali soruşturulmalıdır. Daha önce karşılaşılmış olan ilaç reaksiyonunun tipi belirlenmelidir. Psikolojik, rastlantısal, doz fazlalığı, ya da immünolojik gibi. Erken reaksiyonlar potansiyel olarak fatal olabileceklerinden, üzerinde önemle durulmalıdır. Anafilaksi, ürtiker ve ANÖ hikayesi reaksiyonun allerjik olma ihtimalini artırır. Nonimmediate (erken ortaya çıkmayan) reaksiyonlar, daha sonra ortaya çıkabilecek erken reaksiyon riskini artırmamakla birlikte bu konuda yalnız anamnezle tahmin yürütülemez.

Tanıda, en son 2 hafta içinde alınmış ilaçlar önemli iken, ilk kez 1 haftadır alınmakta olanlar ve yıllardır kullanılanlar pek sorumlu tutulamazlar. Genellikle immünolojik kaynaklı reaksiyonların ortaya çıkması için latent bir süre gereklidir. Anafilaksi dışında bu reaksiyonlar için ise süre 7-10 gün kadardır.^{1-6,31}

Allerjik reaksiyonların ilaca bağlı diğer reaksiyonlardan ayırt edilmesini sağlayan özellikler şunlardır:
1) Allerjik reaksiyonlar ilacı kullanan hastaların küçük →

bir kısmında görülür.

- 2) Belirtiler ilacın farmakolojik etkilerine benzemez.
- 3) Daha önceden o ilacı kullanmamış kişide, ilacın bir haftadan daha kısa süre ile alınması nadiren reaksiyona yol açar. Bir kez duyarlılaşma olduktan sonraki karşılaşmalarda reaksiyonlar daha hızla gelişir.
- 4) Daha önceden sorunsuzca kullanılan bir ilaç, aylar ya da yıllar sonra allerjik reaksiyona yol açabilir.
- 5) Klinik reaksiyonların anafilaksi, ürtiker, serum hastalığı ve astım şeklinde görülmesi ilaç allerjisini düşündürmelidir. Ayrıca bu reaksiyonların sistemik hastalıkları taklit edebileceği de unutulmamalıdır.
- 6) Reaksiyonlar, ilacın ya da çapraz reaktivite gösteren bir benzerinin küçük dozları ile uyarılabilir.
- 7) Kanda veya dokularda eozinofili bulunabilir.
- 8) İlaça spesifik antikorlar veya T lenfositlerin varlığı gösterilebilir.
- 9) İlaç kesilince günler veya haftalar içinde reaksiyonlar geriler.^{1,2}

Laboratuvar incelemesi olarak kan sayımı, idrar tahlili, karaciğer enzimleri, Coombs testi ve dolaşan immun kompleksler bakılabilir. İlaça karşı immun globulinler, bazofil ve kompleman aktivasyonu, lökotrienlerin ölçülmesi ve lenfosit transformasyon testi (LTT) yararlı olabilir. Ancak özellikle Aspirin ve NSAİ ilaçlar için tanı açısından en uygun test, klinik ve biyokimyasal takip altında ilacın yeniden uygulanmasıdır.^{1-5,31-34}

CİLT TESTLERİ

İlaçlar genellikle basit kimyasal yapılı maddeler olup, immunolojik bir reaksiyon yaratabilmek için taşıyıcı bir proteine bağlanmaları gerekir. Bu nedenle ilaç ile yapılan deri testleri, çoğunlukla semptomları yaratan antijeni ortaya çıkarmaz. Deri testleri antiserumlar, hormonlar, aşılarda, enzimler, penisilin, sefalosporinler, insülin, kimopapain, lokal anestetikler, kas gevşeticiler, heterolog antitoksinler, antitüberküloz ilaçlar, antikonvülsifler, kinidin, sisplatin ve penisilamin için yapılabilir. İlaç duyarlılığı olan bazı hastalarda, ilaçla tüberkülin tipi deri reaksiyonu ortaya çıkarılabilir. Ancak geç reaksiyonlar her zaman anlamlı değildir ve bunlar klinik aktivite ile paralel gitmez. Patch (yama) testleri özellikle topikal ilaçlar, prezervatif maddeler ve endüstriyel kontakt allerjenler için uygundur. Yama testi yapıldıktan 48-72 saat sonra, lokalize dermatit veya vezikül oluşumu takip edilir. Bu testin, sistemik yolla uygulanan ilaçlara karşı duyarlılığı araştırmadaki değeri sınırlıdır. İlaça bağlı organ hasarlarının tanısında yararlı değildir. "Fotopatch" testi, ilacın aynı metotla cilde uygulanmasından sonra cildin ultraviyole ışınlarına maruz bırakılması ile yapılır.^{1-5,31}

İntradermal yolla uygulanan cilt testleri, kişiyi o ilaca karşı duyarlılaştırabileceği gibi, ciddi erken reaksiyonlara

da yol açarak sakıncalı olabilir. İlaçlar ile cilt testi yapılması basit olmakla birlikte, ilacın metabolitlerine karşı reaksiyonu belirleyememektedir. Yalnız komplet antijen niteliğindeki ilaçlar ile yapılan testler anlamlıdır. Bu testler, İgE dışındaki immun mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonların belirlenmesinde yarar sağlamaz. Ancak pozitif bir cilt cevabı elde edilirse, ilaç uygulanması halinde anafilaksi riskinin yüksek olduğu düşünülebilir.

İn vivo testler içinde prik ve intradermal yolla ilaç uygulanması ile erken reaksiyonların takibi, beta laktam duyarlılığının araştırılması için yararlıdır. Yama testleri ve intradermal testin geç olarak okunması ise makulopapüler lezyonların değerlendirilmesinde yararlı bulunmuştur.^{31,35}

İlaç allerjilerinde cilt testinin yorumunda, testi etkileyen teknik faktörler; örneğin test alanı, testin yapıldığı zaman, ırk, yaş, cins, eşlik eden hastalık ve kullanılan tüm ilaçların göz önüne alınması gereklidir. İlacın konsantrasyonu, cildi irrite etmesi ve histamin serbestleştirici özelliği olması halinde yalancı pozitif reaksiyonlar görülebilir.

Bir ilacın cilt testi yapılmasına uygun dozları bilinmiyorsa, normal kişilerde kontrollü testler yapılarak iritan ve yalancı pozitif reaksiyonlar ayırt edilmelidir. Herhangi bir reaksiyon gelişmesi halinde ilaçlar ile cilt testi, tercihan olaydan 2 hafta ile 3 ay sonra yapılmalıdır.^{1-5,31}

Cilt testi sırasında reaksiyon ortaya çıkarsa, ilaç kullanılmamalıdır. Buna rağmen mutlak gereksinim varsa desensitizasyon yapılır. Bu metotla daha küçük doz artışları ile daha uzun zaman aralıklarında tam doza ulaşılır. Nonimmunojenik reaksiyonlarda ise, ilaç bir daha kullanılmaz.

İlaç allerjisi tanısında kullanılan in vitro testler, total ve spesifik İgE ölçülmesi, histamin salınım testi, bazofil degranülasyon testi, lenfosit transformasyon testi (LTT), serum, idrar ve lavaj sıvılarında triptaz, prostaglandin metabolitleri ve anafilatoksinlerin ölçülmesidir. İgE aracılıklı reaksiyonlar için ilaca karşı spesifik İgE ve triptaz, histamin gibi bazofil aktivasyon belirteçleri ölçülebilir; FAST (lenfositometrik bazofil stimülasyon testi) ve CAST (selüler allerjen stimülasyon testi) yapılabilir. İgE aracılıklı olmayan reaksiyonlar için ise ilaca karşı İgG ve İgM antikorları, komplemanlar, lökotrienler ve bazofil aktivasyon belirteçleri ölçülebilir. Ancak tüm bu testler masraflı ve zordur. Ayrıca hastanın bazal değerleri ile birlikte değerlendirildiğinde ve seri ölçümler sonunda anlamlı olup, tanıdaki yararları sınırlıdır. Laboratuvar testleri içinde en çok kullanılanlardan spesifik İgE ölçümleri, erken reaksiyonların →

tanısında; LTT ise, hem erken hem de geç reaksiyonların değerlendirilmesinde kullanılabilir.^{32,35}

Plazma histamin düzeyi reaksiyondan sonraki 10-30 dakikada, triptaz ise 1-2 saatte ölçülmelidir. Triptazın tek bir defa tayini yerine, seri ölçümler daha anlamlıdır. Aynı şekilde eozinofil katyonik protein, eozinofil peroksidaz, eozinofil protein x, major bazik protein gibi eozinofil ve nötrofil kaynaklı inflamasyon belirteçlerinin ölçülmesi, tanı ve tedavinin izlenmesinde yararlı olabilir. Bazofil histamin salınım testi sensitivitesi %68, spesifitesi %93'e kadar ulaşan, allerjik ve psödoallerjik reaksiyonların tanınmasına yarayan bir testtir. Daha önce arı venom allerjisi tanısında güvenli bir metot olduğu ifade edilen bazofil aktivasyon testi de, henüz az sayıda ilaç ve vakada denenmiş olmakla birlikte uygun bir tanı aracı olabilir. LTT ve CAST, cilt testleri ve spesifik İgE değerleri normal olan vakalarda da, anamnez ve klinikle uyumlu pozitif cevaplar gösterebilir.^{1,6,32,36-43}

Tanıda en fazla güven veren provokasyon testi, ilacın klinik ve biyolojik denetim altında yeniden uygulanmasıdır. Bu testler, ilaç dozları 20-30 dakikalık aralarla artırılarak yapılır. Bu sırada tüm resüsitasyon şartları sağlanmış olarak hasta izlenir ve immünolojik ya da nonimmünolojik biyokimyasal değerlendirmeler yapılır. Daha önceden ilaç allerjisi dökümanente edilmiş 452 hastaya uyarı testi yapıldığında, hastaların %21'inin plaseboyla da yakınmalarının olduğu ve %87'sinin allerjik olduğunu ifade ettikleri ilacı test sırasında sorunsuz olarak kullanabildiği görülmüştür.^{1,31,44,45}

Muhtemelen immunolojik mekanizmalarla ortaya çıkmış bir reaksiyon düşünüldüğünde; o ilacın mutlaka kullanılması gerekiyorsa, çok ufak dozlardan başlayarak giderek artırılıp terapötik doza ulaşıncaya kadar provokasyon yapılmalıdır. Bunun için testin yarar ve riskleri hastaya anlatılmalı, testten önce yazılı onay alınmalıdır. Test kişinin asemptomatik olduğu dönemde ve kullanılacak ilacın başka alternatifi yoksa yapılmalı, hiçbir zaman kişisel merakı tatmin için uygulanmamalıdır. Test sırasında resüsitasyon şartları hazır olmalıdır. İlk doz, tedavi dozunun yüzde-binde biri kadardır. Bu doz önce prik, ardından intradermal yolla uygulanır. Reaksiyon negatif ise, 15-30 dakika aralarla (eskiden gözlenmiş reaksiyonlar gecikmiş nitelikte ise 1-2 saat aralarla) doz artışlarına devam edilir.

Önceki reaksiyon hematolojik, Stevens-Johnson Sendromu, epidermal nekroliz, ekfoliyatif dermatit veya anafilaksi şeklinde görülmüşse, şüpheli ilaçla uyarı testi yapılmaz. İlacın kendisi kadar, taşıyıcı veya koruyucu maddelerin de sorumlu olabileceği unutulmamalıdır. Uyarı testinde, şüpheli ilaçlar tek tek hastane koşullarında uygulanmalıdır. İlacın kesilmesi ile reaksiyonların geçmesi de, taniya destek sağlar.^{1,31}

Tüm yöntemlere rağmen ilaç allerjilerinin tanısı, genel olarak kliniğe göre konulur. Çünkü;

- 1) İlaçlar veya metabolitleri immünojen olarak iyi bilinmemektedir.
- 2) İlaça karşı immünolojik cevap ile klinik reaksiyon paralel gitmemektedir.
- 3) İmmünolojik mekanizmalar çok çeşitlidir (allerjik, psödoallerjik vb.).
- 4) Klinik belirtiler çeşitli ve nonspesifiktir.
- 5) Tanı için in vivo ve in vitro testler yetersizdir.^{1,2,31,32}

İLAÇ REAKSİYONLARINDAN KORUNMA

İlaç reaksiyonlarının önlenmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında en önemli yoldur.

- 1) Öncelikle mutlak tıbbi gereksinim olmadıkça ilaç uygulanmamalıdır. Basit hastalıklar için güçlü ve sıklıkla gereksiz ilaçlar verilmemelidir.
- 2) Daha önce bir reaksiyon gözlenmişse, o sırada alınmış tüm ilaçlar gözden geçirilmelidir.
- 3) Reaksiyonların cinsi, niteliği, immünolojik kaynaklı olup olmadığı incelenmelidir.
- 4) Kişinin daha önceden anafilaksi, ürtiker, ANÖ geçirmiş olması, erken tip reaksiyonlar için uyarıcıdır.
- 5) Allerjiden korunmak için en emin yol, çapraz reaktivitesi olmayan bir ilacın kullanılmasıdır.
- 6) Nonimmünolojik mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlardan korunmak için, ilaç bir daha alınmamalıdır.

Bir ilaca karşı allerjisi olduğu bilinen kişide:

- a) Terapötik etkisi benzer, immünolojik reaktivitesi olmayan alternatif bir ilaç seçilebilir.
- b) Reaksiyonu önlemek veya baskılamak için premedikasyon yapılabilir.
- c) Desensitizasyon yapılabilir.

Alternatif tedavi: Halen pek çok ilaç için alternatif seçme olanağı vardır. Bu durumda immünolojik olarak farklı bir ajan seçilip, hasta dikkatle gözlem altında tutulup ilaç uygulanır. Penisilin allerjisi olanlarda, diğer beta laktamlar ve sefalosporinlerle reaksiyon olabileceği unutulmamalıdır. Aminoglikozidlerin aralarında ve paraaminobenzen halkası taşıyan bileşikler (sülfonamidler, sülfonilüre, tiazid, asetazolamid, prokainamid, amino-salisilik asit, vb) içinde de çapraz reaktivite görülebilir. İlaç allerjisi olan kişide uygun alternatif tedavi seçilip, düşük dozda oral uyarı testi yapılmalıdır. Test öncesi mutlaka plasebo verilmelidir.^{1,4,6,33,34,45,46}

Penisilin allerjisi olan hastalarda:

- 1) Alternatif bir antibiyotik olarak makrolidler, vankomisin, kloramfenikol, klindamisin, tetrasiklin verilebilir.
- 2) Semisentetik analoglar kullanılacaksa, cilt testi yapıp negatif (-) ise küçük dozda başlayıp giderek artan dozlar uygulanmalıdır.
- 3) Sefalosporinler mümkünse kullanılmamalıdır. →

4) Hayati bir nedenle penisiline mutlak gereksinim varsa, desensitizasyon yapılmalıdır.

Erişkinler, damar yoluyla penisilin verilenler, daha önce penisilinle reaksiyon tanımlayanlar allerjik reaksiyon açısından daha fazla risk altındadır. Amerika'da yirmi yıllık bir çalışma sonunda, toplumda yaklaşık %10 civarında penisiline bağlı reaksiyonlar saptandığı, yalnızca negatif deri testi sıklığının %3,6 dolayında olduğu gözlenmiştir. Kişide penisilin allerjisi anamnezi olup mutlak penisilin gerektiğinde major ve minör determinantlarla test yapıp, negatifse penisilin uygulanması; cilt testi pozitif ise desensitizasyon yapılması önerilmiştir.⁴⁷

Penisilin allerjisi olduğunu söyleyen hastaların %80-90'ında cilt testi negatif olup, bu hastaların %97-99'u penisilini rahatlıkla tolere edebilmektedir. Oysa ki cilt testi yapılmadan yalnızca anamnez göz önüne alındığında, bu hastalar penisilinden kaçınmakta, vankomisin gibi bir antibiyotik gereksiz yere kullanılmaktadır.^{48,49}

Farklı antibiyotiklere karşı duyarlılık ile ortaya çıkan "çoklu ilaç allerjisi sendromu" da özellikle kadınlarda, eşlik eden NSAİ ilaç hassasiyeti ile birlikte seyreder. Bu hastalarda alternatif antibiyotiklerle oral uyarı testi yapılması duyarlı, emin ve ucuz bir yöntemdir. Test öncesi mutlaka plasebo verilmelidir.^{46,50}

Cilt testi pozitif ilaçlar kullanılmamalıdır. Ancak negatif olanların da sistemik reaksiyon konusunda garanti taşımadığı bilinmelidir.

Aspirine duyarlı hastalara asetaminofen, parasetamol, klorokin, kodein, meperidin, salisilamid, propoksifen, sodyum salisilat ve COX₁ (siklooksijenaz) enzimini daha az baskılayanlar, ya da COX₂ inhibitörleri verilebilir. Aspirin duyarlılığı olan kişilerde, iki gün önceden iki kez bir mg ketotifen başlanarak reaksiyon önenebilir. Steroidler, genellikle aspirine bağlı bronş spazmını önlemezler. Daha önce kromoglikat ve teofilin verilmesinin yararı tartışmalıdır. Lökotrien reseptör antagonistleri, bu reaksiyonları önleyebilirler. Nazal ve oküler semptomlar, antihistaminiklerle kontrol edilebilir. Cilt belirtileri, antihistaminik ve steroidlere cevap verir. Astım, kronik ürtiker ve anjiyödemli hastaların ASA (asetil salisilik asit) ve NSAİ ilaçlardan kaçınmaları, tartrazinli ilaç ve besin almamaları önerilmelidir. Aspirine allerjisi olan kişilerin ve bronşial astımlıların, metamizole de duyarlı olabileceği unutulmamalıdır.^{6,9,34,51,52}

Daha önceden NSAİ ilaçlara allerjisi olduğu ifade edilen hastaların, %55'inin bu grup ilaçları rahatlıkla kullanabildiği; gerçek duyarlılığın ise %13 civarında olduğu gösterilmiştir. Bu kişilere oral provokasyon testi yapılmadan, gereksiz yere ilaçlar kısıtlanmamalıdır.⁵³

Plasebo kontrollü oral provokasyon testi, kişinin aspirini tolere edeceğini gösterebilir. Aspirin intoleransı olanların çoğu, COX₂ inhibitörlerini kullanabilirler.⁵⁴

Koroner arter hastalığı nedeniyle sürekli aspirin kullanması önerilen, aspirin duyarlılığı bulunan hastalara desensitizasyon yapılabilir. Bu kişilerde resensitizasyonu önlemek için tedavinin aralıksız sürdürülmesi gerekir.⁵⁵ Kontrast madde allerjisi olanlara sintigrafi, ultrasonografi, MR gibi görüntüleme yöntemleri tercih edilmelidir. Kişiyi ilaç verilmeden önce hidrasyonu sağlanmalı, kalp hastalarında sodyum tuzu ihtiva eden maddeler kullanılmamalı, noniyonik maddeler seçilmeli, EKG monitörizasyonu sağlanmalı ve gerekli hastalara premedikasyon yapılmalıdır.^{9,56,57} Her ne kadar iyonik olmayan kontrast maddelerin tercih edilmesi öneriliyorsa da, iki grup arasında yan etkiler açısından anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Özellikle ioxaglate ile fazla, iopamiro ile daha az allerjik reaksiyon gözlemlendiği bildirilmiştir.⁵⁸ Anesteziklere karşı allerjiden korunmak için, anamnezde anafilaktoid reaksiyon tanımlayanlarda uçucu anesteziklerin ve rejyonal anestezinin uygulanması daha uygun olabilir. Cilt testi pozitif olan anestezikler kullanılmamalıdır. Ancak negatif reaksiyon verenlerin de, sistemik reaksiyon açısından garantisi yoktur. Astımlılarda preoperatuar dönemde solunum fonksiyonları mutlaka değerlendirilmeli, anestezide bronkospazm yapmayan ajanlar seçilmelidir. Steroide bağımlı, nazal polipli astımlılar, aspirin kullanılmamalıdır.^{9,56,57}

Lokal anestezik allerjisi son derece nadir olup, prik ve ardından intradermal test ile reaksiyon yoksa provokasyon yapılabilir. Benzoik asit ve amid grubu olarak iki ana sınıfa ayrılan lokal anesteziklerden bir grup ile reaksiyon gelişirse, diğer gruptan bir ilaç seçilmelidir. Cilt testinde negatif cevap elde edilmesi, hastanın büyük olasılıkla ilacı reaksiyon riski olmadan alabileceğini gösterir.^{8,9,39,56}

PREMEDİKASYON

Korunma yollarından biri de premedikasyondur. Özellikle radyokontrast maddeler, opioidler ve kas gevşeticilerin uygulanmasından önce, antihistaminik ve steroidler verilir (Tablo 5).

Tablo 5: Radyokontrast maddeler için premedikasyon		
İlaç	Yol	Uygulama
Prednisolone 50 mg	Oral, İM	İşlemden 13, 7 ve 1 saat önce
Diphenhydramine 50 mg	Oral, İM	İşlemden 1 saat önce
Ephedrine sülfate 25 mg	Oral	İşlemden 1 saat önce
NOT: Kalp hastası ve hipertansif olanlara efedrin verilmemelidir. ^{8,9,56,57}		

İgE'ye bağlı olmayan ve anafilatoksinler yolu ile gelişen anafilaktoid reaksiyonlar, steroid tedavisine daha hassastır. Hava yolu aşırı cevaplılığı olan hastalara, beta 2 agonistler ve teofilin verilebilir. Kontrast maddeler için %9'a varan allerjik reaksiyon riski premedikasyonla %0,5'lere inmiştir. Ayrıca, reaksiyonların şiddeti de azalır.

DESENSİTİZASYON

İlacın hayatı tehdit eden anafilaksi tablolarına yol açabileceği bilindiği halde, başka bir alternatif kullanma imkanının bulunmadığı durumlarda yapılır. Metodun temeli belirli aralıklarla doz artışı yapılarak, saatler ve günler içinde ilacın tam dozunun kullanılmasıdır. Desensitizasyon, ancak kullanılan ilaca özeldir. Hekim kontrolü altında ve yoğun bakım şartları sağlanarak yapılır. Profilaktik olarak antihistaminik, steroid, adrenalin verilmez. Beta blokerler önceden kesilir.

İgE yolu ile ortaya çıkan reaksiyonlarda, hızlı desensitizasyon pek çok hastada başarılı olabilir. Penisilin için desensitizasyon yapılacaksa, kristalize penisilin 100 Ü/ml'den başlayarak 1.000.000 Ü/ml'ye kadar 5 farklı dilüsyon hazırlanır. En dilüe olandan çizme metodu ile başlanarak sonuç negatif ise önce intradermal, ardından subkütan yolla ilaç verilir. 15 dakikada bir dozlar artırılır. Hastanın tansiyon, nabız, solunum durumu sürekli kontrol edilir. Damar yolu açık olarak ve acil gereksinim olabilecek ilaçlar hazır bulundurulur. Teste devam edilir. 15 dakikada bir, dozlar iki katına çıkarılır. En son doza varınca, İV tedaviye geçilir. Penisilin için, oral desensitizasyon protokolları da vardır. Bunun için, 100 üniteden başlayıp 15 dakikada bir dozlar katlanarak uygulamaya devam edilir. Desensitizasyon sırasında enjeksiyon yerinde geniş bir lokal reaksiyon olursa, ara verilerek reaksiyonun geçmesi beklenir. Daha düşük dozlarla ve intervaller açılarak doz artışları da daha düşük tutularak devam edilir. Desensitizasyondan sonra, cilt testi de negatifleşir. Refrakter periyotta derinin histamin cevabı korunmuştur ve mast hücreleri diğer uyarıcılara cevap verirken gerekli ilaç sorunsuzca alınabilir. Bu sırada anafilaksi beklenmez. Akut hızlı desensitizasyon, standart injeksiyon immunoterapisinden farklı olup, cevapsızlık, tedavinin sürdürüldüğü dönem boyunca sağlanır. İnsülin desensitizasyonunda reaksiyon gözlenirse, insülin kesilmez. En son uygulanan dozun üçte birine inilip yavaş yavaş %2-3 artışlar ile gerekli doza ulaşılır. NSAİ ilaçlara bağlı bronkospazmlarda da, aspirin desensitizasyonu yapılabilir.^{1,4-6,14,33,46}

Antiserum uygulamalarında 1/10, 1/100, 1/1000'lik dilüsyonlar hazırlanır. Prick testi negatif ise 15 dakikada bir dozlar iki katına artırılarak, en sonunda dilüe edilmemiş serumdan deri içine 0,02 ml verilir. Test sonucu negatif ise deri altına, büyük volümler verilecekse kas içine

uygulanır. Test pozitif ise, ilacın uygulanması konusunun bir kez daha düşünülmesi gerekir. Bu test ile serum hastalığı olup olmayacağı tahmin edilemez. Yumurtada üretilen viral aşılar için, aşının 1/10'luk dilüsyonu ile test yapılır. Prick testi ve intradermal 1/100'lük dilüsyon negatif bulunursa, muhtemelen kişi aşığı tolere edebilir. Ancak klinik olarak yumurta allerjisi olan kişilerde bile, aşı sorunsuz olarak uygulanabilmektedir.^{14,59}

İLAÇ REAKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Tedavide üç ana prensip vardır:

- 1) Sorumlu mekanizmanın tespiti
- 2) Sorumlu ajanın tespiti
- 3) Süpresif veya sakinleştirici tedavi

Herhangi bir reaksiyonla karşılaşıldığında, her zaman tedavinin kesilmesi gerekemeyebilir. İlaç kesme kararı reaksiyonun şiddetine, özelliğine, ortaya çıkan reaksiyonun tedavi edilmesi veya edilmemesi halinde göstereceği muhtemel seyre, alternatif ilaçların değerlendirilmesine bağlıdır. Çoğu zaman destekleyici tedavi ile birlikte ilaca devam edilmesi, kesilmiş ilacın yeniden başlanmasından daha kolaydır. İlacın kesilmesiyle genellikle semptomlar birkaç günde geriler. Tedaviyi kesmenin anafilaksi riskinden daha tehlikeli olabileceği durumlarda steroid, antihistaminik ve sempatikometiklerle reaksiyon kontrol altına alınabilir. Hafif reaksiyonlarda ilacın kesilmesi yerine asıl hastalığın ve cilt belirtilerinin takibi uygundur. Ağır reaksiyonlarda ise, cilt lezyonlarına ve sistemik tutulumu göre tedavi yapılır.^{1,4-6,33} Anafilaksi tedavisinde amaç; hipoksiyi önleme, intravasküler volümü artırma ve daha fazla mediatör salınmasını önlemektir. Bunun için:

- 1) Vital bulgular takip edilmeli
- 2) Gerekirse kardiyopulmoner resüsitasyon yapılmalı
- 3) Adrenalin 0,3-0,5 ml SC, İM (%0,1'lik), şok halinde 1/100.000'lik adrenalin 10 ml 10 dakikada (1/1000'liğin %1 dilüsyonu hazırlanarak) infüze edilebilir
- 4) Havayolu açıklığı sağlanmalı, gerekirse intubasyon veya trakeostomi yapılmalı
- 5) Damar yatağı doldurulmalı, 500-2000 ml %5 dekstroz, gerekirse volüm genişleticiler verilmeli
- 6) Hipotansiyon varsa dopamin 2-20 µg/kg/dk veya noradrenalin 4-8 µg/dk verilerek yeterli sirkülasyon sağlanmalı
- 7) Antihistaminikler (difenhidramin 25-50 mg 5-10 dakikada İV, simetidin)
- 8) Bronkospazm için nebulize salbutamol, İV teofilin 4-7 mg/kg
- 9) Hidrokortizon 100 mg İV-İM
- 10) Beta blokaj varsa glukagon 1-5 mg İV bolus ve 5-15 µg/dk infüzyonla
- 11) Bradikardi varsa atropin 0,3-0,5 mg 10 dakikada bir İM veya İV, maksimum 2 mg yapılmalı
- 12) En az 4-5 saat gözlem altında tutulmalı

13) Çıkışta hastaya eğitim verilmelidir

Anafilakside kardiyovasküler kollaps, bazen adrenaline dirençli olabilir. Rutin tedavide intramüsküler uygulanan adrenalinle düzelmeyen vakalarda, epinefrin infüzyonu; sıvılar yetersizse metaraminol, methoxamine ve vazopressin verilebilir. ^{1,4,6,11,12,43,59-62}

İlaça bağlı sitopenilerde ilaç mutlaka kesilmelidir. Ciddi vakalarda transfüzyon gerekebilir. Alfametildopaya bağlı Coombs (+) hemolitik anemilerde, ilaç kesilmesi şart değildir. Ciddi infeksiyonlarda yüksek doz penisiline bağlı hemolitik anemilerde, ilaç kesilmeden doz azaltılarak kombine antibiyotik ile tedaviye devam edilebilir.

İlaça bağlı serum hastalığında, sorumlu ilaç kesilmelidir. Antihistaminik ve steroidler kullanılabilir. Ağır vakalarda plazmaferez gerekebilir.

İlaça bağlı cilt reaksiyonlarında da, mümkünse sebep olan ilaç kullanılmamalıdır. Alternatif ilaç mevcut değilse, erüpsiyonlara rağmen ilaca devam edilebilir. Hastanede yatan veya birden fazla ilaç kullanan hastalarda, reaksiyon yapma ihtimali en fazla olan ilaç kesilmelidir. Erüpsiyonların tedavisi için ilaç verilmeyebilir. Cilt lezyonlarından ilaç allerjileri için en tipik olan ürtiker, H₁ ve H₂ blokerleri ile tedavi edilir. Beta 2 agonistler tedaviye eklenebilir. Steroidler 30-40 mg/gün prednizolon dozunda eklenip semptomlar kontrol altına alındıktan sonra inilebilecek en düşük dozların günün boyunca uygulanmasına geçilebilir. En fazla sülfonamidlerin ve valdecoxib grubu COX₂ inhibitörlerinin kullanılması ile ilgili bulunan Stevens-Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekroliz, hayatı tehdit eden cilt reaksiyonlarıdır. ⁶³ Vakaların erken tanınip hastaneye yatırılması, yanık üniterlerinde izlenmesi, infeksiyon ve yara bakımının sağlanması, lezyonların debridmanı gerekir. Yüksek doz stero-

id, İVİG (intravenöz immün globulin), antihistaminikler, hidrojen peroksitli veya lokal anesteziikli gargara lar uygulanabilir. ⁶⁴ Ateş, adenomegali ve infeksiyon düşündür en ağız kokusu varsa, eritromisin bir hafta süre ile günde bir gram verilebilir. Ayrıca sıvı ve elektrolit dengesi sağlanmalıdır. ^{6,33}

Özet olarak ilaç reaksiyonlarının önlenmesi ve korunma için:

- 1) İlaç kullanmadan önce iyi bir değerlendirme yapılmalıdır.
- 2) İlacın mutlak gerekliliğinden emin olmalıdır.
- 3) Daha önceden karşılaşılan reaksiyonlar değerlendirilmeli, reaksiyon oluşmuşsa alternatif ilaç düşünülmelidir.
- 4) En az duyarlılaştırıcı ilaç seçilmelidir.
- 5) Bir ilaca allerji hikayesi varsa, o ilaç mümkünse kullanılmamalıdır.
- 6) Alternatif ilaçların da allerji yapabileceği unutulmamalıdır.
- 7) Mümkün olan ilaçlar için, tedaviden önce cilt testleri uygulanmalıdır (antiserumlar, aşular, penisilin, insülin, enzimler). Reaksiyon gelişmesi yönünden, hastalar yakın gözlem altında tutulmalıdır.
- 8) Beta laktam antibiyotiklere allerjik kişiler için, bu ilaçları mutlak kullanma zorunluluğu varsa desensitizasyon yapılmalıdır.
- 9) Lokal anesteziikli için riskli hastalara test dozu ardından tedrici artış yapılmalıdır.
- 10) Önceden allerjik reaksiyon görülmüş ilacın kullanılması gerektiğinde premedikasyon yapılmalıdır.
- 11) Anafilaktoid reaksiyonlar için, antihistaminik ve steroidlerle premedikasyon yapılmalıdır.
- 12) Oral yol tercih edilmeli, intermittan kullanımdan kaçınılmalıdır.
- 13) İlaçlar daha dilüe ve yavaş verilmelidir. ^{1,4,33}

	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Füsün Erdenen, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları ve Allerji Uzmanı 4. Dahiliye Klinik Şefi /İSTANBUL fusunozerdenen@hotmail.com
	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 03 / 02 / 2006 • KABUL TARİHİ: 09 / 03 / 2007

KAYNAKLAR

- 1 Ditto AM. Drug Allergy, Grammer L, Greenberger P. (eds.) Patterson's Allergic Diseases 6th Edition. Lippincott Company, Philadelphia 2002: 295-334.
- 2 Adkinson NF. Drug Allergy, E. Middleton. (ed.) Allergy Principles and Practise 6th ed. The Mosby Company, Philadelphia 2003:1679-1694
- 3 Mellon MH, Schatz M, Patterson R. Drug Allergy, Lawlor G, Fischer T. (eds.) Manuel of Allergy and Immunology Third edition. Little Brown and Company, Boston-Toronto 1988: 242-271.
- 4 Dennis R. Allergic Drug Reactions. Immunol Allergy Clin North Am 1987; 185-297.
- 5 Report of a BSACI Working Party. Drug hypersensitivity. Clin and Exper Allergy 1993; 23: 14-18.
- 6 DeSwarte RD. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 1984; 74: 209-224.
- 7 Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a metaanalysis of prospective

studies. JAMA 1998; 279: 1200-1205.

- 8 Adkinson F, Pongracic J. Drug Allergy, Holgate S, Church M, Lichtenstein L.(eds.) Allergy Second ed. Mosby International Limited, London 2001: 155-162.
- 9 G n lAdal o lu.Yalanc Allerjik la Reaksiyonlar .Allerji ve mmunoloji B İteni (II.Ast m veAllerjik-Hastal klar Kongresi zel say) 2001; 35-36: 40-44.
- 10 Demoly P, Gomes ER. Drug hypersensitivities: definition, epidemiology and risk factors. Allergy Immunol (Paris) 2005; 37: 202-206.
- 11 Bala S, Weaver J, Hastings KL. Clinical relevance of preclinical testing for allergic side effects. Toxicology 2005; 209: 195-200.
- 12 Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1986; 78: 76-83.
- 13 Dal M. Anafilaksi rnekleri ve Tedavisi. Allerji ve mmunoloji B İteni (II. Ast m ve Allerjik Hastal klar Kongresi zel say) 2001; 35-36: 122-127.
- 14 Castells M, Horan R, Ewan P, Church M. Anaphylaxis, Holgate S, Church M, Lichtenstein L. (eds.) Allergy Second ed. Mosby International Limited, London 2001: 163-173.

- 15 Pham NH, Weiner JM, Reisner GS, Baldo BA. Anaphylaxis to chlorhexidine. *Clin Exper Allergy* 2000; 30: 1001-1007.
- 16 Nickles, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunology* 1998; 101: 465-528.
- 17 Dale CD. Neutropenia and Neutrophilia, Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, Seligsohn U. (eds.) *Williams Hematology* 6th ed. Mc Graw-Hill Medical Publishing Division, New York 2001: 823-834.
- 18 van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated agranulocytosis. *Am J Hematol* 1998; 57: 206-211.
- 19 Packman C. Drug-related immune hemolytic anemia, Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, Seligsohn U. (eds.) *Williams Hematology* 6th edition. Mc Graw- Hill Medical Publishing Division, New York 2001: 657-663.
- 20 James NG, Mujahid AR. Trombocytopenia, Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, Seligsohn U. (eds.) *Williams Hematology* 6th ed. Mc Graw-Hill Medical Publishing Division, New York 2001: 1495-1539.
- 21 Akarca US. Toksik ve ilaca ba l hepatit, li in G, Bibero lu K, S leymanlar G, nal S. (eds) *Temel Hastal klar .G ne Kitabevi* Ankara 2003: 1711-1721.
- 22 Mc Nally PR. Drug induced liver diseases, Peter Mc Nally. (ed.) *GI/Liver Secrets* Third ed. Hanley & Belfus, INC, Philadelphia 2001: 174-181.
- 23 Liubov BN. Drug induced respiratory disorders. *Drug Safety* 2000; 23: 143-164.
- 24 Brady HR, Brenner BM. Acute renal failure, Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. (eds) *Harrisons Principles of Internal Medicine* 16th ed. Mc Graw Hill, New York 2005:1644-1653.
- 25 Vural A, Yenicesu M. Tubulointerstitial Hastal klar, li in G, Bibero lu K, S leymanlar, nal S. (eds.) *Temel Hastal klar .G ne Kitabevi*, Ankara 2003: 1412-1422.
- 26 Boyvat A. la alerjisi ve deri. Ast m Alerji mmunoloji (XIV. Ulusal Alerji ve Klinik mmunoloji Kongresi zel say) 2006; 4: 32-37.
- 27 Braun O, Falco G, Plewig H, Wolff H, Burgdarg WHC. Reactions to medications, Braun O, Falco G, Plewig H, Wolff H, Burgdarg WHC. (eds.) *Dermatology* 2nd ed. Springer, Berlin 2000: 403-430.
- 28 Mungan D. rtiker ve anjo dem, M s rl gil Z. (ed.) *Allerjik Hastal klar. ANTIP A yay nlar .* Ankara 2004: 336-358.
- 29 Boyvat A. Kontakt Dermatit, M s rl gil Z. (ed.) *Allerjik Hastal klar. ANTIP A yay nlar .* Ankara 2004: 359-381.
- 30 Lutzow-Holm C, Ronnevig JR. Cutaneous drug reactions (abs). *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; 125: 2483-2487.
- 31 B y k zt rk S. la alerjilerinde in vivo tan sal testler. Ast m, Allerji, mmunoloji (XIII. Ulusal Alerji ve Klinik mmunoloji Kongresi zel say) 2005; 3: 85-89.
- 32 Bavbek S. la alerjilerinde in vitro tan sal testler. Ast m, Allerji, mmunoloji (XIII. Ulusal Alerji ve Klinik mmunoloji Kongresi zel say) 2005; 3: 90-95.
- 33 Gruchalla RS. Drug Allergies. *Prim Care* 1998; 25: 791-807.
- 34 Simon RA, Namazy J. Adverse reactions to Aspirin and antiinflammatory drugs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 239-252. 174-181.
- 35 Viola M, Quarantino D, Gaeta F, Valluzzi RJ, Caruso C. Allergic reactions to antibiotics, mainly betalactams: facts and controversies. *Allerg Immunol (Paris)* 2005; 37: 223-229.
- 36 Ordoqui E, Zubeldia JM, Aranzabal A, et al. Serum tryptase levels in adverse drug reactions. *Allergy* 1997; 52: 1102-1105.
- 37 Laroche D, Lefrancoise JC, Gerald JL, Dubois F. Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 1992; 69: 611-614.
- 38 Sanz ML, Garcia MC, Caballero MR, et al. Basophil activation test in the diagnosis of allergy to medicines (abs.). *An Sist Sanit Navar* 2003; 26: 39-47.
- 39 Bavbek S. la alerjileri, M s rl gil Z. (ed.) *Allerjik Hastal klar. ANTIP A yay nlar .* Ankara 2004: 382-397.
- 40 Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, et al. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. *Anesthesiology* 1991; 75: 945-949.
- 41 Birnbaum J, Porri F, Pradal M, Charpin D, Vervloet D. Allergy during anesthesia. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 915-921.
- 42 Nyfeler B, Pichler WJ. Lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 175-181.
- 43 Brown SG. Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 359-364.
- 44 Hassoun S. Importance of realistic tests for drug allergy. *Allergol Immunol Paris* 1998; 30: 284-286.
- 45 Passalacqua G, Milanese M, Mincarini M, Ciprandi M. Single dose oral tolerance test with alternative compounds for the management of adverse reactions to drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 242-247.
- 46 Greenberger P. Allergic reactions to individual drugs, Grammer L, Greenberger P. (eds.) *Patterson s Allergic Diseases* 6th ed. Lippincott Company, Philadelphia 2002: 335-359.
- 47 Klaustermeyer WB, Gowda VC. Penicillin skin testing: a 20-year study at the West Los Angeles Veterans Affairs Medical Center. *Mil Med* 2005; 170: 701-704.
- 48 G ler N. Penisilin allerjisinin tan s . *Allerji ve mmunoloji B lteni (II. Astma ve Allerjik Hastal klar Kong. zel say)* 2001; 35-36: 45-47.
- 49 Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 405-410.
- 50 Asero R. Detection of multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 185-188.
- 51 Amayasu H, Nakabayashi M, Akahori K, shizaki Y, Shoji T. Cromolyn sodium suppresses eosinophilic inflammation in patients with aspirin intolerant asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:146-150.
- 52 Paganin F, Poubeau P, Yvin JL, Arvin Berod C. The effectiveness of leukotriene antagonists in the treatment of aspirin intolerant asthmatic patients. *Press Med* 2003; 32: 978-984.
- 53 Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol* 2005; 15: 164-167.
- 54 elik G, Erkekol FO, Bavbek S, Dursun B, M s rl gil Z. Long-term use and tolerability of cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with analgesic intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 33-37.
- 55 Golla pudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2004; 292: 3017-3023.
- 56 Kalyoncu F. la alerjilerinde pratik yakla m. *Allerji ve mmunoloji B lteni (II. Ast m ve Allerjik Hastal klar Sempozyumu zel say)* 2001; 35-36: 48-49.
- 57 Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Prevention of generalized reactions to contrast media. *Eur Radiol* 2001; 11: 1720-1728.
- 58 Juergens CP, Khaing AM, McIntyre GJ, Leung DY, Lo ST. Adverse reactions of low osmolar non-ionic and ionic contrast media when used together or separately during percutaneous coronary intervention. *Heart Lung Circ* 2005; 14: 172-177.
- 59 Grammer LC. Immunologic reactions to high molecular weight therapeutic agents, Grammer L, Greenberger P. (eds.) *Patterson s Allergic Diseases* 6th ed. Lippincott Company, Philadelphia 2002: 360-371.
- 60 Jeffrey L, Kishiyama MD, Daniel Adelman. Allergic and immunologic disorders, Lawrence MTierney, Stephan McPhee, Maxine Papadakis. *Current Medical Diagnosis and Treatment* 43rd ed. Lange Medical Books, New York 2004: 753-777.
- 61 Dal M, olako lu B. Anafilaksi, alangu S, G ler K. (eds.) *Acil Dahiliye* 6. bask . *AND Yay nc l k Ltd ti, stanbul* 2002: 329-337.
- 62 olako lu B. Anafilaksi.. *Solunum* (1. Ast m & Rinit G nleri zel say) 2004; 6: 196-200.
- 63 La Grenade L, Lee L, Weaver J, Bonnel R, Karwoski C. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf* 2005; 28: 917-924.
- 64 Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 9: 419-436.